

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**REFLUJO DUODENOGASTRICO
INTERDIGESTIVO POSTCOLECISTECTOMIA**

TESIS DOCTORAL

MANUEL CABELLO RODRIGUEZ

1995

"...Si los políticos se han acostumbrado a hablar de imperios creados por la fuerza militar y económica, yo me atrevo a hablar de otro imperio que ha surgido de la lucha por la vida del hombre y sus representantes son los médicos. Dicho imperio forma parte de otro todavía más vasto, el de la ciencia, que ha sido el primero en rebasar las fronteras y los límites de los continentes. Yo lo denomino el "Imperio Universal de los Cirujanos".

SIR D'ARCY POWER

A mi mujer Marta, por el cariño siempre y la resignación, a veces, con los que ha sabido llevar la elaboración y, sobre todo, la transcripción de esta Tesis.

A mis hijos, Marta y Manuel, porque con sus travesuras vespertinas supieron estimular la faceta noctámbula de su padre para pensar y escribir.

A mis padres, Manuel y Ma Luisa, por haberme inculcado su ilusión por la vida, por la familia y, en alguna medida por el trabajo.

Agradecimientos

El trabajo que se presenta en esta Tesis ha sido realizado en el Servicio de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital Militar Universitario "Gómez Ulla" de Madrid.

Deseo expresar mi agradecimiento a todos los miembros del Servicio de Medicina y Cirugía Experimental, con los que he compartido en los dos últimos años las alegrías y los sinsabores que alternativamente nos iba proporcionando este trabajo; especialmente a D. Angel Aguilera, Comandante Veterinario, hombre inquieto y polifacético, que siempre se ocupó de resolver los problemas grandes o pequeños que el trabajo iba planteando; sin olvidarme de D. Carlos Gutierrez, biólogo, al que siempre recordaré por su iniciativa y gran sentido del humor. Tampoco puedo olvidarme de D. Félix Mellado, Brigada auxiliar de Veterinaria, por su inapreciable ayuda en la obtención de cada una de las determinaciones que se efectuaron en este trabajo.

Este trabajo no hubiera sido posible sin la colaboración de un buen amigo y maestro durante mis años de Especialidad, el Dr. D. Manuel Somaza, buen cirujano y mejor persona, al que siempre tuve dispuesto para echarme una mano.

Quiero dar las gracias, asimismo, al Dr. D. Fernando Rosales, del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Militar Universitario "Gómez Ulla", por analizar en un tiempo record más de trescientas muestras, sacrificando sus ratos libres.

Agradezco a mi buen amigo y compañero, José Sáenz Montoro, Capitán Médico, su colaboración en las intervenciones quirúrgicas que hemos realizado para este trabajo.

Al Dr. D. Carlos Menéndez, Tte. Coronel Médico, otro de

mis buenos amigos y maestro durante mis años de Especialidad, porque, a pesar de su carácter escéptico, siempre me ha animado y ayudado a concluir este trabajo.

Gracias, al Prof. D. Santiago Tamames Escobar que fué mi profesor en la Universidad Complutense y mi maestro cuando fui alumno interno en su Cátedra, de lo cuál puedo preciarme, y es ahora uno de los directores de esta Tesis. Asimismo gracias, al Dr. D. Jesús González Lobo, General Director del Hospital Militar Universitario "Gómez Ulla", creador de una escuela de cirujanos militares, que ha sido mi maestro durante los primeros años de Especialidad y es otro de los directores de esta Tesis.

Quiero expresar mi agradecimiento a los Dres. D. Dámaso Sánchez de Vega y D. Juan Montero Vázquez (Tte. Coronel Médico), asimismo directores de esta Tesis, por sus valiosos comentarios en cada etapa del trabajo, de los que siempre ha recibido dirección eficaz y apoyo incondicional.

Por último, agradezco a los Dres. D. José Luis López-Rubio (Coronel Médico) y D. José Luis Pérez Piqueras (Coronel Médico) sus consejos en la confección y redacción de algunos aspectos de esta Tesis.

INDICE

	<u>PAGINA</u>
I. INTRODUCCION	1
II. FUNDAMENTOS TEORICOS	5
FISIOLOGIA DEL APARATO BILIAR	5
1. Función de la vesícula biliar	5
2. Función de la vía biliar y del esfínter de Oddi	9
3. Mecanismos de formación de la bilis hepática	12
3.1 Papel de los canalículos biliares	12
3.2 Papel de los conductos biliares	15
4. Composición de la bilis hepática y vesicular	16
4.1 Composición de la bilis hepática	16
4.2 Composición de la bilis vesicular	19
4.3 Factores que influyen en la composición biliar	20
5. Cinética de los ácidos biliares	21
5.1 Condiciones normales	21
5.2 Condiciones especiales	28
6. Control de la secreción y evacuación de la bilis	35
6.1 Control de la secreción de la bilis hepática	35
6.2 Control de la evacuación de la bilis al duodeno	38
7. Actividad motora del tracto biliar	40
7.1 Bases eléctricas y mecánicas	40
7.2 Control Nervioso	47
7.3 Control Hormonal	50
7.4 Motilidad normal del tracto biliar	53
7.5 Alteraciones de la motilidad biliar	56
ACTIVIDAD MOTORA DEL AREA ANTRODUODENAL	64
1. Anatomía funcional del estómago, píloro	

	<u>PAGINA</u>
y duodeno	64
2. Fisiología de la actividad motora	
gastroduodenal	69
2.1 Bases celulares de la actividad motora.	
Propiedades electromecánicas del músculo	
liso gástrico y duodenal	69
2.2 Patrones de la motilidad gastroduodenal	75
2.2.1. Patrón de ayuno: El complejo motor	
interdigestivo (IDMC) o complejo	
motor migrador	75
2.2.2. Patrón digestivo	78
2.3 Control Nervioso	79
2.4 Control Hormonal	85
2.5 Métodos de estudio de la actividad motora	
gastroduodenal	97
3. El área antroduodenal	99
3.1 Coordinación motora del área antroduodenal	99
3.1.1 Papel del área antroduodenal en el	
control del vaciamiento gástrico	101
3.1.2 Resistencia al flujo ejercida por	
el área antroduodenal	101
3.1.3 Resistencia antroduodenal en el	
control del reflujo duodenogástrico	104
3.2 Contribución del segmento pilórico	106
3.2.1 El píloro como elemento individual	
y como parte integral del área	
antroduodenal	106
3.2.2 Papel del píloro en el control del	
vaciamiento gástrico y en la resis-	
tencia ejercida por el área gastro-	
duodenal	107
3.2.3 Papel del píloro en el control del	
reflujo duodenogástrico durante el	
período interdigestivo	109

	<u>PAGINA</u>
REFLUJO DUODENOGASTRICO (DGR) EN EL PERIODO INTERDIGESTIVO	112
1. Reflujo duodenogástrico normal y patológico	112
2. Responsabilidad de la resistencia del área antroduodenal y de su coordinación motora	115
3. Responsabilidad del segmento pilórico	119
4. Relación del reflujo duodenogástrico con el complejo motor interdigestivo	119
5. Ciclo secretor interdigestivo y reflujo duodenogástrico	121
6. Influencia de la secreción biliar sobre el reflujo duodenogástrico	123
7. Influencia de las alteraciones biliares sobre el reflujo duodenogástrico	124
8. Reflujo duodenogástrico y colecistectomía	128
9. Métodos de estudio del reflujo duodenogástrico	130
EFFECTOS DE LA COLECISTECTOMIA	135
1. Alteraciones en la bilis tras la colecistectomía	135
2. Colecistectomía y ciclo secretor interdigestivo	138
3. Influencia de la colecistectomía sobre la actividad motora coordinada antroduodenal	139
4. Efecto de la colecistectomía sobre la liberación de péptidos gastrointestinales reguladores de la función motora y secretora del tracto gastrointestinal	141
5. Influencia de la colecistectomía sobre la velocidad de tránsito intestinal	143
6. Colecistectomía y alteraciones motoras del tracto biliar	144
7. Colecistectomía y reflujo duodenogástrico. Síndrome postcolecistectomía	147

	<u>PAGINA</u>
III. OBJETIVOS	155
IV. MATERIAL Y METODOS	156
MODELO EXPERIMENTAL	156
METODOLOGIA	158
1. Registro del complejo motor interdigestivo	158
2. Determinación de ácidos biliares en el jugo gástrico	160
3. Determinación de péptidos gastrointestinales en plasma	162
ANALISIS ESTADISTICOS	162
V. RESULTADOS	164
VI. DISCUSION	194
VII. CONCLUSIONES	208
VIII. RESUMEN	211
IX. BIBLIOGRAFIA	I-XLV

INTRODUCCION

El reflujo duodenogástrico (DGR) es un acontecimiento que ocurre normalmente durante el ayuno, tanto en el perro (1) como en el hombre (2). Se produce de forma cíclica en relación con las fases del complejo motor interdigestivo (IDMC), siendo máximo durante la fase II tardía de este fenómeno mioeléctrico y secretor.

Aunque el reflujo duodenogástrico puede ser considerado como un suceso normal cuando su frecuencia y cantidad son pequeñas, cuando éstas aumentan se convierte en un suceso patológico capaz de lesionar la mucosa gástrica (3, 4) pudiendo producir o no síntomas.

La colecistectomía parece aumentar el DGR en el período interdigestivo, sobre todo cuando la vesícula es funcionante (5, 6). La pérdida de la función de reservorio biliar producido por la intervención, da lugar a un flujo de bilis más o menos continuo hacia el duodeno durante el período interdigestivo, con alteración de la secreción cíclica interdigestiva de la bilis (7, 8) o sin pérdida completa de aquélla (6, 9). La presencia constante de bilis en el duodeno capaz de refluir hacia el estómago resulta un factor predisponente para la producción del DGR tras la colecistectomía. Sin embargo, este hecho no explicaría por sí mismo el DGR de bilis aumentado tras la intervención.

Se han propuesto diversos trastornos para explicar la presencia de un DGR aumentado en los pacientes o animales de experimentación sometidos a la colecistectomía. La disfunción del esfínter pilórico (10, 11, 12) se considera en la actualidad un mecanismo poco probable en la producción de un DGR aumentado (1, 13, 14). En los trabajos más recientes se ha involucrado a la alteración de la coordinación motora

antroduodenal como mecanismo responsable del DGR tras la colecistectomía (5, 6, 15, 16, 17, 18). Podría producirse una incoordinación motora antroduodenal durante la fase II del IDMC, en el sentido de un predominio de la actividad motora retrógrada sobre la actividad propulsiva o de aclaramiento a nivel del área antroduodenal (3). Para estos otros (19) podría producirse una falta de sincronización entre el cierre del esfínter pilórico y la contracción duodenal, por la aparición de contracciones duodenales atípicas durante la fase II del IDMC. Por fin, en otros estudios (20, 21), la falta de coordinación antroduodenal se atribuye a que el IDMC se iniciaría en el duodeno o por debajo del mismo, produciéndose las contracciones duodenales cuando el píloro se encuentra todavía abierto.

Alteraciones en la calidad de la bilis (7, 22, 23), en la liberación de péptidos gastrointestinales (24) o en la regulación neurógena (25, 26, 27) podrían ser los responsables del trastorno de la coordinación motora antroduodenal tras la colecistectomía (2, 4, 5, 17, 18, 28).

Tras la colecistectomía, aunque el DGR puede producirse con mayor frecuencia y en mayor cantidad que antes de la intervención (15, 29), en la mayoría de las ocasiones no se llegan a producir síntomas aunque en muchos sujetos asintomáticos el reflujo sea mayor de lo esperado. Sin embargo, en algunos casos el DGR aumentado en ayunas, en interacción con otros factores (duración del contacto del material refluido con la mucosa gástrica, componentes del jugo duodenal refluido), puede ocasionar una gastritis por reflujo alcalino bilio-pancreático, que ha sido propuesta como causa del denominado síndrome postcolecistectomía (30, 31, 32).

La mayoría de las colecistectomías representaron éxito en el alivio de los síntomas preoperatorios, aunque con el tiempo los síntomas pueden reaparecer o bien desarrollarse nuevas molestias dispépticas, denominadas en conjunto síndrome postcolecistectomía (33, 34, 35, 36), hasta en un 10-30% de los pacientes intervenidos. En muchos de estos casos la presencia de un reflujo aumentado en frecuencia y/o intensidad, bien por sí mismo o a través de la producción de una gastritis por reflujo alcalino, podría ser responsable de los síntomas dispépticos que constituyen el síndrome postcolecistectomía. Sin embargo, no parece existir una correlación entre el grado de reflujo y la presencia, frecuencia e intensidad de los síntomas dispépticos; y tampoco parece existir correlación entre el grado de reflujo y los cambios histológicos en la mucosa gástrica (24, 37).

El DGR aumentado en el período interdigestivo y la gastritis por reflujo alcalino que puede ocasionar podrían producirse casi inmediatamente después de la colecistectomía (17, 20).

En el presente estudio, se ha pretendido objetivar la frecuencia con la que la colecistectomía produce reflujo duodenogástrico biliar en el período interdigestivo, en un período tan precoz como a las seis semanas de la intervención. Asimismo la cantidad y la frecuencia del reflujo de ácidos biliares hacia el estómago y la tasa de incremento con respecto a los valores preoperatorios en caso de que existiera un reflujo preoperatorio considerado normal.

También se ha tratado de poner de manifiesto la posible relación entre el reflujo duodenogástrico con las fases del complejo motor interdigestivo, y si aparecía alguna anomalía en la secuencia normal del complejo motor interdigestivo tras

la intervención, que pudiera explicar una alteración en la coordinación motora antroduodenal responsable de un reflujo duodenogástrico aumentado en frecuencia y/o cantidad.

Por último, se ha tratado de investigar si podría producirse algún cambio postoperatorio en la concentración plasmática de determinadas hormonas gastrointestinales, en relación con las fases del complejo motor interdigestivo, que se pudiera correlacionar con la posible presencia de alteraciones motoras antroduodenales, siendo conscientes de la limitación que representa el hecho de que algunas de ellas actúan de forma simultánea, preferente o única como neurotransmisores del complejo sistema nervioso gastrointestinal.

FUNDAMENTOS TEORICOS

FISIOLOGIA DEL APARATO BILIAR

1.- FUNCION DE LA VESICULA BILIAR

La vesícula biliar tiene dos cometidos importantes en la fisiología del aparato biliar: 1) almacenar y concentrar la bilis hepática, acidificándola al mismo tiempo, y 2) evacuar la bilis al duodeno en el momento más apropiado tras la ingesta; aunque este acontecimiento también se produce de forma parcial y cíclica durante el período interdigestivo.

La vesícula biliar presenta una capacidad en reposo de unos 35-50 ml. Recibe una parte importante de la bilis secretada por el hígado, una vez que el esfínter de Oddi aumenta su resistencia produciendo el llenado retrógrado de la VBC. Las válvulas espirales de Heister del conducto cístico parecen actuar a modo de férula para evitar el plegamiento del conducto cístico y posibilitar el flujo biliar tanto hacia dentro como hacia fuera de la vesícula (38). Sólo la mitad de la bilis secretada por el hígado durante el ayuno entra en la vesícula y el resto fluye hacia el duodeno (39).

Mediante su función de reservorio, la vesícula biliar puede almacenar la mayor parte de la reserva orgánica de ácidos biliares, y esta función es un factor determinante del tamaño, cinética, metabolismo y composición de la reserva total de ácidos biliares, así como de los otros lípidos biliares (40). La pérdida de la función de reservorio en la colelitiasis y tras la colecistectomía modifica el metabolismo de los lípidos biliares y, por tanto, la composición de la bilis hepática.

Las diferencias de composición entre la bilis hepática

y la vesicular indican que alrededor del 90% del agua de la bilis hepática se absorbe en la vesícula. La permanencia de 3 a 4 horas de la bilis hepática en la vesícula biliar es suficiente para concentrarla hasta los niveles hallados en la bilis obtenida de la vesícula biliar después del ayuno (41).

La vesícula concentra la bilis mediante una rápida extracción de H_2O , $ClNa$ y CO_3HNa . Los componentes sólidos de la bilis se concentran alrededor de 10 veces. La rápida absorción de H_2O previene contra el aumento de la presión intravesicular y, por otra parte, ayuda a mantener un nivel de presión bajo en el sistema biliar (presión basal en la VBC aproximadamente unos 5-10 cms. de H_2O).

La mucosa de la vesícula biliar es más permeable a los cationes que a los aniones, lo que origina un gradiente de potencial eléctrico: la superficie serosa es positiva en relación a la superficie mucosa debido al efecto de fricción de los cationes por el movimiento del agua (potenciales de corriente). Como resultado de la existencia de un gradiente eléctrico y de la falta de un gradiente osmótico, se desarrollan potenciales de difusión que también contribuyen a la carga positiva de la superficie serosa (que tiene menor concentración de sales). Por ello, posiblemente la mayor permeabilidad de la mucosa vesicular a los cationes se debe a la presencia de cargas negativas fijas en los canales de membrana para el agua y los electrólitos (42).

El transporte a través de la mucosa vesicular, por tanto, comprende un desplazamiento de $ClNa$ y CO_3HNa contra un gradiente electroquímico, seguido de agua en respuesta a un gradiente osmótico. El transporte activo parece producirse en las membranas celulares laterales.

Se produce, además, cierto grado de absorción de bilirrubina no conjugada y de ács. biliares no conjugados por difusión pasiva. En menor medida se absorben fosfolípidos y colesterol, que en su mayoría quedan retenidos en la pared vesicular.

La composición física de la bilis parece influir en la absorción desde la vesícula biliar. Cuando se absorbe el agua, se forma una capa de componentes de la bilis relativamente irreabsorbibles junto a la mucosa que aumenta a medida que se produce la absorción de aquella.

Los únicos mecanismos conocidos que controlan la absorción desde la vesícula biliar son los factores que determinan la longitud del período de permanencia de la bilis en contacto con la mucosa vesicular: la liberación de CCK-Pz y el nº de ciclos de la circulación enterohepática.

Una de las diferencias entre la composición de la bilis hepática y la vesicular estriba en el menor pH de ésta última. Aunque se desconoce el mecanismo exacto por el que la vesícula acidifica la bilis, parece ser que el más probable sería un intercambio de H^+ por Na^+ en la superficie mucosa, junto con secreción de Na^+ y un anión en la superficie serosa.

Para el vaciamiento del contenido de la vesícula biliar y su entrada en el duodeno son precisas la contracción de la vesícula biliar y la relajación del esfínter de la porción terminal del colédoco.

En experimentos realizados en perros se demostró una presión intervesicular media de unos 7-10 cms. de H_2O , no existiendo diferencias notables de presión entre el interior

de la vesícula y el de la VBC. A los 60 seg. de la ingesta, la presión intravesicular media se elevó hasta unos 12-16 cms de H₂O y la bilis fluía al duodeno durante los 2 min. siguientes (flujo 1-2 ml/min.). Posteriormente disminuía la presión intravesicular y cesaba el flujo biliar. A los 7 min., cuando el alimento entraba en el duodeno, se reanudaba el flujo biliar, que se mantenía constante en 0'5-0'75 ml/min. durante 90 min., sin variación en la presión intravesicular (43). Parece que la respuesta inicial consistiría en una contracción vesicular unida a cierto grado de relajación del esfínter en respuesta a una estimulación vagal, mientras que la segunda respuesta se debería principalmente a la liberación de CCK-Pz en respuesta a la presencia de alimentos en el duodeno, que producía fundamentalmente una relajación de la resistencia al flujo por parte del esfínter.

La vesícula biliar sólo se vacía normalmente en respuesta a una comida, como resultado de la contracción mediada en principio por el vago, seguida por el efecto contráctil de la CCK-Pz sobre la vesícula biliar y de su efecto relajador sobre el esfínter de Oddi. No obstante, la vesícula biliar no se rellena simplemente de manera pasiva durante los períodos de ayuno y se descarga a continuación por completo en el duodeno como reacción a la ingesta de alimento. El volumen de la vesícula biliar en ayunas no permanece estático, produciéndose vaciamiento y rellenado parciales en relación con el paso de los complejos motores migratorios (MMC) hacia el duodeno (44). Estos movimientos de la bilis ayudan a prevenir su estratificación y sobresaturación en solutos y facilitan, además, el intercambio gradual de bilis entre la vesícula biliar y el colédoco, con lo que ayudan a conservar la homeostasia.

Estudios en perros han demostrado que la vesícula biliar se contrae en ayunas disminuyendo su volumen en más de un 40%, y que esta contracción se produce durante la fase II tardía del IDMC, inmediatamente antes de la aparición de la fase III.

2.- FUNCION DE LA VIA BILIAR Y DEL ESFINTER DE ODDI

Los conductos biliares extrahepáticos canalizan la bilis secretada por las células parenquimatosas hepáticas hacia la vesícula y hacia el duodeno. Además la VBC del hombre y del perro no exhibe actividad propulsora primaria y su papel principal parece que es proporcionar una presión tónica constante, en concordancia con la disposición histológica del músculo liso en forma longitudinal. En realidad se comporta como un conducto de baja presión para que la bilis pueda ser almacenada en la vesícula o conducida hacia el duodeno sin modificaciones de la presión en el aparato biliar.

El esfínter de Oddi regula la presión en el árbol biliar y el flujo de bilis hacia la vesícula y/o el duodeno.

El llenado de la vesícula biliar depende del ritmo de secreción de bilis por parte del hígado y de la resistencia al flujo a través del extremo inferior del conducto biliar producida por el esfínter de Oddi. Aunque el conducto cístico manifiesta propiedades de tipo esfinteriano (45) y reacciona a estímulos nerviosos y hormonales (46), es el esfínter de Oddi el que desempeña la función clave en la dirección del flujo biliar hacia el interior de la vesícula o desde ésta hacia el duodeno.

BOYDEN (47) describió 3 esfínteres en la porción intraduodenal denominada ampolla de Vater: el esfínter del colédoco, el esfínter pancreático y el esfínter de la ampolla. Consideró que el más importante funcionalmente era el esfínter coledociano, que revestía el segmento submucoso intraduodenal en un trayecto de unos 5-6 mm. El esfínter de Oddi verdadero era el conjunto de los 3 esfínteres, aunque el uso generalizado hizo que se aplicase el nombre de esfínter de Oddi al esfínter ampular.

Posteriormente BOYDEN (48) consideró que el esfínter de Oddi humano se podía dividir en 4 sectores: 1) el esfínter del colédoco, que rodea a la porción distal del colédoco justo antes de su unión con el conducto pancreático; 2) el esfínter pancreático, capa de músculo circular que se encuentra en el extremo final del conducto pancreático; 3) el esfínter de la ampolla, que, cuando existe, rodea a la ampolla a nivel de la papila duodenal; 4) un haz de músculo liso longitudinal en el espacio entre los conductos biliar y pancreático.

Por medio de contracciones y relajaciones el esfínter de Oddi desempeña un papel fundamental en el llenado de la vesícula biliar, en la entrada de la bilis y jugo pancreático en el duodeno y en la prevención del reflujo del contenido duodenal a la VBC.

El llenado de la vesícula biliar se lleva a cabo por desviación de la bilis que debía entrar en el duodeno, al contraerse el esfínter de Oddi. La presión secretora máxima desarrollada por el hígado es de unos 30 cms de H₂O en diversos animales de experimentación y de 39 cms de H₂O en el hombre. Sin embargo, la presión basal en el colédoco se aproxima a 10-12 cms. de H₂O. Cuando la presión en el

interior del colédoco supera los 12-15 cms. de H₂O el flujo hepático de bilis cesa.

El factor primario determinante de la resistencia al flujo por el sistema de conductos biliares es el esfínter de Oddi. En ayunas, el esfínter está contraído con una presión basal promedio de unos 12-15 cms. de H₂O; como la presión de apertura del conducto cístico es de alrededor de 8 cms. de H₂O y la presión en el interior de la vesícula biliar se aproxima a los 10 cms. de H₂O, el gradiente de presión a favor del esfínter de Oddi inhibe el flujo de bilis hacia el duodeno y favorece su entrada en la vesícula biliar.

Cuando se produce un aumento de presión a nivel de la vesícula biliar o en la VBC (o en el conducto pancreático), el esfínter se relaja y permite la entrada de bilis en el duodeno.

Por otra parte, el complejo papilar humano pasa a través de la pared duodenal en un ángulo agudo y es posible que la pared duodenal contribuya al gradiente de presión que existe dentro de la papila de Vater: la contracción del músculo liso duodenal de la región peripapilar o el incremento de la presión intraduodenal contribuyen al aumento de la presión transpapilar, impidiendo el reflujo del contenido duodenal a la VBC.

Tras la ingesta de alimento y la llegada de éstos al duodeno se produce liberación de CCK por parte de la mucosa duodenal, que produce un incremento del flujo hepático de bilis, contracción de la vesícula biliar y relajación del esfínter de Oddi; sucesos que propician el flujo de bilis hacia el duodeno (49), expulsándose más del 75% del volumen de bilis vesicular en reposo.

Aunque después de la estimulación por la CCK sobrevienen cambios rápidos del volumen vesicular, el tono de la vesícula se conserva relativamente constante; situación que permite el relleno pasivo rápido de la vesícula biliar durante el período postprandial, lo que ayuda a conservar una reserva a sales biliares continuamente en la vesícula para preservar la dinámica de la circulación enterohepática.

3.- MECANISMOS DE FORMACION DE LA BILIS HEPATICA

3.1. PAPEL DE LOS CANALICULOS BILIARES

Cada día son secretados por el hígado de 500 a 1.500 ml de bilis. La bilis se forma continuamente en los canalículos biliares y es modificada por la secreción y la absorción de la vesícula biliar (50). Las grandes diferencias de concentración de ácidos biliares y pigmentos existentes entre la sangre de los sinusoides y la bilis obtenida de los conductos hepáticos parecen indicar que esas sustancias atraviesan la membrana canalicular contra un gradiente de concentración.

La mayoría de los estudios sobre el mecanismo de formación de la bilis han puesto de manifiesto que puede dividirse en dos componentes básicos: fracción dependiente de las sales biliares y fracción independiente de las sales biliares. Sin embargo, ambos componentes del mecanismo de formación canalicular de la bilis pueden estar íntimamente ligados a través del transporte activo del sodio.

a) Formación de bilis canalicular dependiente de las sales biliares.

Depende de la síntesis hepática y de la secreción de

sales biliares a través de la membrana plasmática canalicular del hepatocito, principales fuentes impulsoras de bilis canalicular. También depende de la tasa de retorno de sales biliares al hígado.

Se produce un transporte activo de las sales biliares en los canalículos a favor de una bomba de Na^+ y K^+ mediada por ATPasa.

De esta forma se produciría el transporte de los otros lípidos biliares junto con las sales biliares. Por otra parte, la actividad osmótica de las sales biliares en el líquido canalicular explica el paso (secreción) posterior de agua y electrólitos.

b) Formación de bilis canalicular independiente de las sales biliares.

El transporte de sodio puede ser el común denominador entre el flujo dependiente de los ácidos biliares y el independiente. Los ácidos biliares pueden tener un efecto estimulador de la fracción independiente de los ácidos biliares al estimular la actividad ATPasa reguladora de la bomba de Na^+ y K^+ . Mediante este mecanismo se produciría el transporte de la mayoría de los iones inorgánicos y de los proteicos.

En el ser humano se ha calculado que el flujo de bilis canalicular independiente de los ácidos biliares representa un 40% del flujo biliar diario basal (51).

Los ácidos biliares primarios se sintetizan en el

hepatocito a partir del colesterol.

La tasa de síntesis hepática diaria de los ácidos biliares es de unos 0'5 g., cantidad que sirve para compensar las pérdidas fecales. La reserva total orgánica de ácidos biliares es de unos 2'5-3'5 g., y los ácidos biliares primarios (cólico y quenodesoxicólico) constituyen el 85-90% de las mismas. Estos ácidos biliares primarios son conjugados con glicina o con taurina una vez sintetizados, para ser secretados a los canalículos biliares. Una vez evacuados al intestino una proporción de ellos se transforma en ácidos biliares secundarios por acción de las bacterias intestinales (el ác.cólico en desoxicólico y el ác.quenodesoxicólico en litocólico), y en conjunto se reabsorbe a nivel del ileon terminal aproximadamente un 85% de la reserva total de ács. biliares, que vuelve al hígado a través de la circulación enterohepática.

Por tanto, la mayor parte de la secreción de ács. biliares hacia los canalículos corresponde a una resecretión de los reabsorbidos desde el intestino, correspondiendo a la síntesis hepática una pequeña cantidad (alrededor de un 15%) que trata de compensar las pérdidas fecales.

En el ser humano se secretan diariamente hacia los canalículos unos 300-600 mg. de fosfolípidos. En los microsomas de los hepatocitos existe una reserva de lecitina. Las fracciones de ács. grasos presentes en las lecitinas biliares que circulan por los canalículos biliares son distintas intrínsecamente de las que se encuentran en las lecitinas plasmáticas, lo que sugiere la transformación hepática de estos fosfolípidos.

El colesterol se sintetiza a partir de acetyl CoA,

siendo el paso limitante la reducción de HMG-CoA a mevalonato por la enzima HMG-CoA reductasa. El hígado y el intestino realizan el 80-90 % de la biosíntesis del colesterol, que tiene lugar en los microsomas. Aunque no está claro el mecanismo de secreción en los canalículos, probablemente existe un tipo de acoplamiento junto a los ács. biliares y los fosfolípidos, dando lugar a una secreción pasiva en forma de solubilización en micelas mixtas.

La secreción de bilirrubina en la bilis depende del índice de producción a partir de la descomposición de la hemoglobina y de la concentración plasmática de la bilirrubina no unida a proteínas plasmáticas, en especial a la albúmina. Los hepatocitos captan la bilirrubina no conjugada de la sangre portal sinusoidal y posteriormente la conjugan con proteínas citoplasmáticas para proceder a su secreción hacia los canalículos biliares.

Cuando sustancias osmóticamente activas alcanzan los canalículos, les sigue el agua. En el canalículo se produce una secreción de Na⁺ y otros electrólitos independiente de la de ács. biliares, que supone un 40 % de la secreción basal de bilis hepática.

3.2.- PAPEL DE LOS CONDUCTOS BILIARES

Cuando la bilis canalicular penetra en los conductos biliares, sufre modificaciones por la absorción y la secreción que se produce en éstos últimos.

En los perros, se ha demostrado que a la bilis canalicular se añaden electrólitos (sodio, potasio, cloruro y bicarbonato) por un mecanismo de transporte a contracorriente (52) y se produce un proceso de absorción de

agua.

4.- COMPOSICION DE LA BILIS HEPATICA Y VESICULAR

4.1.- COMPOSICION DE LA BILIS HEPATICA

Los estudios de la bilis hepática obtenida mediante tubos en T de Kehr se complican por el problema de mantener la circulación enterohepática de los ács. biliares, así como por el hecho de que en la mayoría de los sujetos examinados se habrá practicado una colecistectomía por colelitiasis, que podría alterar la composición química de la bilis hepática por la falta de reservorio vesicular, con el consiguiente aumento del nº de ciclos enterohepáticos y la mayor exposición de la bilis a la degradación por parte de las bacterias intestinales. Además, la bilis de los pacientes con colelitiasis por cálculos de colesterol ya presentan de por sí una composición química distinta en lípidos biliares a la de los sujetos que no sufren patología del árbol biliar. Por otra parte, la desviación de más del 20 % del flujo biliar del colédoco produce cambios importantes en la composición de los lípidos biliares, con una reducción más importante de ács. biliares que de fosfolípidos y colesterol, tal vez debido a la exclusión de la circulación enterohepática de un porcentaje de ács. biliares (53).

Se ha encontrado una buena correlación entre los lípidos biliares presentes en el contenido duodenal en ayunas y el valor obtenido tras la fase de vaciado de la vesícula biliar en respuesta a la administración parenteral de CCK-OP, lo que permite concluir que el contenido duodenal durante el ayuno es representativo de la bilis hepática (54).

La concentración de electrólitos en la bilis hepática es parecida a la del plasma y líquido hepático intersticial, salvo por la concentración de bicarbonato que puede ser

incluso el doble.

Lo que diferencia realmente a la bilis hepática del plasma es el componente de aniones orgánicos. Los estudios más recientes se centran en la composición en lípidos biliares en forma de porcentaje de moles de lípidos biliares totales en lugar de mM/l.

Los ács. biliares representan aproximadamente 75-80 % Moles de lípidos biliares totales de los que tan sólo el 15% son sintetizados de nuevo en el hígado, siendo el resto resecretados tras su circulación enterohepática. Son liberados en la bilis canalicular tras ser conjugados con glicina y taurina, lo que da lugar a dos subtipos de cada ác. biliar primario. También los ács. biliares secundarios, producidos por desconjugación y por deshidroxilación de los primarios a cargo de las bacterias intestinales, son conjugados a nivel hepático y secretados en la bilis canalicular. Los ács. biliares primarios (cólico y quenodesoxicólico) representan el 85-90 % del total de ács. biliares en la bilis hepática y el ác. desoxicólico practicamente el porcentaje restante, ya que de ácido litocólico apenas existen indicios (0'2-0'5 %) puesto que sufre una sulfatación previa a su conjugación hepática y al ser pobremente soluble y absorbible esta forma sulfatada, se elimina con las heces prácticamente al completo.

Los fosfolípidos representan aproximadamente 12-14% Moles de lípidos biliares totales y alrededor del 98 % se trata de lecitina.

El colesterol se encuentra en la bilis hepática en una proporción de aproximadamente 8 % Moles de lípidos biliares totales en sujetos normales. En pacientes con colelitiasis a expensas de cálculos de colesterol la proporción de colesterol en la bilis hepática aumenta (13% Moles de lípidos

biliares totales, con disminución de los ács. biliares por debajo de 75% Moles de lípidos biliares totales). El enlentecimiento del tránsito colónico (estreñimiento) podría aumentar la absorción del ácido desoxicólico, que es lenta e incompleta, causando una expansión de la reserva de aquél ácido, aumentando la saturación de la bilis hepática en colesterol, con el consiguiente riesgo de formación de cálculos (55, 56). De hecho, en los paciente con colelitiasis se ha demostrado una correlación entre el porcentaje de ác. desoxicólico en la reserva total de ács. biliares y el índice de saturación de colesterol en la bilis.

En los pacientes colecistectomizados la bilis hepática se encuentra ligeramente sobresaturada en colesterol, en grado menor que en los pacientes con colelitiasis. Este perfeccionamiento en la saturación biliar de colesterol en los pacientes colecistectomizados en comparación con los pacientes con colelitiasis, puede ser debido a un más rápido reciclaje de los ács. biliares (57).

Según RODA y cols. (58) la vesícula no es esencial en la producción de bilis sobresaturada en colesterol y el defecto metabólico subyacente en la litiasis biliar no se corrige con la colecistectomía, aunque ésta conduce a la producción de una bilis ligeramente menos litogénica probablemente por una mejora en la solubilidad del colesterol debida a una más frecuente circulación enterohepática de los ács. biliares. ADLER y cols. (59) no encuentran diferencia en la composición de lípidos biliares en la bilis hepática antes y después de la colecistectomía.

La concentración de bilirrubina en la bilis hepática es aproximadamente de 1 mM/l.

Las proteínas se encuentran en una concentración de unos 8-16 g/l.

4.2.- COMPOSICION DE LA BILIS VESICULAR

La composición de la bilis vesicular se ha determinado mediante muestras por aspiración obtenidas al realizar una laparotomía por causas no biliares. Actualmente se prefiere la obtención por aspiración a través de ERCP del contenido duodenal durante los primeros minutos siguientes a la inyección de CCK-OP para vaciar la vesícula biliar.

Los electrólitos están presentes en la bilis vesicular en concentración significativamente mayor que en la bilis hepática, con excepción de los cloruros y el bicarbonato que se encuentran disminuidos.

Debido a la absorción de agua, y a juzgar por el aumento de concentración de los electrólitos y de otros componentes (lípidos biliares y bilirrubina), la bilis hepática se concentra en la vesícula unas 10 veces (en bilis hepática: sales biliares 3-55 mEq/l y colesterol 60-70 mg/100 ml; en bilis vesicular: sales biliares 290-340 mEq/l y colesterol 350-930 mg/100 ml). El mayor aumento relativo de la concentración de ács. biliares que de sodio es equilibrado por la disminución de cloruro y bicarbonato.

Los datos recogidos en estudios con animales muestran que el pH de la bilis vesicular es generalmente inferior a 7, debido probablemente a la secreción de H⁺ por la mucosa de la vesícula biliar.

Los valores de los lípidos biliares se expresan en mM/l y en porcentaje de Moles de lípidos biliares totales.

Los ács. biliares representan aproximadamente 71 % Moles de lípidos biliares totales. La proporción de ács. biliares primarios conjugados con glicina o taurina y las proporciones de ács. biliares primarios y secundarios son similares a las

de la bilis hepática.

Los fosfolípidos representan aproximadamente 20 % Moles de lípidos biliares totales.

El colesterol representa 9-10 % Moles de lípidos biliares totales. La solubilidad del colesterol en la bilis vesicular depende de una determinada concentración de ács. biliares, y la lecitina aumenta la capacidad solubilizante del colesterol de los ács. biliares. El índice molar lipídico (ács. biliares + fosfolípidos/colesterol) expresa la capacidad de solubilización del colesterol. En sujetos normales es mayor de 30 y en sujetos con cálculos de colesterol menor de 15 (60).

La bilirrubina presenta una concentración de 5-20 mM/l y, al igual que en la bilis hepática, la mayoría se presenta en forma de diglucurónido de bilirrubina, aunque un 20 % lo hace en forma de bilirrubina monoconjugada.

Las proteínas de la bilis vesicular proceden fundamentalmente del aparato biliar, aunque en parte provienen del plasma. Aunque su composición es similar a la de la bilis hepática, existe una mayor proporción de glucoproteínas, a expensas fundamentalmente de las glucoproteínas biliares (61).

4.3.- FACTORES QUE INFLUYEN EN LA COMPOSICION BILIAR

En sujetos normales la bilis presenta una variación diurna de su composición lipídica (54). Durante el período nocturno, así como cuando aumenta la duración del ayuno, se produce un incremento constante de la concentración de colesterol, tanto en la bilis hepática como en la vesicular. KIMBALL et al. (62) demostraron que la bilis postprandial estaba menos saturada en colesterol que la bilis en ayunas en

los pacientes colecistectomizados. Según SOLOWAY y SCHOENFIELD (57) en los pacientes colecistectomizados se produce una ligera disminución de la saturación biliar en colesterol en comparación con los valores previos a la intervención, tal vez por el reciclaje más frecuente de los ács. biliares; no obstante la bilis se encuentra más saturada en colesterol tras el ayuno nocturno que tras las comidas.

La interrupción parcial de la circulación enterohepática por disminución en más de un 20 % del flujo normal a través del colédoco altera la composición de la bilis hepática. En modelos experimentales llevados a cabo en el macaco Rhesus (53), al cabo de 3-4 h. de la interrupción aguda de la circulación enterohepática, las proporciones relativas de los distintos lípidos biliares se alteraban de tal forma que la bilis se mostraba sobresaturada en colesterol. Sin embargo, al cabo de 4-6 h. más se producía un aumento de la tasa de síntesis de ács. biliares y se alcanzaba un nuevo estado de equilibrio que preservaba la solubilidad del colesterol. Estos acontecimientos reflejan que la interrupción de la circulación enterohepática disminuye la concentración de los ács. biliares en la bilis en mayor medida que la de lecitina o colesterol (53).

La presión contra la que se secreta la bilis puede influir en su composición. En el macaco Rhesus, el aumento de la presión intraductal producía un descenso proporcionalmente mayor de la concentración de ács. biliares que en la de fosfolípidos o colesterol (63).

5.- CINETICA DE LOS ACIDOS BILIARES

5.1.- CONDICIONES NORMALES

La función de reservorio de la vesícula biliar es un

factor determinante del tamaño, cinética, metabolismo y composición de la reserva de sales biliares (40).

El metabolismo y la cinética de los ács. biliares comprenden la síntesis y secreción hepática, la evacuación al intestino, la absorción en el ileon terminal y la resecretión por el hígado.

Los ács. biliares representan aproximadamente 75-80 % Moles de lípidos biliares totales en la bilis hepática y 70-75 % Moles de lípidos biliares totales en la bilis vesicular.

La síntesis hepática diaria de ács. biliares es de unos 0'5 g. y el tamaño de la reserva total de ács. biliares es de 2'5-3'5 g. La mayor parte de la secreción de ács. biliares corresponde a la resecretión de los reabsorbidos desde el intestino y sólo se sintetiza una pequeña cantidad de ács. biliares (alrededor de un 15% de la reserva total) para compensar las pérdidas fecales diarias.

Los ács. biliares primarios (cólico y quenodesoxicólico) se sintetizan en los hepatocitos a partir del colesterol, son conjugados con glicina o taurina (en una proporción glicina:taurina de 3:1, dependiendo de la dieta), y en esta forma conjugada son liberados en la bilis canalicular, donde se encontrarán dos subtipos de sales biliares de cada ác. biliar primario.

El ác. cólico supone alrededor de un 50 % (1'20-1'60 g) de la reserva total de ács. biliares y alrededor del 60 % de los conjugados con glicina (se conjuga con glicina 3 veces más de lo que lo hace con taurina en la reserva total de ács. biliares). En conjunto, los dos ács. biliares primarios (cólico y quenodesoxicólico) constituyen el 85-90 % de la reserva total de ács. biliares.

En la bilis canalicular las sales biliares conjugadas pasan a las vías biliares y, a través de ellas, parte se almacenará en la vesícula biliar y parte serán evacuadas al intestino durante el estado interdigestivo.

Una vez evacuadas al intestino, bien directamente o bien a través del vaciamiento vesicular, las sales biliares llegan a su lugar de reabsorción: el ileon terminal. A este nivel, una proporción de las sales biliares son alteradas por las bacterias intestinales mediante desconjugación y deshidroxilación, produciéndose los ács. biliares secundarios: ác. desoxicólico a partir del ác. cólico, y ác. litocólico a partir del ác. quenodesoxicólico. La mayor parte de las sales biliares primarias son reabsorbidas sin alteración en el ileon terminal.

Los ács. biliares secundarios son reabsorbidos de forma pasiva en proporción variable (la absorción es mínima en el caso del ác. litocólico). El ác. desoxicólico constituye prácticamente el 10-15 % restante de la reserva total de los ács. biliares, y sólo existen indicios prácticamente de ác. litocólico (0'20 mM = 0'02-0'05 g.) en la reserva total. El ác. litocólico sufre a nivel hepático una sulfatación previa a la conjugación, y como la forma sulfatada es pobremente soluble y absorbible (sólo se reabsorbe en el intestino el 20% del ácido sulfatado, ya que la sulfatación lo convierte en un derivado polar, lo que reduce notablemente su absorción) se elimina con las heces casi por completo por lo que su tasa de síntesis hepática es muy superior para compensar la intensa pérdida con las heces.

La reserva de ács. biliares en conjunto se dirige hacia el hígado a través de la sangre portal, donde son captados por los sinusoides, conjugados a nivel de los hepatocitos y secretados a los canaliculos biliares junto con una pequeña proporción sintetizada de nuevo para compensar las pérdidas

fecales.

En sujetos con una dieta normal, la reserva total de ács. biliares circula unas 6 veces al día. A través de la circulación enterohepática es reabsorbida en el ileon distal (una pequeña parte en el yeyuno y en el colon) un 85% de la reserva total de ács. biliares y se pierden con las heces un 15% diario (0'5 g/día); cantidad que es sintetizada de nuevo por el hígado diariamente para mantener la situación de equilibrio, y que puede llegar al 30 % diario de la reserva total de ács. biliares según las circunstancias.

Existen diferencias notables en el metabolismo de las fracciones de ács. biliares conjugados con glicina o taurina. La vida media del ác. cólico y la del conjugado con taurina (ác. taurocólico) son similares, mientras que la de la fracción conjugada con glicina (ác. glicocólico) es la tercera parte de la de aquellos. Por otra parte, el índice de síntesis correspondiente a la glicina es 3 veces superior al de la taurina.

La síntesis de ács. biliares parece estar controlada normalmente por mecanismos de retroalimentación negativa a nivel de la actividad de la HMG- CoA reductasa de la síntesis de colesterol. También puede existir un control de la síntesis mediante un mecanismo de retroalimentación negativo que actúa sobre la 7-alfa-hidroxilasa.

La cantidad de ács. biliares que vuelven al hígado desde el intestino a través de la circulación enterohepática parece ser un factor determinante para el control de síntesis de ács. biliares. Además, parece ser que existen controles independientes para la síntesis de cada ácido biliar y que un exceso de retorno de ács. biliares puede ejercer un efecto de retroalimentación negativa sobre la síntesis de los mismos. La diferencia en la concentración sérica entre los dos ácidos

biliares primarios es probablemente debida al diferente mecanismo en la absorción intestinal y a la diferente tasa de captación hepática (64).

Existen tres factores que actúan como mecanismos determinantes de la secreción de los ács. biliares: reserva total, síntesis y recirculación.

El principal factor en determinar la concentración de los ács. biliares en la bilis hepática es el tamaño de la reserva circulante de ács. biliares. En el estado interdigestivo el tamaño de esta reserva es determinado por la tasa de síntesis hepática y la tasa de recambio fraccionado. NORTHFIELD et al. (65) observaron una correlación inversa entre el tamaño de la reserva de ács. biliares y la frecuencia de reciclaje de la misma en la circulación enterohepática, y sugirieron que la función vesicular podría ser un factor muy importante, al determinar la frecuencia de reciclaje; y, por tanto, como regulador del tamaño de la reserva de los ács. biliares.

El vaciamiento vesicular desempeña un papel importante en la regulación del tamaño de la reserva de ács. biliares, lo que es mediado a través de la tasa fraccionada de recambio más bien que a través de la síntesis. LOW-BEER y POMARE (66) informan de una relación inversa entre el tamaño de la reserva de ács. biliares y la tasa de recambio fraccionado (depende de la eficacia de la absorción intestinal y de la frecuencia de reciclaje de la reserva de ács. biliares). Por ello NORTHFIELD y HOFFMAN (65) llegan a sugerir que el tamaño de la reserva de ács. biliares puede ser determinado principalmente por la frecuencia de reciclaje.

El tamaño de la reserva total de ács. biliares parece influenciado por el tiempo de tránsito intestinal, a través de efectos sobre la síntesis de los ács. biliares y cambios

en la reserva del ác. desoxicólico. La tasa de síntesis de los ács. biliares aumenta con la reducción del tránsito del intestino delgado, factor determinante de aquella (67). DUANE (68), modificando artificialmente el tiempo de tránsito intestinal, demostró que el tamaño de la reserva de ács. biliares era influenciado por el tiempo de tránsito intestinal a través de una alteración en la tasa de síntesis de los ács. biliares primarios. DUANE y HANSON (67), tras determinar la tasa de vaciamiento vesicular y el tiempo de tránsito intestinal en sujetos sanos durante el período interdigestivo, demostraron que ambos parámetros están relacionados con el tamaño de la reserva de ács. biliares y que son estimulados por la CCK y la secretina.

La reserva de ác. desoxicólico aumenta con el enlentecimiento del tránsito (estreñimiento) y disminuye con la aceleración del mismo. El aumento o la reducción de la reserva del ác. desoxicólico se correlaciona de forma directa con el aumento o la reducción de la reserva total de los ács. biliares a través de una correlación inversa con el tiempo de tránsito intestinal.

La tasa de vaciamiento vesicular es probablemente el factor regulador más importante de la tasa de recambio fraccionado (69). La administración IM de CCK-OP aumenta la tasa de vaciamiento vesicular y se produce una reducción de la reserva total de ács. biliares, lo que produce un aumento del reciclaje de la reserva y de la tasa de recambio fraccionado (65). El aumento del retorno de los ács. biliares al hígado produce una disminución temporal de la tasa de síntesis de ács. biliares por un mecanismo de retroalimentación negativo. En el estudio JAZRAWI y NORTHFIELD (69), antes y después de la administración IM de CCK-OP, hubo una correlación significativa entre la tasa de recambio fraccionado y el tamaño de la reserva de ács. biliares, así como entre ésta y el vaciamiento vesicular en

ayunas; pero no hubo correlación entre la tasa de recambio fraccionado y el tiempo de tránsito intestinal.

El aumento de la tasa de vaciamiento vesicular y la disminución del tiempo de tránsito intestinal incrementan la frecuencia de reciclaje de la reserva de ács. biliares (69). El aumento de la frecuencia de reciclaje de la reserva de ács. biliares daría la explicación más probable para el aumento en la tasa de recambio fraccionado y la disminución del tamaño de la reserva de ács. biliares.

La evacuación de los ács. biliares en el duodeno durante el período interdigestivo fluctúa de acuerdo con el complejo motor interdigestivo (IDMC) (9). La contracción de la vesícula biliar no es el factor más importante en la evacuación cíclica de la bilis, ya que en los pacientes colecistectomizados se conserva el patrón cíclico (9). Lo que no parece tan claro es si esta evacuación cíclica se debe a una secreción cíclica de bilis por parte del hígado o a la función motora del esfínter de Oddi (70). Aunque la motilina está implicada en la producción cíclica del fenómeno motor (71, 72), los picos de concentración plasmática de ács. biliares y motilina no se superponen.

Es posible que la absorción de ács. biliares en el ileon terminal aumente con la llegada del frente de actividad (fase III del IDMC) a su nivel (que coincide con el período anterior al frente de actividad, la fase II, del siguiente ciclo en el duodeno). El aumento de la absorción de ács. biliares en el ileon terminal aceleraría la secreción de ács. biliares por el hígado (73).

La circulación enterohepática de los ács. biliares implica: secreción hepática, evacuación hacia el intestino, absorción ileal y extracción por parte del hígado. El hígado segrega continuamente ács. biliares que en el estado

interdigestivo no se almacenan por completo en la vesícula, ya que estudios recientes han demostrado tanto en el hombre (9) como en el perro (74, 75) que la bilis es periódicamente derivada al duodeno, lo que ocurre en la fase II tardía del IDMC, siendo propulsada al ileon terminal por el frente de actividad (fase III o MMC) donde son reabsorbidos los ács. biliares. Los picos de concentración plasmática de ács. biliares se deben a su absorción en el ileon terminal.

Estudios en sujetos con función hepática normal demuestran que la tasa de absorción intestinal es el factor determinante en la concentración sérica de los ács. biliares tanto en ayunas como en el período postprandial (76).

5.2.- CONDICIONES ESPECIALES

En los pacientes con colelitiasis la reserva total de ács. biliares se reduce. VLAHCEVIC et al. (1.970) (77) observaron que la reserva total de ács. biliares se reducía a poco más de la mitad en pacientes con colelitiasis y vesícula no funcionante, y lo atribuyeron a una pérdida de la capacidad de almacenamiento. Esta pérdida de la función de almacenamiento vesicular podía ser debida a que los cálculos interfirieran la misma por ocupación de la luz vesicular, por obstrucción del conducto cístico o por asociación con una mucosa vesicular enferma (40). La pérdida de la función de almacenamiento hace que el metabolismo de los ács. biliares en los pacientes con colelitiasis cambie en la misma dirección que tras la colecistectomía, pero de forma menos marcada (40).

Como ya se ha mencionado previamente, el tamaño de la reserva total de ács. biliares es determinado por la tasa de síntesis hepática y por la tasa de recambio fraccionado que depende a su vez de la eficacia de la absorción intestinal y de la frecuencia de reciclaje de la reserva de ács. biliares.

Puesto que la tasa de síntesis hepática diaria de ács. biliares primarios se mantiene normal en los pacientes con colelitiasis, debe aumentar la tasa de recambio fraccionado de ambas sales biliares primarias, hecho que fue observado por VLAHCEVIC et al. (1.972) (77) y que parece corregirse a través de un aumento de la frecuencia de reciclaje (65).

Una disminución del tamaño de la reserva de ács. biliares en ausencia de una pérdida excesiva de sales biliares sugiere fuertemente que el mecanismo de síntesis hepática es indebido (77, 78).

La mayoría de los autores observan una reducción del tamaño de la reserva de ambas sales biliares primarias en los pacientes con colelitiasis, manteniéndose similar a la de los sujetos normales la reserva de desoxicolato. El tamaño de la reserva del ác. cólico se reduce aproximadamente en un 40% y el de ác. quenodesoxicólico en un 50 % (77, 78).

La reducción del tamaño de la reserva total de sales biliares se debe, por tanto, a la reducción de las reservas de cada una de las sales biliares primarias y parece ser que puede preceder a la formación de cálculos, pudiendo ser un factor en la secreción de bilis litogénica (77, 79). Aunque la reducción del tamaño de la reserva total de ács. biliares es notable, se ha observado que es menor que tras la colecistectomía (40, 78).

En los pacientes con colelitiasis sólo se aprecia un ligero aumento de la deshidroxilación bacteriana, a diferencia de los pacientes colecistectomizados en los que se encuentra sorprendentemente elevada, pero aún así contribuye a la reducción de la reserva de las sales biliares primarias.

Existen evidencias que sugieren que la proporción aumentada de ác. desoxicólico en la bilis es un factor de

riesgo para la formación de cálculos, y los pacientes con colelitiasis tienden a presentar una reserva de ác. desoxicólico, aunque normal, proporcionalmente aumentada con respecto a la de los dos ács. biliares primarios (78, 79, 80). En los pacientes con colelitiasis se ha demostrado una correlación entre el porcentaje de ác. desoxicólico en la reserva total de ács. biliares y el índice de saturación del colesterol en la bilis (82), aumentando este último al aumentar aquél. La absorción del ác. desoxicólico en ileon terminal y colon es probablemente lenta e incompleta (alrededor de un 30% de la cantidad que llega), por lo que el tiempo de tránsito intestinal prolongado (estreñimiento) podría aumentar su absorción y causar una expansión de su reserva circulante, lo que aumentaría la saturación de la bilis en colesterol y el riesgo de formación de cálculos (55). El ác. desoxicólico podría desplazar al ác. quenodesoxicólico suprimiendo su síntesis (83) o compitiendo con él en el proceso de absorción (84).

En los pacientes con colelitiasis se ha observado un aumento en el contenido de ác. desoxicólico en el bilis hepática (85).

La colecistectomía influiría sobre la cinética y el metabolismo de los ács. biliares al eliminar el reservorio que representa la vesícula biliar, que daría lugar a la necesidad de un área alternativa de almacenamiento o a un más rápido reciclaje enterohepático (7). Bajo esta última circunstancia se produciría una alteración en la síntesis hepática de los ács. biliares y una mayor exposición de la reserva de ács. biliares a la degradación por parte de las bacterias intestinales.

El tamaño de la reserva total de ács. biliares no se encuentra significativamente reducido tras la colecistectomía (58) y no difiere del de los sujetos sanos control (85, 86,

87), pero es significativamente mayor que en los pacientes con colelitiasis (85). Sin embargo, según BELL et al. (88), y POMARE y HEATON (40) la reserva de ács. biliares de los pacientes con cálculos de colesterol permanece disminuida tras la colecistectomía.

Tras la colecistectomía, la pérdida de la función de reservorio vesicular da lugar a una reducción de la reserva de los ács. biliares primarios, debido a que la reserva total de sales biliares circula de forma continua durante las 24 horas. La reserva de ác. cólico es más pequeña que en los sujetos normales y en los pacientes con colelitiasis (85) y la tasa de recambio fraccionado de ác. cólico se encuentra significativamente aumentada (40, 58). Ambos hechos se deberían a un más rápido reciclaje con inhibición continua de la síntesis a nivel hepático (7, 58). El aumento de la tasa de recambio fraccionado del ác. cólico, a pesar de una tasa de síntesis normal, confirma que la frecuencia de reciclaje y retorno hepático es el factor determinante del tamaño de la reserva de los ács. biliares, junto con la tasa de secreción hepática (58).

El tamaño de la reserva de ác. quenodesoxicólico se encuentra aún más reducido que el del ác. cólico (40), tal vez porque la reserva del ác. desoxicólico, de tamaño normal, circulando con mayor frecuencia de lo normal, produciría un paso diario a través del hígado también mayor de lo normal, que daría lugar a una inhibición de la síntesis hepática de ác. quenodesoxicólico por un mecanismo de retroalimentación negativo (83).

Sin embargo, para otros autores como HEPNER et al. (86) y MALAGELADA et al. (7), la reserva de ác. quenodesoxicólico se normaliza tras la colecistectomía (encontrándose previamente disminuida en los pacientes con colelitiasis), tal vez por un aumento de la conservación intestinal.

La pérdida del reservorio vesicular tiene como resultado una circulación continua de la reserva total de ács. biliares durante las 24 h.. Para mantener el tamaño de la reserva total de ács. biliares debe producirse un reciclaje al menos dos veces más frecuente (8-16 ciclos enterohepáticos/día) tras la colecistectomía que en los sujetos sanos (4-8 ciclos enterohepáticos/día) (7). Por otra parte, la circulación continua de la reserva total de ács. biliares da lugar a otros dos acontecimientos en los sujetos colecistectomizados: 1) una paso continuo a través del hígado que da lugar a una inhibición continua de la síntesis hepática de las sales biliares por un mecanismo de retroalimentación y 2) una exposición aumentada de las sales biliares a las bacterias del intestino delgado terminal y del colon, con aumento consiguiente de la degradación bacteriana.

La síntesis hepática de las sales biliares es controlada homeostaticamente por la cantidad y posiblemente por el tipo de sales biliares absorbidos desde el intestino hacia el hígado, a través de un mecanismo de retroalimentación negativo (89). Este mecanismo de retroalimentación se altera en dos sentidos tras la colecistectomía: 1) se mantiene activo tanto en ayunas como en los períodos digestivos; 2) las sales biliares que llegan al hígado presentan una proporción aumentada de ác. desoxicólico. En esta situación, la síntesis hepática de sales biliares es suprimida y la reserva total de sales biliares se reduce, pero la homeostasis se restaura al producirse una circulación (reciclaje) más frecuente de esta reserva disminuida, lo que produce la misma tasa de recambio total. Si la tasa de recambio total de las sales biliares es normal, la secreción y evacuación de la sales biliares al intestino también es normal (40).

Tras la colecistectomía, la reserva total de sales biliares circula más frecuentemente y pasa gran parte de las

24 h. en contacto con las bacterias intestinales, lo que da lugar a una tasa de degradación bacteriana aumentada. El aumento de la deshidroxilación bacteriana explica la reserva normal, aunque proporcionalmente aumentada, de ác. desoxicólico aunque la de su precursor (ác. cólico) se encuentre disminuida. El aumento proporcional de la reserva de ác. desoxicólico junto con la marcada disminución de la reserva de ác. cólico en los pacientes colecistectomizados confirma la exposición aumentada de la reserva de ács. biliares a las bacterias intestinales y colónicas, así como el aumento de la tasa de degradación bacteriana (58).

Los pacientes colecistectomizados muestran un significativo aumento de la desconjugación y deshidroxilación de las sales biliares primarias por la exposición aumentada de la reserva de ács. biliares a las bacterias intestinales, debido al flujo continuo de bilis al intestino en ausencia del reservorio vesicular y a la localización intestinal de la reserva de ács. biliares, que conducen a un reciclaje más frecuente de la reserva total de ács. biliares (58, 86).

El tamaño de la reserva total de ács. biliares en los pacientes colecistectomizados se correlaciona fuertemente con el tamaño de la reserva de ács. biliares secundarios, lo que sugiere que el aparente retorno a un tamaño normal de la reserva de ács. biliares tras la colecistectomía podría explicarse en parte por el incremento de la entrada de los ács. biliares secundarios desde el intestino (85).

En los pacientes colecistectomizados, las concentraciones plasmáticas de ác. cólico y quenodesoxicólico en ayunas son más altas que en los sujetos sanos. Esto parece indicar una efectiva entrada intestinal de los ács. biliares durante el estado interdigestivo, probablemente debido a un asentamiento de la reserva de ács. biliares en el intestino (58). Tras la ingesta, la liberación de CCK-Pz movilizaría la

reserva de ács. biliares desde el yeyuno hacia el área ileal, lo que conduciría a un aumento de los niveles séricos de ács. biliares. El intestino delgado actúa por si mismo como una bomba que regula la dinámica de la circulación enterohepática de los ács. biliares, produciendo una circulación más rápida de la reserva de ács. biliares en los pacientes colecistecomizados en ayunas (58).

Tras la colecistectomía, la composición de la bilis en ác. biliares se altera: la proporción entre ács. biliares primarios/ács. biliares secundarios se reduce de aproximadamente 4/1 a 2'5/1 (7). El incremento en la proporción de ács. biliares secundarios se debe al aumento relativo de la reserva de ác. desoxicólico y la aparición de una sorprendente proporción de otros ács. biliares secundarios, los ketoácidos biliares (7 keto y 12 keto ácidos biliares) que pueden llegar a representar entre un 2'5- 25 % de la reserva total de ács. biliares según MALAGELADA y cols. (7), y entre un 7-15 % según HEPNER y cols. (85) Los pacientes con una menor proporción de ác. desoxicólico en la bilis generalmente presentaban la mayor proporción de ketoácidos biliares (7, 85). El porcentaje de ác. litocólico permaneció similar en los sujeto sanos y en los pacientes colecistectomizados.

La proporción aumentada de ács. biliares secundarios expresa el aumento de la exposición de la reserva circulante de ács. biliares a la degradación por parte de la bacterias intestinales, bien por aumento de la reserva intestinal de ács. biliares, bien por aumento de la entrada en el intestino (aumento de la frecuencia de reciclaje), o por ambos acontecimientos.

La aparición de cantidades considerables de ketoácidos biliares implica que la rapidez de su producción y reciclaje excede la capacidad hepática para eliminarlos. Es posible que

los ketoácidos biliares sean absorbidos en el intestino en forma conjugada (85), con lo que pasarían a través del hígado sin reducción. Si los ketoácidos biliares no pudieran inhibir la síntesis hepática de los ács. biliares primarios se produciría un aumento de la reserva total de ács. biliares (7).

La administración parenteral de CCK-OP no afecta a la composición de la bilis hepática en ács. biliares tras la colecistectomía (7).

6.- CONTROL DE LA SECRECIÓN Y EVACUACIÓN DE LA BILIS

6.1.- CONTROL DE LA SECRECIÓN DE LA BILIS HEPÁTICA

El control de la secreción hepática de bilis comprende la síntesis y el transporte celular de los lípidos biliares, influidos por factores que determinan la frecuencia de recirculación a través de la sangre portal. A estos mecanismos se superpone el control de la secreción de bilis canalicular independiente de los ács. biliares y de la secreción por los conductos biliares.

Los ács. biliares se sintetizan a partir del colesterol, considerándose limitantes dos pasos de la síntesis: la hidroxilación 7-alfa y la conversión por la enzima HMG-CoA reductasa.

La relación entre la síntesis de colesterol y la de ács. biliares es importante en la secreción de los ács. biliares, aunque el mecanismo de control se conoce mal. La cantidad de colesterol que alcanza el hígado desde el intestino determina una retroalimentación negativa. No está claro si la acción inhibitoria de la síntesis de colesterol que ejercen los ács. biliares es directa o secundaria a un efecto sobre la absorción del colesterol (90). Los ács. biliares podrían

modular la sensibilidad de la HMG-CoA reductasa al mecanismo de retroalimentación del colesterol.

Estudios realizados en perros han demostrado que estos animales pueden mantener una reserva de colesterol normal en presencia de aumentos prolongados de éste en la dieta, al acelerar su conversión en ács. biliares; además, la síntesis de colesterol disminuyó también. La administración de colesterol origina una inhibición notable de la actividad HMG-CoA reductasa y de la síntesis del colesterol, así como una estimulación acusada de la 7-alfa-hidroxilasa y de la síntesis de ács. biliares (91).

La interrupción de la circulación enterohepática en humanos con hiperlipidemia mediante by-pass intestinal aumenta la síntesis de ács. biliares. El aumento de la reserva de ács. biliares mediante administración oral de tomocalato sódico inhibe la conversión de colesterol en ács. biliares sin aumentar los niveles plasmáticos de colesterol (92).

La síntesis de ács. biliares parece estar controlada normalmente por los mecanismos de retroalimentación negativa a nivel de la actividad de la HMG-CoA reductasa de la síntesis de colesterol. También puede existir un control de la síntesis de los ács. biliares mediante un mecanismo de retroalimentación negativa que actúa sobre la 7-alfa-hidroxilasa. La cantidad de ács. biliares que retornan al hígado desde el intestino en la circulación enterohepática parece ser un factor determinante de la síntesis de ács. biliares. Además, parece que existen controles independientes para cada ác. biliar y que un exceso de retorno de ács. biliares puede suponer el efecto de su secreción mediante un mecanismo de retroalimentación negativo sobre la síntesis. En el ser humano, la interrupción de la circulación enterohepática aumenta la síntesis de ács. biliares. La

reducción de la absorción intestinal de ács. biliares mediante la administración de colestiramina o mediante la resección quirúrgica del ileon, aumenta la síntesis de ács. biliares, debido probablemente a la liberación de ésta del control por la retroalimentación negativa.

La composición de la dieta influye en la secreción de ács. biliares en la bilis. Una dieta sin grasas disminuye la secreción biliar de ács. biliares sin alterar la de los fosfolípidos ni la de colesterol; se reduce la reserva de ács. biliares, pero el nº de ciclo enterohepáticos permanece invariable (93). La ingestión de alimentos ricos en grasas y proteínas parece ser un estímulo importante para la síntesis de ács. biliares (93), pero a este estímulo se opone el crecimiento sérico postprandial de los ács. biliares que tenderán a suprimir la síntesis por un mecanismo de retroalimentación negativo (73). Las grasas insaturadas aumentan la secreción de ács. biliares, mientras que las grasas saturadas carecen de efecto sobre aquella. Una dieta rica en proteínas aumenta la secreción de ács. biliares. Si se reduce artificialmente el vaciamiento vesicular mediante una dieta con un 95% de hidratos de carbono, se produce un ligero aumento de la reserva total de ács. biliares a expensas de los ács. cólico y quenodesoxicólico sin modificaciones en la tasa de síntesis, mediante un aumento de la tasa de recambio fraccionado; lo que sugiere que aproximadamente la mitad de la circulación enterohepática diaria de los ács. biliares se produce en ausencia de estímulos alimenticios capaces de provocar la contracción de la vesícula biliar (94).

El ayuno prolongado conduce a una disminución de la secreción de ács. biliares como resultado de la combinación de la reducción del tamaño de la reserva de ács. biliares y del nº de ciclos enterohepáticos, alcanzando la síntesis y la excreción fecal una nueva situación estable. El sueño se

asocia también con una disminución de la secreción de ács. biliares a la bilis, debido en parte al ayuno.

La secreción de fosfolípidos en la bilis hepática se encuentra sometida al control de la dieta.

La secreción de bilirrubina está controlada fundamentalmente por el nivel de la bilirrubina no conjugada en la sangre portal, y por la carga de bilirrubina liberada al hígado por la circulación sistémica.

La secreción de agua y electrólitos en la bilis hepática y los cambios de la composición electrolítica que se producen en los canalículos y conductos biliares están sometidos al control de mecanismos hormonales y nerviosos (50). Parece ser que la mayoría de los efectos se ejercen sobre el flujo biliar canalicular independiente de los ács. biliares.

6.2.- CONTROL DE LA EVACUACION DE LA BILIS AL DUODENO

La regulación del flujo de bilis desde el hígado al duodeno implica la interacción de la motilidad de la vesícula biliar, vía biliar común y esfínter de Oddi, que de forma conjunta determinan el movimiento de fluidos a través del tracto biliar. La actividad motora del aparato biliar está sometida a un control nervioso por parte de un sistema intrínseco y un sistema extrínseco, así como a un control hormonal. Este control de la actividad motora será analizado más adelante en otro apartado. El flujo de bilis a través del esfínter de Oddi humano es de 800 a 1.500 ml/día y representa el producto de la secreción hepática, contracción de la vesícula biliar, motilidad de la pared duodenal y actividad motora del esfínter de Oddi.

El llenado de la vesícula biliar depende del ritmo de secreción de bilis desde el hígado y de la resistencia al

flujo en la VBC y, sobre todo a nivel de su extremo inferior, por el esfínter de Oddi. El esfínter de Oddi desempeña una función clave en la dirección del flujo de bilis hacia el interior de la vesícula o hacia el duodeno. Por otra parte, el vaciamiento del contenido de la vesícula biliar y su entrada en el duodeno depende de la contracción vesicular y de la relajación del esfínter de Oddi.

La presión secretora máxima desarrollada por el hígado es de unos 30 cms. de H₂O en animales de experimentación y de unos 35-40 cms. de H₂O en el hombre. La presión basal en el interior del colédoco es de unos 10 cms. de agua en el sujeto en ayunas y la presión basal en el esfínter de Oddi es de unos 12-15 cms. de H₂O. Como la presión de apertura del conducto cístico es de unos 8 cms. de H₂O y la presión de la vesícula biliar de unos 10 cms. de H₂O, el gradiente de presión a nivel del esfínter de Oddi inhibe el flujo biliar hacia el duodeno y favorece su entrada en la vesícula biliar. Las presiones biliares mayores de 30 cms. de H₂O interrumpen el flujo de bilis hepática y vesicular.

Tras la ingestión de alimentos y de su llegada al duodeno, la liberación de CCK por la mucosa duodenal produce contracción de la vesícula biliar, y reducción de la presión en el esfínter de Oddi, que propician el flujo de bilis hacia el duodeno (49), expulsándose el 75 % del volumen vesicular en reposo hasta que cesa la estimulación de la CCK. Después de la estimulación sobrevienen cambios rápidos del volumen vesicular, pero el tono de la vesícula se conserva relativamente constante durante períodos breves (120-240 min.); lo que permite el relleno pasivo rápido de la vesícula biliar durante del período postprandial, que ayuda a conservar la reserva total de sales biliares para preservar la dinámica de la circulación enterohepática (95).

Durante el período de ayuno la vesícula biliar no se

llena simplemente de manera pasiva, permaneciendo estática para descargarse a continuación casi por completo en el duodeno como reacción a una comida. Aunque casi la mitad de la bilis evacuada al duodeno en ayunas es de origen hepático en lugar de proceder de la vesícula biliar, aproximadamente la otra mitad proviene de la contracción vesicular. Ocurren vaciamientos y rellenos parciales en relación con el complejo motor interdigestivo. Esta contracción periódica de la vesícula biliar durante el período interdigestivo vacía la bilis concentrada y permite el llenado vesicular con bilis hepática más diluida, lo que previene la sobresaturación en colesterol o pigmentos biliares (96).

Tanto en el hombre como en el perro, la mayoría del flujo biliar al duodeno se produce pasivamente entre las contracciones fásicas del esfínter de Oddi (97), mientras que las contracciones fásicas expulsan un volumen relativamente pequeño de bilis a través del esfínter. Las contracciones del esfínter de Oddi se detienen a una presión de la VBC > 35-40 cms. de H₂O, momento en que el esfínter se conserva ampliamente abierto y se vuelve pasivo por completo al flujo de bilis a través del mismo, por lo que la evacuación dependerá del diámetro del esfínter y de la presión del líquido biliar. Por tanto, las contracciones fásicas del esfínter dejan pasar una cierta cantidad de fluidos biliar y pancreático, pero fundamentalmente van creando un nivel de presión en la VBC sobrepasado el cual el flujo pasivo es el realmente importante.

7.- ACTIVIDAD MOTORA DEL TRACTO BILIAR

7.1- BASES ELECTRICAS Y MECANICAS

Fragmentos musculares aislados de vesícula biliar humanos mostraron contracciones tónicas y espontáneas. Los fragmentos de músculo liso circular eran más activos que los

longitudinales (98, 120).

La vesícula biliar en ayunas no permanece estática. Se producen vaciamiento y relleno parciales en relación con el paso de los complejos motores migratorios hacia el duodeno (99). Estudios en perros han demostrado que la vesícula biliar se contrae disminuyendo su volumen en más de un 40%, y que esta contracción se produce durante la fase II tardía del IDMC, inmediatamente antes de la aparición de la fase III. Tras la ingesta de alimento (grasas y proteínas) se produce una contracción tónica mantenida que genera una presión intramural e intraluminal baja, sólo un poco por encima de la registrada en los conductos biliares (similar a la generada por el fundus durante el vaciamiento gástrico).

La vía biliar común (VBC) del hombre y del perro no exhibe actividad propulsiva primaria, y su papel principal parece que es proporcionar una presión tónica constante, en consonancia con la disposición histológica del músculo liso en forma longitudinal. El diámetro del conducto biliar puede cambiar como resultado de una modificación en la resistencia al flujo biliar por parte del esfínter de Oddi.

Tras la colecistectomía, el diámetro de la VBC no se altera en forma significativa (100), por lo que el hallazgo de un conducto anormalmente dilatado, en ausencia de una clara causa patológica, refleja un aumento de la resistencia a nivel del esfínter de Oddi debido a un disturbio motor del esfínter.

Por medio de contracciones y relajaciones, el esfínter de Oddi desempeña un papel importante en el llenado de la vesícula biliar, en la entrada de bilis y jugo pancreático en el duodeno, y en la prevención del reflujo del contenido duodenal a la VBC. El llenado de la vesícula biliar se lleva a cabo por desviación de la bilis que debía entrar en el

duodeno, al contraerse el esfínter. La entrada de bilis y jugo pancreático en el duodeno se produce por relajación del esfínter, a favor de la baja presión en los conductos biliar y pancreático. Por otra parte, el complejo papilar pasa a través de la pared duodenal en un ángulo agudo y es posible que la pared duodenal contribuya al gradiente de presión que existe dentro de la papila de Vater: la contracción del músculo liso duodenal de la región peripapilar o el incremento de la presión intraduodenal contribuyen al aumento de la presión transpapilar, impidiendo el reflujo del contenido duodenal.

Los estudios manométricos del esfínter de Oddi en animales de experimentación y los intraoperatorios en el hombre demuestran que existe una actividad motora en el esfínter de Oddi. La canulación endoscópica retrógrada del colédoco confirmó la naturaleza dinámica del esfínter de Oddi, y permitió la caracterización manométrica del esfínter (101). La actividad motora se caracteriza por ser dinámica y sincronizada: tanto la secreción biliar hepática como la actividad motora del tracto biliar no permanecen quiescentes durante el ayuno, sino que están íntimamente integradas en el complejo motor interdigestivo del estómago y duodeno. En el estado de ayuno, tanto el cístico como el esfínter de Oddi ponen de manifiesto cambios fásicos de actividad contráctil que sugieren una función activa del flujo biliar postprandial. La canulación endoscópica retrógrada de la papila de Vater permite emplear catéteres manométricos de perfusión continua para medir las presiones biliares y las contracciones del esfínter de Oddi. Los estudios de las presiones en el tracto biliar han puesto de manifiesto: 1) la presión basal en el colédoco es unos 5-15 mm Hg superior a la duodenal; 2) la presión basal en el esfínter de Oddi es unos 5-10 mm Hg superior a la del colédoco y unos 10-20 mm Hg superior a la del duodeno en un tramo de unos 4-8 mm del colédoco distal (longitud total del esfínter). Los estudios

de la actividad motora del esfínter mediante sistemas de perfusión con catéter de triple luz pusieron de manifiesto (103): 1) superpuestas a una presión basal baja y estable del esfínter de Oddi (tono), aparecían unos picos de presión que representaban contracciones fásicas con amplitud de unos 120-140 mm Hg, frecuencia de propagación de unos 4/min y una duración de unos 4 seg.; 2) el 60% de estas contracciones fásicas se propagaba en dirección anterógrada hacia el duodeno, un 14% en dirección retrógrada y un 26% se desplazaba simultáneamente en ambas direcciones. Se ha sostenido que las contracciones anterógradas se correspondían con la evacuación de bilis por el colédoco distal y que las retrógradas favorecían el llenado de la vesícula biliar al evitar el vaciamiento del colédoco.

Aunque existe una relación íntima entre el músculo liso del esfínter y el de la pared duodenal, el problema de distinguir en la resistencia de la unión coledocoduodenal entre el músculo del esfínter de Oddi y el del duodeno circundante parece haberse resuelto mediante el registro de la actividad eléctrica en los dos grupos musculares. Se registró actividad eléctrica propagada desde la vesícula biliar al extremo intestinal del conducto biliar y al esfínter de Oddi; pero no existió actividad eléctrica sincrónica entre el músculo del esfínter y el longitudinal del duodeno, lo que indicaba la independencia funcional de ambos grupos musculares (104). Mediante electrodos implantados en el esfínter de Oddi y en la pared duodenal al realizar una colecistectomía, se ha relacionado el flujo biliar del colédoco con la actividad eléctrica del músculo liso: cuando no había flujo biliar, en el esfínter de Oddi se registraban espigas, mientras el duodeno permanecía silente; al fluir la bilis, no se registraba actividad eléctrica tónica en ninguno de los electrodos, pero no había relación entre la actividad eléctrica del duodeno y el cese del flujo biliar (104). Estos resultados ponían de manifiesto que era

el propio esfínter de Oddi el que ejercía el control primario sobre el flujo hacia el duodeno, y no participaba el músculo liso duodenal.

En registros manométricos y eléctricos simultáneos realizados en perro en varios niveles del esfínter de Oddi, no existió una separación manométrica ni eléctrica entre los distintos segmentos del esfínter (97). Los estudios que utilizaron cinerradiología y electromiografía demostraron que el flujo biliar (y pancreático) se produce tanto por propulsión peristáltica activa, como pasivamente entre las contracciones fásicas del esfínter. Las contracciones fásicas anterógradas actúan como una bomba peristáltica de propulsión y transportan de manera activa el contenido coledociano y pancreático al duodeno. La frecuencia relativa de la contracciones anterógradas puede variar durante los ciclos interdigestivos y después de las comidas. Tanto en el hombre como en el perro la mayoría del flujo desde el conducto biliar al duodeno se produce pasivamente entre las contracciones fásicas (97), mientras que las contracciones fásicas expelen un volumen relativamente pequeño de bilis a través del esfínter. Las contracciones fásicas simultáneas o retrógradas pueden retrasar de forma predominante el vaciamiento del colédoco y promover, a continuación, el llenado de la vesícula biliar. Además, las contracciones fásicas pueden impedir el reflujo del contenido duodenal hacia el colédoco.

Aún no ha podido definirse la relación precisa entre las contracciones fásicas y tónicas del esfínter de Oddi para regular el flujo de bilis. Los estudios cinerradiológicos efectuados a través del colédoco humano por medio de catéteres en T, ponían de manifiesto que a presión de reposo en el colédoco, las contracciones fásicas del esfínter de Oddi se producían a un ritmo de 3-5/min. (105). Cuando ocurre flujo por el colédoco dentro de límites fisiológicos, la

magnitud de las contracciones del esfínter aumentaron de forma lineal con los aumentos de flujo, en tanto se conserva sin cambios la presión en el colédoco. Las contracciones del esfínter de Oddi se detenían a una presión de 35-40 cms. de H₂O en el colédoco, momento en que el esfínter se conservaba ampliamente abierto y se volvía pasivo por completo el flujo a través del mismo. Por tanto, las contracciones fásicas del esfínter dejan pasar una cierta cantidad de fluidos biliar y pancreático, pero fundamentalmente van creando un nivel de presión en la VBC sobrepasado el cual el flujo pasivo es el realmente importante. En cualquier caso, el efecto neto de las contracciones fásicas del esfínter de Oddi es promover el flujo desde el conducto biliar y pancreático al duodeno. Las contracciones fásicas de actividad de espigas eléctricas en el esfínter de Oddi preceden al aumento de la presión en el conducto biliar proximal al esfínter, existiendo una correlación importante entre los cambios mioeléctricos, la presión en el interior del colédoco y el flujo de bilis. El registro de la actividad mioeléctrica mediante técnicas con microelectrodos (106) pusieron de manifiesto una actividad eléctrica intracelular espontánea que consistió en ondas lentas con descargas superpuestas de potenciales en espiga. Los complejos eléctricos se acompañaron de grandes contracciones fásicas. Los registros de las células de la parte proximal del esfínter pusieron de manifiesto frecuencias más altas de descarga de espigas mioeléctricas (5-6/min.), que se acoplaron de forma sostenida con incrementos regulares de la tensión muscular. Los registros de las otras regiones del esfínter estaban acoplados electromecánicamente en un grado mucho menor. Por tanto, los complejos en el esfínter proximal presentaban características electrofisiológicas sugerentes de músculo liso "marcador del paso" (97). Esta región marcapaso en la porción proximal del esfínter sería la encargada de modular las descargas de espigas fásicas propagantes y acompañar a los fenómenos motores. Las descargas de potenciales de espiga se propagan

desde la porción proximal hacia la porción distal del esfínter y alcanzan una frecuencia máxima de 12-15/min.

Durante el estado interdigestivo el esfínter de Oddi manifestó un patrón mioeléctrico cíclico, con un período de 90 a 120 min. entre la actividad de espigas, que concordaba con el ciclo motor interdigestivo (IDMC); pero a diferencia del tracto gastrointestinal las contracciones del esfínter de Oddi no presentaban una fase I de quiescencia absoluta. En el hombre, las contracciones del esfínter de Oddi se encuentran presentes durante todas las fases del IMDC (97), permaneciendo su frecuencia constante hasta inmediatamente antes de aparecer la fase III duodenal, momento en que la frecuencia aumenta hasta alcanzar la frecuencia de las contracciones duodenales (12-18/min). Este estallido de actividad máxima de descarga de espigas dura toda la fase III, volviendo después el músculo esfinteriano a su frecuencia de contracción normal. La actividad cíclica interdigestiva del esfínter persiste hasta el período postprandial. En respuesta a la comida se produce una pérdida del patrón cíclico; sin producirse una alteración en la frecuencia de las contracciones fásicas, disminuye la amplitud para que el intervalo entre las contracciones aumente (107). La presión basal del esfínter disminuye y el efecto neto es la promoción de un flujo pasivo de fluido desde los conductos biliar y pancreático al duodeno.

La actividad propulsora del esfínter de Oddi se puso de manifiesto *in vitro* (108) por el vaciamiento progresivo del colédoco hasta una presión crítica de 5-10 cms. de H₂O, momento en el que cesaba la actividad propulsora del esfínter. La frecuencia máxima de las contracciones fásicas coincidía con la presión basal máxima en el colédoco, y la frecuencia mínima con la presión basal del colédoco. Se consideró que la actividad miógena era la causa de la actividad propulsora del esfínter. Al relajarse el esfínter

no se produjo reflujo del contenido duodenal hacia el conducto biliar. Estos datos sugieren que el esfínter de Oddi in vitro se comporta como un órgano peristáltico y que constituye una barrera eficaz, aunque pasiva (a modo de válvula), que previene el reflujo biliopancreático desde el duodeno.

7.2.- CONTROL NERVIOSO

Estudios recientes han demostrado una extensa distribución de ganglios y fibras nerviosas en el tracto biliar, lo que sugiere un papel importante del sistema nervioso en el control de la actividad motora del tracto biliar. La inervación extrínseca del aparato biliar (vesícula biliar, VBC y esfínter de Oddi) proviene de componentes parasimpáticos y simpáticos. La inervación parasimpática corre a cargo del nervio vago, fundamentalmente a través de la rama hepática del tronco vagal derecho. Además de los efectos colinérgicos, diversos estudios han demostrado la presencia de algunos péptidos gastrointestinales en las fibras nerviosas vagales: sustancia P, somatostatina, VIP, galanina y encefalinas (109). Las fibras simpáticas provienen de segmentos torácicos y lumbares que alcanzan los ganglios simpáticos prevertebrales; desde aquí el ganglio celiaco y, a través de éste, se distribuyen por el tracto biliar siguiendo el patrón de la vascularización. Las fibras simpáticas y parasimpáticas forman un plexo hepático anterior y otro posterior que se sitúan a nivel del hilio hepático, anterior y posterior a sus estructuras, respectivamente. Estos plexos están formados por ramas de los nervios vagos anterior y posterior, del ganglio celiaco y del ganglio mesentérico superior (inerva al esfínter de Oddi siguiendo las fibras nerviosas el trayecto de la arteria pancreaticoduodenal inferior).

La inervación intrínseca depende de plexos nerviosos

intramurales. La vesícula biliar parece inervada por 3 plexos ganglionares mientéricos o intramurales: seroso, intramuscular y submucoso (en la lámina propia). A nivel de la VBC pueden observarse en los cortes dos o más largos troncos nerviosos que la recorren longitudinalmente en la capa submucosa y parecen importantes en la coordinación de la actividad motora de la VBC con la vesícula biliar y el esfínter de Oddi. Las fibras nerviosas de estos troncos son noradrenérgicas y existen algunas que contienen colinesterasa. La densidad de fibras nerviosas y ganglios mientéricos aumenta en el extremo distal de la VBC, hacia la región del esfínter de Oddi. El esfínter contiene 2 plexos ganglionares mientéricos: un plexo externo intermuscular y un plexo submucoso (110). Existen conexiones entre estos plexos, los plexos duodenales y los plexos de la vesícula biliar.

El control nervioso de la vesícula biliar es mediado por los plexos nerviosos intramurales, que reciben estimulación del nervio vago, del sistema simpático y de los plexos nerviosos intramurales de la unión coledocoduodenal y del esfínter de Oddi. Los plexos nerviosos intramurales contienen fibras nerviosas colinérgicas, adrenérgicas, no adrenérgicas no colinérgicas y fibras que contienen péptidos (peptidérgicas) (111). Los péptidos gastrointestinales con actividad hormonal o de neurotransmisor identificados hasta ahora son: CCK, VIP, GRP o péptido liberador de gastrina, sustancia P, neuropéptido Y, galanina, somatostatina y encefalinas (110).

La actividad vagal contribuye al tono normal de la vesícula biliar y su estimulación intensifica los efectos de las dosis subumbrales de la CCK, produciéndose contracción vesicular. La vagotomía produce un aumento del volumen vesicular en ayunas, lo que sugiere un mecanismo vagal que mantiene el tono vesicular. El balance neto del efecto de la estimulación simpática es inhibidor y existen pruebas de que

los agentes adrenérgicos producen relajación del tono de la vesícula biliar tras la administración de CCK. El papel del sistema nervioso intrínseco o entérico en la regulación del volumen vesicular no está claro.

El control nervioso de la actividad motora del esfínter de Oddi permanece sin aclarar. La modulación nerviosa del esfínter de Oddi podría representar el efecto neto de los impulsos nerviosos excitadores e inhibidores. Aunque la estimulación vagal parece ser excitadora de la motilidad, los resultados no han sido concluyentes: para unos autores (112) la vagotomía parece aumentar la resistencia al flujo a través del esfínter, mientras que para otros (113) la vagotomía no trastornaba la motilidad del esfínter en el estado interdigestivo. La estimulación vagal parece producir un aumento constante de la presión en la VBC y un aumento de la frecuencia y amplitud de las contracciones fásicas a nivel del esfínter, con apertura y cierre intermitentes hasta llegar a la relajación del esfínter. Tampoco han resultado concluyentes los resultados de la estimulación simpática, aunque parece que tendría un efecto inhibitor sobre la motilidad del esfínter.

En definitiva, parece ser que la inervación extrínseca sólo determinaría un tono basal para los acontecimientos contráctiles superpuestos, que serían modulados por la acción de los nervios intrínsecos, a los que están conectados ambos sectores del sistema nervioso autónomo, y por la acción de los péptidos gastrointestinales.

Se han demostrado conexiones neurales entre la vesícula, el conducto cístico y el esfínter de Oddi; así como entre el antro gástrico, la vesícula y el esfínter de Oddi. La distensión de la vesícula se ha demostrado que promueve la relajación del esfínter a través de un reflejo mediado por estas conexiones (114). Por otra parte, la distensión de la

vesícula biliar en perros anestesiados inhibe las contracciones gástricas e intestinales a través de nervios aferentes al tracto biliar y la esplanicectomía bilateral anula estos efectos. Tras la colecistectomía, la motilidad del esfínter se conserva, en general, sin cambios, pero se embota en grado importante su reacción a la presencia de nutrientes en el duodeno y a la administración de CCK (26). La colecistectomía interfiere con las vías nerviosas que afectan a la reacción esfinteriana a los estímulos endógenos y exógenos, cambio mediado quizá por el ganglio celíaco.

7.3.- CONTROL HORMONAL

Conforme progresan los conocimientos sobre los mecanismos de control de la motilidad del aparato biliar, se observa que muchos péptidos gastrointestinales funcionan como hormonas y como neurotransmisores en diferentes circunstancias. Incluso la CCK, agente hormonal primario que promueve la contracción de la vesícula biliar, se ha identificado dentro de fibras nerviosas de la pared vesicular y se ha propuesto como neurotransmisor parasimpático. Por otra parte, la inervación del tracto biliar desempeña un papel facilitador del efecto de las hormonas y los péptidos gastrointestinales, que serían los reguladores primarios de la motilidad del aparato biliar.

La CCK produce contracción de la vesícula biliar y relajación del esfínter de Oddi, lo que facilita la evacuación del contenido vesicular al duodeno. La CCK produce contracción de tiras musculares de la vesícula biliar dependiente de la dosis "in vitro"; "in vivo" la CCK también produce contracción de la vesícula biliar a juzgar por el aumento de presión y del vaciamiento observados (98). Parece ser que la CCK actúa directamente sobre las células musculares lisas de la pared vesicular y del esfínter de Oddi; pero en este último actuaría también de forma

indirecta, a través de un mecanismo nervioso, ya que se ha demostrado que inhibe las contracciones fásicas a través de un efecto de neuronas inhibitoras no adrenérgicas no colinérgicas (102). Parece ser que también se produce una caída de la presión basal del esfínter por este mecanismo. La acción directa de la CCK sobre las células musculares de la pared vesicular y la contracción que induce no se ven alteradas en grado importante por el bloqueo colinérgico o adrenérgico (98, 99). Se ha identificado a la CCK dentro de las neuronas vagales del plexo intramural vesicular, y parece que puede actuar como un neurotransmisor parasimpático (115) que estimularía la transmisión parasimpática, lo que proporcionaría la contracción vesicular (116).

El estímulo más potente para la liberación de la CCK es la ingesta. Tras ella se produce una liberación endógena de CCK a partir de la mucosa duodenal por el efecto que ocasiona la llegada a la misma de las grasas y las proteínas, mientras que los carbohidratos tienen poco o ningún efecto. Se produce una contracción mantenida que genera una presión intraluminal baja, sólo un poco por encima de la registrada en los conductos biliares, similar a la generada por el fundus durante el vaciamiento gástrico.

Se ha sugerido que la gastrina tiene cierta actividad colecistocinética (117), pero a dosis mucho más altas que la CCK. La secretina parece tener un efecto contráctil ligero pero definido sobre la vesícula, aumentando la tasa de vaciamiento vesicular. Además en presencia de secretina se potencia el efecto de la CCK sobre la contracción vesicular (118). La secretina y la gastrina estimulan al principio, y deprimen en amplitud y frecuencia después, las contracciones fásicas del esfínter de Oddi (118). El VIP parece que produce una reducción de la presión vesicular en reposo e inhibe la reacción contráctil de la vesícula a la CCK tanto in vivo como in vitro (115, 119). Además, parece estimular las

contracciones fásicas a nivel del esfínter de Oddi. El VIP no se descarga como reacción a la ingesta de alimentos y su concentración plasmática en reposo es muy baja, por lo que no está claro su papel como hormona circulante. Sin embargo, se ha identificado VIP en las terminaciones nerviosas de la pared vesicular y del esfínter de Oddi del ser humano, y se descarga tras la estimulación eléctrica del vago (120), por lo que pudiera actuar como un neurotransmisor vagal.

La motilina se ha demostrado que produce in vivo contracción de la vesícula biliar (121) a concentración fisiológica. Las contracciones espontáneas de la vesícula biliar en ayunas que se observan como acompañantes de la fase III del IDMC se corresponden con las concentraciones plasmáticas de motilina (72, 122), que alcanzan su pico inmediatamente antes de la aparición de la fase III. No se ha relacionado a la motilina con la actividad motora del esfínter de Oddi hasta el momento. Los efectos de la motilina sobre la contracción de la vesícula biliar pudieran ser mediados por mecanismos colinérgicos.

Parece que la galanina puede regular la función motora del esfínter de Oddi (123), hecho que es sugerido por su localización en los nervios mientéricos y su predominio en las neuronas de la parte proximal del esfínter, en proximidad con el músculo liso.

El glucagón parece aumentar el volumen de la vesícula biliar in vivo y reduce las contracciones fásicas del esfínter de Oddi en frecuencia y amplitud.

La somatostatina se comporta como un potente inhibidor del vaciamiento vesicular inducido por la CCK (124). Se ha sugerido que la somatostatina actúa como un "freno" fisiológico que modula los efectos de la CCK (124). Parece ser que la somatostatina podría reducir la frecuencia y la

amplitud de las contracciones fásicas del esfínter de Oddi.

La sustancia P promueve la contracción vesicular (125). Puede actuar sobre los miocitos del esfínter directamente o a través de neuronas colinérgicas, produciendo una estimulación de las contracciones.

El neuropéptido Y se encuentra en grandes concentraciones en el tracto biliar del perro, a nivel de la fibras nerviosas intramurales. Promueve la contracción vesicular y estimula la motilidad del esfínter (126).

El péptido YY y el polipéptido pancreático promueven la disminución de la presión basal a nivel intravesicular (disminución del tono) y del conducto cístico, y facilitan el relleno postprandial de la vesícula biliar inducido por la CCK (127, 128). Parece ser que tiene acciones inhibitoras sobre el esfínter de Oddi.

El péptido liberador de gastrina (GRP) promueve la contracción vesicular y la relajación del esfínter de Oddi (129).

La neurotensina produce relajación de la vesícula biliar in vivo, pero no está claro su papel sobre la actividad motora del esfínter.

Las encefalinas parecen estimular la contracción vesicular y también a las células musculares lisas del esfínter de Oddi de manera relacionada con la dosis.

7.4.- MOTILIDAD NORMAL DEL TRACTO BILIAR

Estudios recientes efectuados en seres humanos y animales de experimentación sugieren que los mecanismos que regulan la descarga de bilis hacia el duodeno son complejos.

Ni la coleresis hepática ni la actividad motora del aparato biliar se encuentran apagadas durante el estado de ayunas. Ambos fenómenos están íntimamente integrados con el complejo motor interdigestivo (IDMC) o complejo motor migratorio (MMC) del estómago e intestino delgado (130). Con la alimentación, tanto el conducto cístico como el esfínter de Oddi manifiestan cambios fásicos de la actividad contráctil que sugieren una función activa en la modulación del flujo biliar postprandial.

La bilis que se genera en el hígado fluye por los canalículos biliares hacia el sistema ductal intrahepático, y desde allí hacia la VBC. Este flujo es retardado por la contracción del esfínter de Oddi, lo que facilita el paso de la bilis a la vesícula a través del conducto cístico, que es almacenada transitoriamente durante el ayuno. Se produce una concentración de la bilis en la vesícula biliar mediante un transporte activo de sodio, cloruros, bicarbonato a través de la mucosa vesicular, a los que sigue la absorción de H₂O.

En el período interdigestivo se producen vaciamiento y rellenado parciales en relación con el paso de los complejos motores migratorios interdigestivos hacia el duodeno (96).

La vesícula se vacía parcialmente (aproximadamente un 40% de reducción del volumen vesicular) cada 90-120 min., inmediatamente antes de la aparición de la fase III del IDMC, lo que reduce la posibilidad de acumular la bilis sobresaturada que podría dar lugar a la producción de cálculos. El esfínter de Oddi posee contracciones fásicas que varían su frecuencia y amplitud durante la fase III, llegando a hacerse similares a las contracciones duodenales, lo que proporciona una poderosa resistencia al reflujo del contenido duodenal hacia el conducto biliar o pancreático. Durante las contracciones fásicas máximas en frecuencia y amplitud del esfínter se retarda el vaciamiento del colédoco y del

conducto pancreático (131). El flujo de bilis se interrumpía en los momentos en que se observaba la actividad eléctrica en el esfínter de Oddi; sólo aparecía flujo de bilis en ausencia de actividad eléctrica del esfínter (131).

HESS, utilizando una combinación de cinerradiología y manometría de forma simultánea, observó que la primeras contracciones se producen en el esfínter proximal, expulsándose a continuación la bilis aislada en la ampolla al duodeno. A continuación se producen movimientos antiperistálticos ascendentes desde la ampolla al esfínter proximal, quedando la bilis confinada en el colédoco.

El llenado de la vesícula biliar depende del ritmo de secreción de bilis hepática y de la resistencia al flujo producida por el esfínter de Oddi, que desempeña una función clave en la dirección del flujo biliar hacia el interior de la vesícula o hacia el duodeno. El gradiente de presión a favor del esfínter de Oddi durante la fases I, II y IV del IDMC inhibe el flujo de bilis hacia el duodeno y favorece la entrada en la vesícula biliar. Durante la fase III del IDMC, las contracciones fásicas del esfínter van aumentando paulatinamente en frecuencia e intensidad, creando un nivel de presión en la VBC que, junto con la contracción de la vesícula biliar, dan lugar a la apertura del esfínter (una vez que se detienen las contracciones fásicas), volviéndose pasivo por completo al flujo de bilis a su través.

Tras la ingesta se produce una liberación de CCK desde la mucosa duodenal, lo que produce una contracción lenta de la vesícula biliar y reducción de la presión basal y de la amplitud de la contracciones fásicas del esfínter, incrementándose el flujo de bilis desde la vesícula hacia el duodeno.

7.5.- ALTERACIONES DE LA MOTILIDAD BILIAR

Existen pruebas experimentales directas en animales que se inclinan en favor de una función motora trastornada de la vesícula biliar en el desarrollo de la litiasis biliar.

En los pacientes con colelitiasis se han demostrado alteraciones en el vaciamiento vesicular. DOTY y cols. (132) demostraron que la fracción de expulsión de la vesícula biliar como reacción a la administración de CCK-OP se reducía de 54 a 10% en los animales que presentaban cristales de colesterol, pero no cálculos. PELLEGRINI y cols. (133) demostraron mediante centelleografía que la fracción de expulsión de la vesícula biliar como reacción a la CCK-OP inyectada se reducía desde un 72% a un 26% tras una semana de alimentación con colesterol. FRIDHANDLER y cols. (134) estudiaron la reacción de tiras de músculo liso vesicular de animales alimentados con colesterol a la administración de CCK y Ach, demostrando una reducción importante de la contractilidad del músculo liso de la vesícula biliar después de dos semanas de alimentación con colesterol, sin formación de cálculos hasta ese momento.

Existen también pruebas indirectas en favor del papel de la estasis biliar sobre la formación de cálculos en animales de experimentación. El vaciamiento periódico de la vesícula biliar mediante alimentación duodenal con una emulsión de lípidos y proteínas para estimular la descarga endógena de CCK, o mediante la administración diaria de CCK-OP, impide la formación de cálculos en animales de experimentación (135). PITT y cols. (1981) (136) demostraron que la resistencia del conducto cístico se encontraba aumentada en grado importante antes de la formación de cálculos, y se incrementaba de manera progresiva mientras se proseguía la alimentación con colesterol. HUTTON y cols. (137) demostraron que la esfinterotomía previa impide la formación de cálculos

biliares pero no de cristales de colesterol, en animales de experimentación alimentados con una dieta rica en colesterol.

Los datos recogidos en seres humanos son menos concluyentes en demostrar el trastorno del vaciamiento de la vesícula biliar. Mientras que en algunos estudios se ha demostrado intensificación de vaciamiento vesicular (138, 139), en otros se ha observado que el vaciamiento se trastorna, o que se incrementa el volumen en ayunas (140). MAUDGAL y cols. (1.980) (138) observaron que el vaciamiento postprandial de la vesícula biliar tras una comida standard se encuentra aumentado en pacientes con colelitiasis en comparación con sujetos sanos control, y que eso podría ser la causa de la disminución del tamaño del pool de ács. biliares. NORTHFIELD y cols. (1.980) (139), mediante estudios colecistográficos y colecentelleográficos, observaron un aumento del vaciamiento vesicular en respuesta a la comida en pacientes con cálculos de colesterol; no encontraron diferencias significativas en las concentraciones séricas postprandiales de CCK entre los pacientes con colelitiasis y los sujetos sanos control, pero sí un aumento de la sensibilidad de la vesícula biliar litiásica a la CCK; lo que daría lugar al aumento del vaciamiento vesicular que produciría un aumento de la frecuencia de reciclaje de los ács. biliares y un tamaño reducido de la reserva de ács. biliares por inhibición de la síntesis. POMERANZ y SCHAFFER (140), en estudios con colecentelleografía y administración de CCK, encontraron un vaciamiento vesicular ausente o más lento (fracción de expulsión < 50%) en el 42% de los pacientes con cálculos biliares en comparación con los sujetos sanos control (fracción de expulsión > 75%). THOMPSON y cols. (141) utilizaron ultrasonografía previa a la colecistectomía para valorar el vaciamiento vesicular como reacción a la comida en un grupo de pacientes con litiasis, observando que la vesícula no se contraía en el 40% de los casos. La concentración plasmática de CCK resultó más baja en

los pacientes sin contracción vesicular que en los controles sanos o en los pacientes con colelitiasis y vaciamiento normal de la vesícula biliar; y en estos últimos más baja que en los controles sanos, lo que sugirió que los pacientes con cálculos biliares se podrían clasificar en dos grupos: los que tienen un vaciamiento vesicular reducido y los que tienen un vaciamiento vesicular normal pero una relación entre la CCK y el vaciamiento vesicular trastornada. La secreción fisiológica de CCK parece estimular la contracción de la vesícula biliar en relación con la concentración plasmática (144), hecho que sucede tanto en sujetos sanos como en pacientes con colelitiasis pero con sensibilidad aumentada de la vesícula biliar a la CCK (139).

En modelos experimentales en animales se ha demostrado que el nº de receptores para la CCK en la vesícula biliar se encuentra reducido (145). Los animales con cálculos biliares tenían concentraciones aumentadas de CCK en la mucosa duodenal en comparación con los testigos. La cantidad de CCK duodenal aumentada puede representar un incremento de la síntesis para compensar el nº reducido de receptores, o bien reflejar la reducción de la descarga desde el duodeno como reacción a los estímulos ordinarios.

Las prostaglandinas podrían también mediar los cambios de la motilidad de la vesícula biliar que se observan en la litiasis biliar. En animales de experimentación la formación de cálculos era precedida por un incremento de las prostaglandinas vesiculares (146), y los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (aspirina, indometacina) prevenían la formación de cálculos. Los trastornos de la motilidad de la vesícula biliar pueden contribuir a la formación de cálculos al alterar la cinética de las sales biliares. LA MORTE y cols. (146) sugirieron que la hipotonicidad de la vesícula biliar podría ocasionar un secuestro de bilis en la misma, lo que reduciría el tamaño de

la reserva circulante de sales biliares; reducción que se ha demostrado en pacientes con litiasis y que podría promover la secreción de bilis más litogénica por el hígado (77).

MAUDGAL (138) y NORTHFIELD (139) encontraron un aumento del vaciamiento vesicular en pacientes con cálculos biliares, y propusieron que esta situación podría reducir el tamaño de la reserva de sales biliares al incrementar la tasa de circulación enterohepática, lo que produciría una inhibición de la síntesis de ács. biliares primarios; y, en definitiva, una bilis más litogénica.

En consecuencia, tanto la hiperactividad como la hipoactividad de la vesícula biliar pueden afectar de manera adversa a la composición de la bilis y propiciar la formación de cálculos.

La colecistectomía puede producir trastornos de los mecanismos fisiológicos biliares normales. Si la vesícula biliar deja de funcionar meses o años antes de su extirpación, se habría producido un ajuste fisiológico a las modificaciones del flujo biliar y de la presión intravesicular e intraductal. Sin embargo, la extirpación de la vesícula biliar funcional puede provocar alteraciones en el flujo biliar y en la coordinación de las presiones del tracto biliar, que podrían ser responsables de ciertos trastornos secretorios y motores. En observaciones realizadas en perros sobre el flujo biliar tras la colecistectomía, la bilis alcanzaba inicialmente el duodeno de forma más o menos continua, pero tras varios meses se evacuaba de forma intermitente como en los animales normales, atribuyéndose aquel primer efecto a la disminución o pérdida del tono del esfínter de Oddi que permitiría el flujo constante de bilis al duodeno. La circulación enterohepática de la reserva de sales biliares se duplica como consecuencia de la pérdida de la función de reservorio, pero el flujo constante de bilis

inhibe la síntesis de ács. biliares por el hígado y reduce el tamaño de la reserva.

GELIN y cols. (147) estudiaron el efecto de la extirpación de una vesícula funcionante sobre la liberación de CCK por el duodeno en respuesta a la comida y sobre los niveles plasmáticos de CCK en ayunas y postprandiales, basándose en el supuesto de que la presencia continua de ács. biliares en el duodeno reduciría o inhibiría la liberación de CCK por un mecanismo de retroalimentación negativo. Encontraron que la extirpación de una vesícula biliar funcionante no cambia de forma significativa los niveles plasmáticos de CCK en ayunas ni el pico plasmático tras la ingesta.

BERGH y cols. (148) observaron experimentalmente que la extirpación de una vesícula biliar funcionante iba seguida a menudo de una dilatación acusada de los conductos extrahepáticos, y que no ocurría así si se eliminaba el esfínter. Sin embargo, no pudo demostrarse que la resistencia del esfínter fuera responsable en todos los casos de un supuesto aumento de la presión intraductal y de la dilatación consiguiente, ya que tales cambios también se producían en algunos casos cuando se suprimía quirúrgicamente la acción del esfínter. La dilatación del conducto biliar en tales circunstancias se atribuía a la transmisión de la presión duodenal al colédoco a través de un esfínter incompetente. Por otra parte, LE QUESNE y cols. (149) negaron la existencia de dilatación ductal tras la colecistectomía. Estudios recientes han puesto de manifiesto que es posible que se produzca una cierta dilatación tras la extirpación de una vesícula biliar funcionante, aunque no se ha observado relación entre el diámetro del colédoco y la presión del sistema biliar o del esfínter de Oddi (150).

La persistencia de trastornos funcionales que no se

identificaron ni trataron debidamente al extirpar la vesícula biliar es una causa frecuente de síntomas postcolecistectomía. Si un mecanismo disinérgico origina síntomas en un paciente con una vesícula biliar no funcionando desde mucho tiempo atrás, estos síntomas podrían perfectamente persistir tras la extirpación de la vesícula, por cuanto la dinámica de la presión en el seno del árbol biliar no se modificaría en grado notable. Sin embargo, en caso de extirpación de una vesícula funcionando existe una necesidad de ajuste a la interrupción de la coordinación normal de la función motora de la vesícula biliar y del esfínter de Oddi, originada por la eliminación de una vesícula que todavía regula la presión del tracto biliar. La hipertonia del esfínter o la relajación del mismo (que permitiría el reflujo duodenal) podrían provocar en el seno del conducto biliar modificaciones de la presión, y cualquiera de estos mecanismos podría explicar la dilatación del colédoco, alteración que reflejaría los cambios de la dinámica de presiones.

La disfunción del esfínter de Oddi es un trastorno de la motilidad biliar que da lugar a un síndrome clínico para el que se han empleado varios términos distintos, tales como "síndrome postcolecistectomía", "espasmo biliar" y "discinesia biliar". Este síndrome se puede subdividir, además, en estenosis o discinesia del esfínter. Indica con mayor probabilidad estenosis el estrechamiento estructural de parte del segmento esfinteriano o de todo él, acompañado de un aumento de la presión basal y de alteración de las contracciones fásicas. Este estrechamiento estructural podría ser secundario a fibrosis (bien a causa de pancreatitis, bien a causa de lesión de la porción terminal del conducto biliar durante el paso de un cálculo, con hiperplasia reactiva de la mucosa) o a otros trastornos inflamatorios inespecíficos. Las contracciones tónicas o fásicas anormales del esfínter de Oddi sin lesión estructural se han definido como discinesia

(151). La presión basal del esfínter se encuentra aumentada tanto en el caso de estenosis como de discinesia; sin embargo, la administración de relajantes del músculo liso como nitratos ayudará a distinguir entre estas dos entidades: cuando la presión basal alta es atribuible a una estenosis, estos agentes carecerán de efecto; pero en caso de discinesia puede producirse un descenso de la presión basal por relajación del músculo liso esfinteriano.

Actualmente se emplea la manometría endoscópica directa para la determinación de anomalías de la motilidad del esfínter (152, 153). La mayoría de los investigadores emplean un catéter de triple luz colocado a través de ERCP. La señal de presión de las contracciones del esfínter se transmite a través de este catéter hasta transductores externos que la transforman en una señal eléctrica que se amplifica y registra. Otros autores colocan microtransductores endoscópicamente. Con la manometría biliar, único sistema verdaderamente útil para valorar la posible disfunción del esfínter de Oddi, se han descrito cuatro anomalías de la motilidad características de la disfunción (154): 1) presión basal alta, que puede ser resultado de espasmo o fibrosis que afecten a la porción terminal del conducto biliar o pancreático. Los datos acumulados sugieren que las presiones basales del esfínter de Oddi > 40 mm Hg están anormalmente incrementadas y que este dato es el que mejor se correlaciona con la estenosis papilar o la disfunción del esfínter, así como que permite predecir con mayor precisión los resultados de la esfinterotomía endoscópica o quirúrgica. 2) Reacción paradójica a la administración de CCK-OP. A diferencia de la reacción normal a la administración, consistente en una supresión de la actividad fásica del esfínter, en la disfunción esfinteriana se produce un incremento paradójico de las contracciones fásicas. 3) Propagación retrógrada de las ondas de contracción fásicas; mientras que la propagación predominante de las ondas fásicas en el esfínter normal es

anterógrada. 4) Frecuencia más alta de contracciones fásicas (taquioddia). La frecuencia de contracciones fásicas > 10/min. es sugerente del trastorno y puede dar como resultado un acortamiento de la fase de llenado del esfínter y, por tanto, disminución del vaciamiento biliar.

Todas las alteraciones anteriormente mencionadas se refieren a la denominada disquinesia biliar hipertónica. No obstante, puede darse la situación opuesta, la hipotonicidad del esfínter (discinesia biliar hipotónica) en caso de incompetencia del esfínter, trastorno que se observa con especial frecuencia tras esfinterotomía quirúrgica o endoscópica, aunque también puede aparecer de forma espontánea. Esta situación puede dar lugar a reflujo del contenido duodenal hacia la VBC, con el consiguiente aumento de presión en el árbol biliar.

ACTIVIDAD MOTORA DEL AREA ANTRODUODENAL

1.- ANATOMIA FUNCIONAL DEL ESTOMAGO, PILORO Y DUODENO

El flujo en la unión gastroduodenal es bidireccional: el contenido gástrico pasa a su través para entrar en el intestino y el contenido duodenal puede refluir hacia el estómago.

En la actualidad parece claro que el control de estos procesos, vaciamiento gastroduodenal y reflujo duodenogástrico, no depende sólo de una función de compuerta del píloro que al abrirse o cerrarse permite el paso de mayor o menor contenido desde el compartimento gástrico al duodenal y viceversa. Participan de forma activa, además del esfínter pilórico, el antro gástrico y el duodeno. Así, para el estudio del funcionalismo de éste área y el de sus consecuencias, cabe considerar el antro distal, el píloro y el duodeno proximal como una unidad funcional.

a) Anatomía funcional del estómago

Aunque anatómicamente el estómago se divide en 3 regiones- fundus, cuerpo y antro- desde el punto de vista de la función motora se divide en estómago proximal y estómago distal, división que se ha establecido por criterios mioeléctricos y motores.

a.1.) El estómago proximal comprende el fundus y el tercio proximal del cuerpo gástrico. Tiene fundamentalmente la función de recibir y almacenar el bolo alimenticio que le llega desde el esófago y cuenta para ello con dos propiedades funcionales que son fundamentales, acomodación a la distensión y relajación receptora:

* La relajación receptora es la propiedad que tiene el estómago proximal de disminuir su presión intraluminal al iniciarse la deglución y antes de que llegue el bolo alimenticio desde el esófago al estómago (155). Este fenómeno permite al estómago llenarse sin grandes incrementos de la presión intragástrica con cada bolo deglutido.

* La acomodación a la distensión es otra propiedad del estómago proximal que le permite distenderse hasta un tamaño considerable, hasta dos veces la longitud del músculo liso, para la recepción de volúmenes corrientes de alimentos, con pocos cambios (cambio mínimo en la tensión muscular) en la presión intragástrica (156, 157).

El estómago proximal es eléctricamente silente (158), no produciéndose potenciales "marcadores del paso" ni las contracciones peristálticas que éstos desencadenan. El músculo liso de esta zona produce contracciones tónicas lentas y sostenidas (159). Estas ondas generan un aumento de la presión intragástrica lento y sostenido, que ha sido involucrado en el control vaciamiento gástrico de líquidos. Sin embargo, esta zona proximal tiene menos relevancia en el vaciamiento gástrico de sólidos, que se encuentra regulado principalmente por la parte distal del estómago y el píloro.

a.2.) El estómago distal comprende los dos tercios distales del cuerpo y el antro gástricos. Su función motora está determinada fundamentalmente por su capacidad de contracción fásica, y en base a ella actúa como una bomba que tritura el alimento, lo mezcla y a continuación lo deriva hacia el duodeno. Por tanto, esta zona gástrica distal está implicada en el control del vaciamiento gástrico de sólidos hacia el duodeno y en la prevención del reflujo duodenogástrico. El estómago distal es eléctricamente activo

y en él se generan potenciales "marcadores del paso" que ocasionan cambios potenciales cíclicos del músculo gástrico que establecen la frecuencia, la dirección y la velocidad de la propagación de las ondas peristálticas. Conforme se deslizan los potenciales de marcapaso en sentido distal, dan lugar a la iniciación de un segundo fenómeno eléctrico, los potenciales de acción (160), que una vez producidos se superponen a los potenciales de marcapaso y son el equivalente eléctrico de las contracciones fásicas. Las contracciones fásicas ordenadas constituyen la onda peristáltica, que incrementa la presión intraluminal (161) y cuyo cometido más importante es el vaciamiento gástrico de sólidos. La onda peristáltica propule el contenido gástrico hacia el píloro. Con la contracción antral el píloro se cierra también, comprimiéndose los alimentos en el estómago distal. Sólo una pequeña parte pasa al duodeno, siendo el resto retropulsado al estómago más proximal (161). De esta forma se produce la trituración, mezcla y evacuación de los alimentos sólidos.

En ocasiones, las ondas peristálticas, sobre todo durante ciertos períodos de ayuno, ocluyen por completo la luz gástrica, lo que da por resultado que todo el contenido gástrico distal a ellas se propulse a través del píloro hacia el duodeno.

El músculo liso gástrico se organiza en tres capas: una capa externa longitudinal, una capa intermedia circular y una capa interna oblicua. El músculo longitudinal se organiza en gruesos haces sobre las curvaduras, pero sólo en finas hebras a lo largo de las superficies anterior y posterior. En contraste, el músculo circular se encuentra más uniformemente distribuido a lo largo de todo el estómago. El músculo oblicuo es el menos completo y consiste en fibras que se

originan en el esfínter esofágico inferior y corre a lo largo del estómago proximal formando dos cabestrillos: un cabestrillo superior, que consiste en fibras que se extienden a lo largo del fundus, y un cabestrillo inferior que se irradia caudalmente a la incisura angularis.

El grosor del manto muscular aumenta desde el cardias al píloro y desde la curvadura mayor a la menor (162).

b) Anatomía funcional del píloro

El píloro es una zona muscular especializada que comienza en el denominado "recodo proximal" del esfínter (PPL) y termina en el "recodo distal" (DPL). El orificio pilórico, el segmento más estrecho de la unión gastroduodenal, se sitúa dentro del DPL en la convergencia de todos los planos musculares del estómago, siendo reforzado por un tabique de tejido conectivo. A su nivel, la submucosa se adelgaza hasta virtualmente desaparecer y la muscularis mucosae se funde con el músculo circular.

El píloro actúa en conjunto con el estómago y el duodeno proximal para controlar el vaciamiento gástrico y evitar el reflujo del contenido duodenal hacia el estómago. Probablemente el píloro no es un verdadero esfínter desde el punto de vista anatómico, pero posee las características funcionales de un esfínter. La luz del píloro se conserva abierta cuando el estómago está en reposo, y, por tanto, no ofrece una barrera constante al flujo líquido desde el estómago al duodeno y viceversa. Sin embargo, se cierra en sucesión con las contracciones gástricas distales. Conforme las ondas peristálticas se deslizan a través del antro hasta terminar en una contracción antral terminal, el píloro se cierra en sucesión con la contracción (161). El cierre del

píloro comienza cuando la contracción antral alcanza el PPL, e inmediatamente el PPL y el DPL se contraen, lo que origina una reducción nítida sostenida del diámetro intraluminal. El orificio restante es reducido por el prolapso de los pliegues de la mucosa antral, que se proyecta a través del orificio pilórico hacia el bulbo duodenal, formando un tapón mucoso para el vaciamiento gástrico y el reflujo duodeno-gástrico (163). Además, el píloro se conserva cerrado durante las contracciones duodenales, lo que da por resultado la prevención del reflujo duodeno-gástrico; y esto se debe a que la estimulación del músculo duodenal genera una notable contracción seguida de una relajación casi inmediata en el canal pilórico sin cambios en la tensión basal (162).

c) Anatomía funcional del duodeno

El duodeno es un tubo muscular de 25 cms. de longitud, que anatómicamente se divide en 4 porciones: el bulbo, intraperitoneal, y que carece de pliegues circulares, presentando una actividad contráctil coordinada con la bomba antral; y las 3 porciones restantes, que son retroperitoneales y presentan pliegues circulares prominentes.

La actividad motora del duodeno se ajusta a los dos patrones básicos de la contracción del intestino delgado descritos por CANNON (164):

* Contracciones segmentarias: Son aquéllas que se localizan en un punto determinado sin propagarse, con función de trituración y mezcla del contenido intestinal, pero sin actividad propulsiva para el transporte del mismo.

* Contracciones peristálticas: son aquéllas debidas a la

actividad contráctil ordenada en sentido caudal de diferentes segmentos intestinales, produciendo movimientos propulsivos del contenido intraluminal. Su función es puramente motora y siguen el recorrido de los potenciales de acción (165).

Ambos tipos de contracciones pueden ocurrir de forma simultánea, de modo que el contenido intestinal se moviliza oral y distalmente, aunque el sentido final del tránsito sea caudal.

La actividad contractil duodenal puede resultar un freno mecánico para el vaciamiento gástrico y para el movimiento anterógrado del contenido gástrico; y, por otra parte, puede producir un flujo retrógrado causante del reflujo duodenogástrico o de vaciamiento gástrico disminuido (166).

2.- FISIOLOGIA DE LA ACTIVIDAD MOTORA GASTRODUODENAL

2.1. BASES CELULARES DE LA ACTIVIDAD MOTORA. PROPIEDADES ELECTROMECHANICAS DEL MUSCULO LISO GASTRICO Y DUODENAL.

El término "motilidad" abarca diversos sucesos : 1) acontecimientos miógenos en la célula del músculo liso (miocito) que culminan en contracciones; 2) sucesos neurógenos, con contracción muscular lisa coordinada por nervios tanto intrínsecos como extrínsecos; 3) contracciones musculares lisas coordinadas que producen aumento de la presión intraluminal, y 4) propulsión, que es el resultado neto de todos estos acontecimientos.

La actividad contráctil del músculo liso gástrico y duodenal es una manifestación mecánica de sus propiedades electrofisiológicas. Las contracciones del miocito son el resultado de los acontecimientos eléctricos dentro del la

célula.

Mediante microelectrodos es posible registrar los potenciales intracelulares de las células musculares lisas gástricas (167). Las céls. musculares lisas del tubo digestivo manifiestan un potencial de membrana negativo (-40 a -70 mV) a nivel intracelular que se conserva por medio de un gradiente de cationes Na^+ y K^+ a través de una bomba electrógena de sodio y potasio dependiente del ATP. Las ondas lentas son despolarizaciones espontáneas, repetitivas y rítmicas de determinados miocitos que marcan el "ritmo eléctrico básico" o "actividad de control eléctrico", y no se relacionan con la contracción muscular.

Estas despolarizaciones u ondas lentas se observan típicamente en las céls. menos polarizadas en reposo. Para CHRISTENSEN (1.992) (168) serían generadas por céls. situadas en estrecha proximidad con el plexo mientérico, que se sospecha que son céls. intersticiales de Cajal, con menor umbral de excitabilidad. La onda lenta característica tiene dos componentes: 1) un pico inicial rápido, dependiente del sodio, que no está relacionado con la contracción mecánica, y 2) una meseta lenta de despolarización, que es calcio-dependiente y siempre tiene lugar cuando hay contracciones. Estas despolarizaciones espontáneas son el resultado de flujos iónicos a través de la membrana celular y su origen puede deberse a cambios rítmicos en la permeabilidad de la membrana, o bien a oscilaciones rítmicas de la actividad de la bomba de sodio y potasio. La onda lenta no es un suceso aislado, ya que los miocitos se encuentran conectados por uniones intersticiales, y la despolarización de una célula se comunica por medios eléctricos hacia sus vecinas, despolarizándolas. La propagación de las ondas lentas se produce en sentido aboral a través de las fibras musculares

longitudinales, y en sentido circunferencial por las fibras musculares circulares.

Los potenciales de acción u ondas rápidas son despolarizaciones rápidas de la célula que se superponen a las ondas lentas y aumentan el tamaño del potencial de meseta, dando lugar a los potenciales en espiga ("descargas en espiga" o "actividad de reacción eléctrica"), responsables de la contracción del músculo liso (169), que son la manifestación motora del potencial de acción. Aunque la contracción es iniciada por el potencial de acción no todos los potenciales de acción dan como resultado una contracción. El potencial de acción se desencadena cuando la despolarización espontánea de la membrana celular alcanza un umbral de excitabilidad, pero la sensibilidad de las céls. musculares lisas al potencial de acción depende del estado digestivo o interdigestivo y de factores neurohormonales.

Por tanto, la motilidad del tubo digestivo es una función del potencial de membrana en reposo del miocito individual, su capacidad para despolarizarse espontáneamente, el umbral de excitabilidad celular para el disparo del potencial de acción, la capacidad de la célula para comunicarse con otras y el control extrínseco por neurotransmisores y hormonas de sus conductos iónicos.

En el estómago tanto del hombre como del perro, las céls. del cardias y de fundus se encuentran relativamente despolarizadas (-48 mV) y son eléctricamente silentes; las células del cuerpo gástrico manifiestan potenciales de -50 a -60 mV y despolarizaciones espontáneas u ondas lentas, observándose potenciales de membrana cada vez más negativos (hasta -70 mV) hacia el antro y el píloro, que se despolarizan espontáneamente con menor frecuencia. La mayor

frecuencia de la actividad eléctrica de ondas lentas se genera en un área situada en la unión del tercio proximal con el tercio medio del cuerpo gástrico a nivel de la curvatura mayor, zona que se considera como el "MARCAPASOS GASTRICO" (170, 171).

El marcapaso tiene el ritmo más rápido de generación de ondas lentas, puesto que sus céls. presentan el menor umbral de excitabilidad. Mediante uniones intersticiales, las ondas lentas más frecuentes de esta zona se transmiten hacia las céls. de menor frecuencia de despolarización en antro y píloro mediante una forma de propagación aboral y circular. Como los potenciales de acción se superponen a estas despolarizaciones lentas, las contracciones gástricas son, además, direccionales. En el estómago, el ritmo del marcapaso es de 3 ciclos/min en el hombre y de 5 ciclos/min en el perro (170, 171). A nivel duodenal el ritmo es de 10-12 ciclos/min en el hombre y de 12-18 ciclos/min en el perro, y la frecuencia de ondas lentas es mayor en el duodeno.

Por tanto, atendiendo a la división funcional del estómago, los potenciales "marcadores del paso" (cambios cíclicos de potencial del músculo liso gástrico que establecen la frecuencia, la dirección y la velocidad de la propagación de los potenciales de acción y del fenómeno motor) son generados en el estómago distal. Conforme se deslizan los potenciales de marcapaso en sentido distal, pueden poner en fase la iniciación a los potenciales de acción que, cuando se producen, se superponen a los potenciales de marcapaso y son el equivalente eléctrico del fenómeno motor, las contracciones, que a este nivel son ondas fásicas. Los potenciales de marcapaso, por tanto, son los que determinan la frecuencia, velocidad de propagación y dirección de la propagación de las ondas peristálticas; en

tanto que los potenciales de acción son los responsables de la potencia de las contracciones. Las contracciones fásicas coordinadas constituyen las ondas peristálticas que aumentan la presión intraluminal.

Durante el ayuno, el estómago y el duodeno manifiestan ciclos característicos de actividad eléctrica que se conocen como COMPLEJOS MOTORES (mioeléctricos) MIGRATORIOS (MMC) o COMPLEJOS MOTORES INTERDIGESTIVOS (IDMC) (160, 161, 172), en los que se alternan fases quiescentes (fase I, sin potenciales de acción) con fases de actividad eléctrica y motora desiguales (fase II, con potenciales de acción intermitentes; fase III, con descarga intensa de potenciales de acción; y fase IV, nuevamente con potenciales de acción intermitentes).

Con la ingestión de comida, la actividad eléctrica cede y ocupa su lugar un "patrón de actividad eléctrica postprandial", que consiste en potenciales de acción con patrón semejante a los de la fase II de los ciclos del estado de ayuno.

El píloro posee una actividad eléctrica espontánea que se traduce mecánicamente en contracciones fásicas a nivel del recodo pilórico proximal con una tensión basal pequeña. Cuando la actividad eléctrica y mecánica alcanza el antro terminal, el píloro actúa en sucesión con ella. El cierre del píloro comienza cuando la onda de contracción gástrica alcanza el PPL, lo que causa una poderosa contracción fásica que se extiende rápidamente al DPL, aumentando de forma considerable la tensión basal, lo que es seguido por una importante relajación. La actividad electromecánica del músculo duodenal da lugar a una importante contracción pilórica seguida de una relajación casi inmediata, sin

cambios en la tensión basal (157).

En el duodeno humano y en el del perro parece existir un "MARCAPASOS DUODENAL" a nivel del duodeno proximal, aunque aún no se ha identificado la zona concreta (173). Este marcapasos duodenal presenta el ritmo más rápido de generación de ondas lentas, que viene a ser de unos 12 ciclos/min en humanos y de unos 18 ciclos/min en el perro. Estas ondas lentas se propagan en sentido aboral y circular por todo el intestino delgado, y distalmente su frecuencia va disminuyendo hasta alcanzar 8 ciclos/min en el hombre y 13 ciclos/min en el perro a nivel del ileon terminal (174, 175). Una vez iniciados los potenciales de acción, pueden dar lugar a dos tipos de contracciones fásicas: las contracciones segmentarias y las contracciones peristálticas debidas a la actividad contráctil coordinada.

Al igual que en el estómago, en el duodeno y en el resto del intestino existen dos patrones de actividad electromecánica: el patrón interdigestivo y el patrón postprandial. Los ritmos eléctricos basales (potenciales marcadores del paso) del estómago y del duodeno, que determinan la aparición de los potenciales de acción y, a su vez, la contracción muscular, no se correlacionan temporalmente, porque el área pilórica actúa como una barrera que impide el paso de ondas lentas entre las dos áreas, pero los potenciales de acción que generan están "acoplados", de tal manera que los duodenales siguen a los del antro y, consecuentemente, la contracción duodenal se produce tras la llegada de la onda antral al píloro (176).

Cuando se anula quirúrgicamente el marcapasos duodenal, otros marcapasos toman el control del intestino distal, pero con menos frecuencia de base (177, 178).

2.2. PATRONES DE MOTILIDAD GASTRODUODENAL

2.2.1. Patrón de ayuno: El complejo motor interdigestivo (IDMC) o complejo motor migrador.

Durante el ayuno el tubo digestivo no se encuentra estático, sino que manifiesta una actividad motora (y eléctrica) de carácter cíclico, con períodos de actividad alternando con períodos de quietud motora.

Cada ciclo completo se denomina COMPLEJO MOTOR INTERDIGESTIVO (IDMC, del inglés INTERDIGESTIVE MOTOR COMPLEX) o COMPLEJO MOTOR MIGRATORIO (MMC, del inglés MIGRATING MOTOR COMPLEX), por su tendencia a trasladarse desde el estómago hasta el ileon terminal en cada ciclo. Este complejo motor interdigestivo o complejo motor migratorio fué descrito por primera vez por SZURSZEWSKI (179) en el intestino delgado del perro, y posteriormente por CODE y MARLETT (172) en el estómago e intestino delgado del perro.

La duración de cada ciclo completo es de 90-120 min (180) y consta de 4 fases, (75, 121) aunque en la descripción inicial CODE y MARLETT (172), tan sólo consideraron 3. Estas cuatro fases presentan las siguientes características eléctricas y mecánicas:

* Fase I: Persisten los potenciales marcadores del paso de ondas lentas, pero no potenciales de acción y, por tanto, tampoco contracciones, o éstas son ocasionales. Se trata, por tanto, de una fase de quietud motora.

* Fase II: Se produce una secuencia de potenciales de acción intermitentes, de forma irregular, que da lugar a contracciones irregulares en frecuencia y amplitud sin apenas

carácter propulsivo, salvo en la parte más tardía. Según HOUGHTON et al. (182) se trata de una fase orientada hacia la fase principal de IDMC, la fase III, a la que prepara mediante un incremento progresivo en frecuencia y amplitud de la actividad contráctil.

* Fase III: Consiste en un breve estallido de contracciones fásicas con frecuencia y amplitud máximas. Durante esta fase prácticamente cada potencial marcador del paso de onda lenta se acompaña de una contracción fásica enérgica (descarga intensa de potenciales de acción o descarga de espigas) (172). Las contracciones fásicas coordinadas constituyen contracciones peristálticas con efecto propulsivo aboral (183). Esta fase es identificada por muchos autores como frente de actividad o complejo motor migratorio (MMC) ya que es la que caracteriza al complejo motor interdigestivo. Se origina en antro o duodeno, con un ritmo de contracción de 3/min en antro y 10-12/min en duodeno (182), y desde allí se traslada hasta el ileon terminal (de ahí el nombre de MMC) a lo largo de todo el intestino delgado. Cuando una fase III alcanza el ileon terminal, otra está comenzando en el estómago o en el duodeno (a los 90-120 min). El efecto propulsivo aboral de la fase III o MMC se asocia con un efecto "limpiador" del tracto gastrointestinal de céls. descamadas, bacterias y residuos alimenticios no digeribles, por lo que ha sido denominado "portero" ("housekeeper") intestinal (184). La fase III o MMC se propaga a una velocidad de unos 3-5 cms/min (180).

* Fase IV: Período de transición breve entre las fases III y I, que se caracteriza por una frecuencia decreciente de las contracciones hasta alcanzar la quiescencia.

La duración de cada fase en minutos y el porcentaje

del tiempo de registro ocupado por cada una de ellas durante el registro del IDMC ha sido estudiado en humanos sin patología digestiva (180) y en sujetos con reflujo duodenogástrico (4). Los resultados de estos estudios han puesto de manifiesto que la fase I es la más larga y dura aproximadamente 45-70 min (50-60% del IDMC); la fase II, entre 20-35 min (25-30% del IDMC); la fase III, entre 5-10 min (5-8% del IDMC) y la fase IV, entre 10-15 min (11-12% del IDMC). Estos valores son similares a los obtenidos por KEANE y cols. (75) en perros. Aunque la fase III suele comenzar en el antro y transmitirse al duodeno, diversos estudios (2, 4, 180) han puesto de manifiesto que aproximadamente hasta en un 30 % de los IDMC registrados, la fase III comenzaba en el duodeno en humanos y perros sanos (185). Por otra parte, el IDMC no es un acontecimiento motor restringido al tubo gastrointestinal. ITOH y TAKAHASHI (186) demostraron que la vesícula biliar canina muestra una actividad motora periódica, contrayéndose en relación con el IDMC antral y duodenal. En el ser humano, la actividad contráctil fásica de la vesícula biliar se correlaciona con la fase II tardía de IDMC duodenal; contrayéndose, por tanto, poco antes de aparecer las contracciones propulsivas de la fase III del IDMC duodenal (44), lo que provoca una descarga de bilis hacia el duodeno en el estado de ayuno. Además, el esfínter de Oddi manifiesta también patrones cíclicos de actividad de descarga de espigas durante el IDMC gástrico, y duodenal, observándose las 4 fases típicas del mismo; sin embargo, ocurre actividad frecuente de descarga de espigas durante la fase I, que es un período quiescente en el tubo gastroduodenal (quizá debido a un umbral de excitación más bajo de los miocitos del esfínter).

El IDMC no es un fenómeno motor puro. Varios estudios recientes han demostrado que presenta un componente secretor

consistente en cambios cíclicos en las secreciones gástrica, biliar y pancreática (2, 75, 187), lo que lo convierte también en un COMPLEJO SECRETOR INTERDIGESTIVO. Según estos estudios, existe una correlación entre la actividad motora cíclica del duodeno en el período interdigestivo con los cambios en la secreción gástrica, biliar y pancreática. VANTRAPPEN y cols. (187) observaron que la fase III del IDMC en el ser humano era inmediatamente precedida por un incremento en la secreción gástrica de ácido y pepsina, y seguida por un pico de secreción de bicarbonato y amilasa pancreáticos. KEANE y cols. (75) observaron que el flujo máximo pancreático y biliar en el perro se producía justo antes del comienzo de la fase III. Posteriormente, en estudios en humanos, KEANE y cols. (2) observaron que la secreción ácida gástrica y la secreción pancreática de bicarbonato alcanzaron sus niveles máximos poco después del comienzo de la fase III, mientras que las secreciones de ács. biliares y tripsina fueron máximas poco antes del comienzo de la fase III.

2.2.2. Patrón digestivo

Con la ingestión de alimento, la actividad mioeléctrica cíclica interdigestiva es abolida, y reemplazada por un patrón mioeléctrico denominado "estado postprandial" cuya duración depende de la cantidad, tipo y osmolaridad de los alimentos ingeridos (188).

Desde el punto de vista de la actividad eléctrica, el estado postprandial se caracteriza por potenciales de acción superpuestos a los de marcapaso (descargas de espigas) al azar y de forma intermitente, que mecánicamente dan lugar a contracciones irregulares en frecuencia y amplitud, y de carácter no propulsivo casi la mitad de ellas; lo que

equivale a un patrón semejante a la fase II del complejo motor interdigestivo (180). Aproximadamente el 50% de los potenciales de acción coordinados (descargas de espigas) se acompañan de contracciones musculares que trituran y mezclan el bolo alimenticio. Este patrón persiste hasta que el volumen intragástrico disminuye hasta un punto crítico.

Las contracciones con efecto propulsivo impulsan el bolo alimenticio en sentido distal hasta el ileon terminal. El tiempo de tránsito desde el duodeno hasta el ileon terminal en el ser humano es de 30-140 min (189). Cuando el quimo llega al ileon terminal, podría producirse presumiblemente una inhibición del vaciamiento gástrico y de la propulsión yeyunal por un mecanismo de retroalimentación denominado "freno ileal" (190), que prolonga el tiempo de contacto entre los nutrientes y el epitelio absortivo.

2.3. CONTROL NERVIOSO

Control extrínseco de la motilidad

El sistema nervioso autónomo o extrínseco regula los patrones de motilidad, al modular al sistema nervioso mientérico o intrínseco mediante vías excitadoras (parasimpáticas) e inhibitoras (simpáticas). La inervación extrínseca, proviene de los sistemas parasimpático (vago) y simpático.

Los nervios vagos entran en el estómago a lo largo de las dos caras de la curvatura menor y forman una extensa red a través de la pared gástrica al ramificarse. Existen dos tipos de fibras vagales aferente, las fibras exitadoras de umbral bajo y las fibras inhibitoras de umbral alto (191). Las fibras de umbral bajo son colinérgicas y cuando son

estimuladas aumentan el tono y la contractilidad gástricas. Las fibras de umbral alto son de tipo no colinérgico no adrenérgico (NANC) y de carácter inhibitor. Estas fibras preganglionares sinaptan con neuronas del plexo mientérico. El efecto neto de la estimulación vagal puede tener una respuesta bifásica dependiendo del componente excitatorio o inhibitorio de la fibras estimuladas. Las fibras postganglionares actúan como neuroefectores para el control de la función del músculo liso.

Aunque se ha asumido ampliamente que el tono vagal controla la actividad motora gástrica, teniendo tan sólo una pequeña contribución las neuronas intrínsecas o mientéricas, la estimulación de éstas últimas produce una respuesta mecánica más potente que la observada mediante estimulación vagal (159).

La inervación simpática del estómago proviene de fibras preganglionares que nacen de los segmentos T6-T9 y pasan a lo largo de los nervios esplácnicos para alcanzar el nervio celíaco. Las fibras postganglionares adrenérgicas forman plexos alrededor de la arteria gastroduodenal y, tras entrar en el estómago, sinaptan con ganglios intramurales. La noradrenalina (NA) liberada por las fibras simpáticas inhibe la liberación de acetil colina (Ach) por los nervios colinérgicos, por lo que inhibe la actividad del músculo liso gástrico (192).

El segmento pilórico parece tener una inervación extrínseca especializada. El nervio vago proporciona al píloro una rama especial, el nervio de Latarjet. La musculatura pilórica contiene numerosos ganglios colinérgicos y terminaciones adrenérgicas. Durante la estimulación nerviosa vagal la respuesta mecánica del píloro habitualmente

consiste en una contracción en bloque con aumento de la resistencia del segmento pilórico (a diferencia de otros esfínteres que muestran una respuesta inhibitoria predominante a la estimulación nerviosa). La inhibición nerviosa del píloro (relajación) no es mediada por mecanismos adrenérgicos, sino por fibras vagales no adrenérgicas no colinérgicas (NANC) inhibitorias cuyo mediador parecen ser encefalinas (193).

El control extrínseco de la motilidad duodenal se realiza a través de fibras vagales y simpáticas. Las fibras vagales aferentes son de dos tipos: fibras conectadas con neuronas colinérgicas excitadoras intramurales, y fibras conectadas con neuronas inhibitorias intramurales de tipo no adrenérgico no colinérgico (NANC). El balance que puede existir entre estimulación e inhibición es escasamente conocido. En perros se ha demostrado que la estimulación de los nervios de Latarjet induce contracción antral y del segmento pilórico e inhibe la contracción duodenal. Aunque la vagotomía troncular practicada en perros causa una incoordinación antroduodenal, que puede estar implicada en los trastornos postvagotomía del vaciamiento gástrico, se produce una recuperación del trastorno al mes de la intervención aproximadamente.

La inervación simpática del duodeno consiste en fibras preganglionares que se originan en las raíces espinales T9 y T10, recorren los nervios espláncnicos y sinaptan con el ganglio celíaco. El duodeno es inervado por fibras simpáticas postganglionares del ganglio celíaco (duodeno proximal) y del ganglio mesentérico superior (duodeno distal). El efecto neto de la estimulación simpática parece ser inhibitorio sobre la actividad del músculo liso duodenal (192).

Control intrínseco de la motilidad

La inervación intrínseca proviene de neuronas localizadas en ganglios del plexo mientérico, que se encuentran más densamente distribuidas en el antro, el píloro y la porción proximal del duodeno. Las neuronas sinaptan en estos plexos con otras neuronas intrínsecas, así como con neuronas de los nervios extrínsecos que modulan al sistema nervioso mientérico intrínseco mediante neuronas excitadoras (vagales) e inhibitoras (simpáticas).

Dentro de la red nerviosa intrínseca se distribuyen las céls. intersticiales de Cajal, que parece ser que tienen actividad de marcapasos y que median la comunicación entre nervio y músculo liso (168).

Parece ser que el plexo mientérico actúa como un "minicerebro" gastrointestinal que ejerce el control neurológico de la motilidad basal del estómago, intestino delgado, vesícula biliar, esfínter de Oddi y colon. La modulación extrínseca se efectúa por vía de los nervios vagos y espléncicos. Aunque ambos sistemas extrínsecos participan en reflejos motores de importancia y ayudan a modular los patrones básicos de motilidad, incluso después de seccionarlos sigue produciéndose un patrón de motilidad en sentido aboral.

Se han encontrado algunas sustancias paracrinas, así como neurotransmisores dentro de los cuerpos celulares de las neuronas del plexo mientérico, importantes en la regulación de la actividad motora gastrointestinal. Los neurotransmisores del tubo digestivo pueden ser adrenérgicas (inhibidores), colinérgicas (estimuladores) y no adrenérgicas no colinérgicas o NANC (en general inhibidores). Mediante

técnicas inmunohistoquímicas se han identificado los siguientes neurotransmisores NANC: VIP, sustancia P, encefalinas y ATP.

Recientemente BULT y cols. (194) descubrieron el óxido nítrico como mediador potente de los neurotransmisores NANC en la relajación muscular. Determinados péptidos endocrinos o paracrinos con efecto sobre la motilidad intestinal y con un posible papel como neurotransmisores pueden ser la gastrina, CCK, secretina y motilina.

Papel del sistema nervioso en la actividad motora gastroduodenal

La activación de las contracciones de la parte proximal del estómago depende de controles nerviosos intrínsecos y extrínsecos, así como de un control hormonal o neurohormonal. El estómago proximal presenta dos propiedades fundamentales para su función: relajación receptora y acomodación a la distensión. Estos fenómenos son mediados por reflejos intragástricos mediados por el sistema nervioso intrínseco o mientérico, así como por la actuación vagal. La relajación receptora tiene lugar al disminuir la presión intragástrica proximal al iniciarse la deglución, antes de que el bolo alimenticio alcance el estómago, lo que permite al estómago llenarse sin grandes aumentos de la presión intragástrica. Los reflejos inhibitorios vagales mediados por neuronas inhibitoras vagales, desencadenan de manera refleja la relajación receptora del estómago proximal. La vagotomía de céls. parietales disminuye la relajación receptora, consiguiendo doblar la presión intragástrica con cualquier volumen (disminución de la compliance gástrica), efecto no reversible por la Ach. Los neurotransmisores implicados en la relajación receptora son desconocidos, aunque parecen ser no

adrenérgicos no colinérgicos (NANC). La acomodación a la distensión permite a la parte proximal del estómago distenderse hasta un tamaño considerable (aumento de volumen de 100 a 1.500 ml) con ligero cambio en la presión intragástrica, y también parece mediada por neuronas inhibitoras vagales con neurotransmisores NANC.

En el estómago distal se producen los potenciales de marcapaso, que determinan la frecuencia, velocidad y dirección de la propagación de las ondas peristálticas; los potenciales de acción se encargan de la potencia de las contracciones. Existe un control tanto nervioso como hormonal de las contracciones gástricas distales y del duodeno proximal. Las neuronas colinérgicas vagales estimulan las contracciones de la parte distal del estómago y, en general, las del duodeno proximal, aunque a veces las inhibe. Otras neuronas vagales y las neuronas simpáticas inhiben estas contracciones.

Es probable que la iniciación y la propagación de los ciclos del IDMC sean el resultado de un control mioneural gastrointestinal intrínseco. SARNA y cols. (195, 196) demostraron, en el perro, que el IDMC se propaga en sentido distal por medio de una redcilla neuronal entérica que sigue vías colinérgicas. La sección transversal del intestino con reanastomosis dió por resultado conservación de los ciclos del IDMC, pero con cambios cíclicos a ritmos diferentes y con una propagación alterada. Se produjo recuperación de los nervios seccionados en un plazo de 60-100 días tras la operación, momento en el que se observaron actividad y propagación normales del IDMC (siempre en el segmento proximal, que genera ciclos a un ritmo más rápido).

Otras pruebas sobre el origen nervioso intrínseco o

mientérico de la motilidad interdigestiva, son las observaciones sobre la actividad del IDMC, que puede generarse de manera espontánea, incluso después de destruirse el control nervioso extrínseco mediante vagotomía y esplanicectomía. Aunque no se requiere la inervación extrínseca de neuronas vagales, celiacas y mesentéricas superiores para la conservación del IDMC, éstos modulan el ritmo de los ciclos. La inhibición de la estimulación vagal hace que se reduzca la periodicidad de la fase II y que los ciclos sean más rápidos, en tanto que la esplanicectomía incrementa la periodicidad de la fase II (197).

En el estado postprandial, los estímulos provenientes del SNC a través del nervio vago y de los ganglios celiaco y mesentérico superior, desempeñan una función crítica para su conservación. Estudios en perros alimentados han demostrado que, después de la inhibición temporal de la actividad vagal mediante enfriamiento local, el patrón mioeléctrico postprandial se inhibe y retorna a la actividad del estado de ayuno (198). Aunque la iniciación del estado postprandial es un fenómeno mioeléctrico, existe un control por el nervio vago que, en la actualidad, se considera que, tras su liberación mediante vagotomía, podría ser la causa del síndrome de vaciamiento rápido y de la diarrea subsecuente a la vagotomía.

2.4. CONTROL HORMONAL

Los péptidos gastrointestinales serían los reguladores primarios de la motilidad del tracto gastrointestinal y el sistema nervioso desempeñaría un papel facilitador de su efecto.

Los péptidos gastrointestinales pueden producirse

exclusivamente en céls. endocrinas que pueden liberarlos extracelularmente bien a la circulación, produciendo un efecto a distancia (efecto endocrino); bien hacia las céls. adyacentes, produciendo un efecto modulador sobre su función (efecto paracrino). Aunque a nivel gastrointestinal no han sido identificados péptidos neuroendocrinos (nervios exclusivos de los nervios liberados en la circulación; p.ej. la vasopresina), sin embargo si se han identificado neurotransmisores o neuromoduladores, péptidos contenidos en los nervios y liberados localmente, con efecto sobre las céls. adyacentes.

El descubrimiento reciente más interesante en relación con los péptidos gastrointestinales ha sido su observación a nivel del cerebro y de nervios del SNC, lo que se ha denominado eje cerebro-gastrointestinal. Para la descripción de sus acciones los agruparemos por familias de péptidos relacionados por su estructura química, como sugieren FOX (200) y DOCKRAY (201).

1. Familia de la secretina (200, 201, 202)

Los miembros endocrinos de esta familia son la secretina, glucagón y GIP; mientras que el VIP se ha encontrado en fibras nerviosas intrínsecas y extrínsecas.

La secretina fué descubierta en 1.902 por BAYLISS Y STARLING (203). Posteriormente se demostró que la mayor concentración de secretina inmunoreactiva estaba presente en el duodeno (204), disminuyendo a lo largo del intestino delgado. Existen receptores similares para la secretina y el VIP demostrados en estudios en el intestino del perro (205). Se han encontrado en los enterocitos, en los sinaptosomas de los plexos mientéricos y en las membranas celulares de las

céls. musculares lisas del músculo longitudinal y del músculo circular esfinteriano; pero no en la membrana de las céls. del musculo circular intestinal.

El único estímulo fisiológico que produce de forma más constante la liberación de secretina es la acidificación duodenal, respuesta aumentada por el péptido liberador de gastrina o GRP (bombesina en animales no mamíferos) e inhibida por la somatostatina (206). No se sabe a ciencia cierta si la grasa intraduodenal es un estímulo para la secreción de secretina.

La secretina, una vez liberada hacia la sangre y hacia la luz intestinal, produce como efectos más sobresalientes conocidos: aumento de la secreción de bicarbonato y agua por el páncreas y el tracto biliar, inhibición de la liberación de gastrina y de la secreción ácida gástrica (se comporta como una enterogastrona); y, desde el punto de vista de la actividad motora, la secretina, al igual que el VIP, relajaría las céls. musculares lisas con receptores para ella. El efecto mejor conocido sobre la motilidad gastrointestinal es la disminución del vaciamiento gástrico por inhibición parcial de la actividad motora gástrica en humanos (207) y en perros (19).

El péptido intestinal vasoactivo (VIP) se encuentra ampliamente distribuido en el SNC y SNP, y parece actuar como un neurotransmisor del sistema peptidérgico (NANC) que actúa como inhibidor, fundamentalmente a nivel de las fibras musculares lisas de las regiones esfinterianas (píloro, Oddi), a las que relaja. Por el mismo mecanismo, el VIP estaría implicado en la relajación receptiva gástrica. El VIP es liberado por la presencia intraduodenal de ClH, etanol y grasa; así como por la estimulación vagal.

El polipéptido inhibidor gástrico (GIP) fué aislado de las preparaciones de CCK por BROWN y DRYBURGH (208), que demostraron que se trataba de un péptido distinto a la CCK. Posteriormente, los estudios de inmunofluorescencia demostraron que las céls. secretoras de GIP se localizaban primariamente en el duodeno y que la comida es el principal estímulo liberador, fundamentalmente la glucosa y la grasa, aunque también la infusión duodenal de aminoácidos o bilis. La liberación de GIP en respuesta a la comida aumenta tras la vagotomía troncular y la estimulación beta-agrenérgica, y es inhibida por la estimulación alfa-adrenérgica. El GIP parece inhibir la actividad motora gástrica y duodenal.

2. Familia de la CCK/Gastrina (200, 201)

La colecistokinina (CCK) fué descubierta por IVY y OLDBERG añadiéndosele posteriormente el sobrenombre de pancreozinina por su acción sobre la liberación de enzimas pancreáticas; aunque posteriormente se descubrió que la secuencia de ambos péptidos era la misma (209). La CCK se encuentra en todo el intestino delgado, pero a una concentración mucho mayor a nivel del duodeno (210). Se ha encontrado en céls. endocrinas del duodeno proximal y más distalmente en nervios entéricos del sistema peptidérgico (NANC). Además, parece ser que la concentración de CCK en el SNC y en el SNP es mayor que en el tracto gastrointestinal (210).

La gastrina parece localizarse exclusivamente en céls. endocrinas.

El estímulo fisiológico para la liberación de CCK es la presencia de comida en el duodeno, principalmente la llegada de grasa y proteínas; mientras que para la gastrina parece

ser la distensión antral provocada por el alimento. El GRP estimularía la liberación de ambas hormonas. La somatostatina inhibe la liberación de CCK estimulada por la grasa, y recientemente DOCKRAY y cols. (201) han demostrado que la bilis intrainestinal tiene un efecto inhibitorio sobre la liberación de CCK. El sistema vagal también ejerce una influencia inhibidora sobre la liberación de CCK, ya que la vagotomía aumenta la liberación de CCK estimulada por la comida grasa.

A diferencia de la gastrina, quizá la CCK puede jugar un papel más importante como neurotransmisor (debido a su alta concentración en terminaciones nerviosas y vesículas sinápticas de las neuronas del SNC y SNP).

La CCK y la gastrina estimulan la actividad motora mediante una acción directa sobre el músculo liso o liberación de transmisores excitadores. Las respuestas inhibitorias resultarían de la liberación de transmisores inhibitorios.

La CCK y la gastrina convierten el patrón de ayuno en un patrón postprandial, ya que aumentan el vaciamiento gástrico y la contracción de la vesícula biliar, con relajación concomitante del esfínter de Oddi, lo que aumenta el flujo de bilis y de jugo pancreático al duodeno. En el perro parece que inhiben la actividad motora interdigestiva (19).

3. Neurokininas/Takiquininas (211)

La sustancia P se ha encontrado tanto en el tracto gastrointestinal como en el cerebro. Por medio de estudios inmunohistoquímicos se ha puesto de manifiesto en nervios entéricos de duodeno y yeyuno fundamentalmente. Las

neurokininas A y B y el neuropeptido K se identificaron en mamíferos, y se han relacionado con la sustancia P.

Aparentemente la comida es el estímulo fundamental para la liberación de la sustancia P.

La sustancia P parece que estimula la contracción del músculo liso intestinal y de la vesícula biliar, bien directamente o mediante la liberación de otros neurotransmisores. Por otra parte, interactúa con la liberación de neurotransmisores entéricos no colinérgicos (la serotonina y la neurotensina liberan sustancia P).

4. Péptidos opioides (200, 202)

Las encefalinas y Beta-endorfinas se presentan en una concentración particularmente alta en los nervios entéricos del intestino proximal.

Parece ser que, en líneas generales, tienen una acción estimuladora sobre la motilidad del tracto gastrointestinal, bien de forma directa o bien mediante inhibición de factores inhibidores.

5. GRP/bombesina (212)

El péptido liberador de gastrina (GRP), su equivalente en animales no mamíferos (bombesina) y la neuromedina B, parecen encontrarse en el SNC, SNP y nervios entéricos. En la actualidad sólo se dispone de péptidos antagonistas, lo que limita la comprensión de sus acciones endógenas. El GRP suele actuar como un transmisor interneuronal y raramente actúa de

forma directa sobre el músculo liso. En el estómago del perro, a nivel del músculo liso circular, el GRP libera Ach; a nivel del intestino delgado parece liberar Ach para activar receptores inhibidores muscarínicos, que pudieran ser el mecanismo de inhibición de la fase III, al igual que sucede en el hombre tras la administración de bombesina exógena. Por otra parte, la bombesina y el GRP exógenos inducen contracciones vesiculares en el perro, dependientes de la liberación de Ach.

6. PP/NPY/PYY (200, 201)

El polipéptido pancreático (PP) se encuentra en células pancreáticas endocrinas, el neuropéptido Y (NPY) exclusivamente en los nervios tanto del SNC como del SNP (principalmente en nervios simpáticos), y el péptido YY (PYY) se encuentra tanto en células endocrinas como en nervios.

En el perro, a nivel del íleon, el NPY y el PYY excitan el músculo liso circular, parece ser que por inhibición de la liberación de óxido nítrico (NO). También en el perro, la infusión intraduodenal de ácido oleico inhibe el vaciamiento gástrico a través de la liberación de PYY, por lo que se ha sugerido que el PYY sería la hormona responsable del freno ileal (213). En el hombre también se ha demostrado que el PYY inhibe el vaciamiento gástrico.

7. Neurotensina (214)

La neurotensina y la neuromedina N se encuentran ampliamente distribuidas en el SNC y en el SNP, así como en determinadas células endocrinas del íleon. También se encuentra aunque en escasa cantidad en el duodeno.

El estímulo más potente para la liberación de neurotensina es la presencia de grasa intestinal. La secreción de bilis hacia el duodeno puede desempeñar un papel fisiológico en la inhibición por mecanismo de retroalimentación de la liberación de neurotensina. La bombesina y el GRP parecen estimular la liberación de neurotensina en perros y en seres humanos.

Aunque existen receptores para la neurotensina en el músculo liso y nervios del tracto gastrointestinal, su participación en la respuesta motora integrada es desconocida, al no disponerse de antagonistas selectivos. Las acciones de la neurotensina se llevan a cabo bien directamente sobre el músculo liso, bien a través de la liberación de neurotransmisores excitadores o inhibidores.

La infusión intravenosa de neurotensina en el perro disminuye la frecuencia de las contracciones antrales y aumenta la frecuencia de las contracciones duodenales, siendo el resultado neto una disminución del vaciamiento gástrico. En el período interdigestivo, la infusión de neurotensina convirtió el patrón de ayuno de la motilidad del intestino delgado del perro en un patrón irregular postprandial.

La neurotensina es uno de los candidatos para ser la enterogastrona (hormona supuestamente responsable de la inhibición de la secreción gástrica en respuesta a la infusión intraduodenal de grasa).

8. Somatostatina (201, 206)

La somatostatina se distribuye ampliamente por el tracto gastrointestinal, tanto en céls. endocrinas como en céls. nerviosas. El tracto gastrointestinal contiene alrededor del

70% de la somatostatina corporal, con concentraciones particularmente altas en estómago distal, páncreas y yeyuno.

Los niveles plasmáticos de somatostatina son controlados por una interacción de los sistemas colinérgico y adrenérgico, las prostaglandinas y el ritmo circadiano. Los picos plasmáticos postprandiales parecen estimulados por la comida, la bilis o el ác. gástrico intraduodenales. Otras hormonas o neurotransmisores como el GRP, GIP, secretina, CCK y gastrina, parecen desempeñar algún papel en la liberación de somatostatina. La somatostatina actúa fundamentalmente como un neurotransmisor neuronal inhibitorio en el control de la motilidad gastrointestinal, mediante inhibición de la liberación de VIP y NO. La administración intravenosa de somatostatina reduce el vaciamiento y la secreción gástricos; las secreciones biliar y pancreática; la motilidad, secreción y flujo sanguíneo intestinales; y, en general, la liberación de otras hormonas gastrointestinales.

9. Motilina (202, 215)

Fué aislada en el duodeno porcino por BROWN en 1.967 (216), que demostró su capacidad para aumentar la actividad motora del intestino superior del perro, y ha sido denominada "hormona interdigestiva" (217). Aunque fundamentalmente se ha aislado en las céls. M y en céls. endocrinas enterocromafines de la mucosa duodenal y del yeyuno proximal, actuando en forma endocrina o paracrina, al igual que otras hormonas gastrointestinales, la motilina se ha identificado en el SNC y puede jugar un papel en el eje cerebro-gastrointestinal. Los receptores de la motilina se han localizado en el músculo liso gastrointestinal en el hombre y exclusivamente en los nervios entéricos en el perro. En el perro, la motilina libera Ach, que actúa a nivel nicotínico y muscarínico.

Existe un gradiente decreciente de sensibilidad para la motilina a lo largo del tracto gastrointestinal en el perro; así, el estómago, que sólo tiene receptores muscarínicos, responde a las concentraciones más bajas de motilina.

En el hombre parece ser que la presencia intraduodenal de grasa, ácido gástrico o sales biliares serían estímulos potentes para la liberación de motilina. También podría estar implicada la estimulación vagal. Según YOU y cols. (218), la liberación de motilina de forma cíclica en el estado interdigestivo, que daría lugar a los cambios cíclicos en la concentración plasmática observados en el hombre, parece controlada por estímulos colinérgicos. En el perro, la presencia de jugo alcalino biliopancreático en el duodeno, la estimulación vagal o de los nervios intrínsecos entéricos y las infusiones de Ach en antro o duodeno, provocan la liberación de motilina. Además, parece ser que la infusión de bombesina estimula la liberación de motilina y la de somatostatina la inhibe.

El papel fisiológico más probable de la motilina en el tracto gastrointestinal es la regulación del complejo motor interdigestivo (219). En el ser humano, al igual que en el perro, la concentración plasmática de motilina mantiene una estrecha relación con la actividad motora interdigestiva (218). Existen evidencias de que la motilina está implicada en el control de la secuencia periódica de los frentes de actividad en el hombre (218) y en el perro (217).

Los picos de la concentración plasmática de motilina en ayunas se han observado en el hombre precediendo a la aparición de la fase III en el antro o el duodeno (72, 122, 220, 221), aunque se ha comunicado un amplio rango de variación tanto en el mismo individuo como entre individuos

estudiados (222). En el perro, los valores plasmáticos máximos de motilina se han observado coincidiendo con la aparición de la fase III (217, 221). Se produce un patrón cíclico en los niveles plasmáticos de motilina en el periodo interdigestivo que coincide con los cambios en la actividad mioeléctrica y mecánica que representa el IDCM antral y duodenal (220, 221, 223). En el ser humano, los niveles más bajos de la concentración plasmática de motilina se han encontrado al comienzo de la fase I, crecieron progresivamente durante la fase II, alcanzando su pico máximo al final de la misma, para caer progresivamente durante las fases III y IV (218). En el perro, el pico máximo de la concentración plasmática de motilina coincidió con la aparición de la fase III, con un incremento gradual durante la fase II (75, 221). Parece requerirse un cierto nivel crítico de la concentración plasmática de motilina para que se produzca la fase III del IDMC, tanto en el perro (221) como en el hombre (218). Se ha observado que la administración de motilina exógena en tasas fisiológicas induce una fase III mioeléctrica y mecánica en el perro (71, 220, 221, 224).

Según POITRAS y cols. (185), los frentes de actividad que comienzan en el estómago parecen asociarse con picos plasmáticos de motilina más elevados que los que comienzan por debajo del píloro. REES y cols. (180) confirmaron este hecho al observar que el 88% de los frentes de actividad que comenzaban por debajo del píloro no se asociaban o lo hacían con picos plasmáticos pequeños de motilina, mientras que el 75% de los que se originaban en el antro se asociaban con picos plasmáticos importantes.

Cuando la motilina fue inmunoneutralizada mediante suero antimotilina de conejo, el IDMC fue abolido en antro y

duodeno de forma concomitante con la abolición de los ciclos de motilina, pero la actividad motora continuaba en el yeyuno distal y en el ileon, lo que sugiere que la motilina sólo actúa en el intestino superior. La motilina podría tener un papel en la producción de la actividad secretoria cíclica acompañante del IDMC (187), que se relacionaría con fluctuaciones de la concentración plasmática de motilina.

Los niveles plasmáticos de motilina caen tras la ingesta, lo que refrenda el papel de la motilina como "hormona interdigestiva" que no jugaría un papel importante en el estado postprandial.

Papel de los péptidos gastrointestinales en los patrones de motilidad.

En el estómago proximal, las dos funciones motoras más importantes, la relajación receptora y la acomodación a la distensión, podrían ser reguladas por neuronas vagales inhibitorias que descargarían un neurotransmisor NANC, lo que inhibiría la contracción gástrica proximal. En este sentido, han sido implicados el NO y el VIP. Péptidos con actividad endocrina o paracrina como gastrina, CCK, secretina, GIP y somatostatina también parecen inhibir las contracciones de la parte proximal del estómago, mientras que la motilina parece estimularlas.

Las contracciones fásicas y peristálticas del estómago distal parecen estimuladas por la gastrina y la motilina; en tanto que secretina, CCK, GIP, VIP y somatostatina actúan como inhibidores. La interacción de estas sustancias jugaría un papel importante en el vaciamiento gástrico de sólidos y líquidos.

La acción de los neuropéptidos sobre la motilidad pilórica es diferente a su acción sobre la parte distal del estómago. Secretina, CCK, GIP, VIP y somatostatina aumentan las contracciones pilóricas, al mismo tiempo que inhiben las contracciones del estómago distal.

La motilina parece ser que inicia y controla la actividad motora interdigestiva y los receptores de la hormona se encuentran concentrados en antro y duodeno. La somatostatina puede inhibir la liberación de motilina.

La abolición del estado de ayuno y la inducción de un estado postprandial puede estar mediado por péptidos como la secretina, gastrina y CCK. Todos ellos se descargan hacia la sangre después de la alimentación, aunque sigue sin aclararse su papel en el desarrollo y conservación del estado postprandial.

2.5. METODOS DE ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD MOTORA GASTRODUODENAL.

Los métodos de estudio de la motilidad gastroduodenal miden los movimientos burdos, los cambios de presión intraluminales o de tensión intraparietal, y los sucesos mioeléctricos.

Con el descubrimiento de los rayos X y su utilización para el estudio de la motilidad gastrointestinal por CANNON (164), comenzó a conocerse con más claridad el comportamiento motor del estómago y del intestino. En la actualidad, la radiografía contrastada mediante fluoroscopia mantiene muchos conceptos básicos de la descripción de CANNON en el siglo pasado. Aunque estos estudios permiten observar las contracciones de las paredes gástrica y duodenal,

difícilmente determinan, en un momento dado, la dirección del movimiento del medio de contraste a través del píloro. Además, la necesaria larga duración de estos estudios, que implica una alta dosis de radiación, limita su utilización en el hombre.

El registro gráfico de los cambios de presión intraluminales supuso un gran avance en el estudio de la motilidad gastrointestinal. La introducción de balones en la luz intestinal fué la primera técnica empleada para registrar las contracciones gastrointestinales. En la actualidad, parece que el sistema más adecuado es el que utiliza catéteres manométricos intraluminales perfundidos de forma continua con un sistema de baja distensibilidad (sistema neumohidráulico de perfusión continua), y conectados a transductores de presión externos. Este sistema se ha empleado en condiciones experimentales en animales (119) y en voluntarios humanos (2, 72, 225), así como con aplicación clínica (4, 21, 226) para registros de 2-4 h; y más recientemente se han empleado registros manométricos de la motilidad antroduodenal durante 24 horas de forma ambulatoria con excelentes resultados (227). Se han empleado otras técnicas para determinar la actividad mecánica gastrointestinal, tales como los microtransductores intraluminales de presión (28, 180, 228), los transductores de fuerza de contracción suturados a la capa serosa (229), o los microbalones introducidos en la submucosa (230).

Para el estudio específico de la actividad motora del píloro se han utilizado diversas técnicas. Las técnicas radiológicas presentan las limitaciones e inconvenientes mencionados anteriormente. Los métodos manométricos (sistema con múltiples sensores de presión situados en la unión gastroduodenal) sirven para conocer los cambios de presión

dentro de la luz digestiva y su correlación temporal, pero no permiten identificar el resultado funcional de las variaciones de presión. Los anillos de inducción se han utilizado experimentalmente para el estudio de la actividad motora del píloro, suturándose a la serosa del esfínter; la contracción del píloro hace que los anillos se acerquen, lo que aumenta la señal en el anillo receptor, determinándose así los cambios en el diámetro externo del esfínter pilórico (231). Otros sistemas que han sido utilizados son los electrodos de impedancia para estudio de la apertura y cierre pilóricos (232) o el resistómetro neumático, sistema para medir la resistencia al flujo en el área antroduodenal (14).

El análisis de la actividad eléctrica del músculo liso gastrointestinal ha sido también un sistema ampliamente utilizado en el estudio de la motilidad digestiva, dada su correlación con el comportamiento mecánico. Se han utilizado electrodos serosos extracelulares (233) y más recientemente microelectrodos intracelulares (167).

3. EL AREA ANTRODUODENAL

3.1. COORDINACION MOTORA DEL AREA ANTRODUODENAL

Motilidad y vaciamiento gástricos se encuentran regulados de manera delicada y en coordinación con la actividad motora duodenal, para permitir que el estómago reciba el bolo alimenticio desde el esófago, lo almacene, lo mezcle con el jugo gástrico y lo triture, propulsando el quimo preparado hacia el duodeno a un ritmo compatible con la digestión y la absorción óptimas por el intestino delgado. El duodeno también participa en la regulación del vaciamiento gástrico variando su resistencia al flujo. Estos complejos acontecimientos son llevados a cabo por la actividad motora

coordinada de los distintos componentes musculares del estómago, píloro y duodeno; actividad regulada por las propiedades electromecánicas del músculo liso gástrico y duodenal, el control nervioso intrínseco y extrínseco, y el control por parte de determinadas hormonas gastrointestinales.

La coordinación motora antroduodenal consiste en que tras la contracción antral se produce relajación duodenal (234). Los ritmos eléctricos basales del estómago y del duodeno, que determinan la aparición de los potenciales de acción y, a su vez, la contracción muscular, no se correlacionan temporalmente. Esto es debido a que en la unión antroduodenal existe un segmento hipomuscular que se comporta como un aislante eléctrico (235).

Según CODE, en perros en situación postprandial, aunque no existe relación entre la aparición de los potenciales marcadores del paso (ritmo eléctrico base) gástricos y duodenales, los potenciales de acción están "acoplados" de tal manera que los duodenales siguen a los del antro, y consecuentemente, la contracción duodenal se produce tras la llegada de la onda gástrica al píloro (236).

La coordinación motora gastroduodenal ha sido establecida fundamentalmente tras la ingesta (234). En el período de ayuno, durante la fase III del IDMC, existe también una correlación mecánica en el área, coincidiendo con las contracciones gástricas períodos de inhibición motora duodenal (161, 237).

3.1.1. Papel del área antroduodenal en el control del vaciamiento gástrico.

El duodeno, y no sólo el estómago y el píloro, participa en el control del vaciamiento gástrico.

WEISBRODT y cols (238) estudiaron en perros la actividad motora gastroduodenal y el vaciamiento gástrico, y encontraron que la velocidad de vaciamiento depende de la relación contractilidad gástrica/contractilidad duodenal, de tal forma que cuando existía una gran actividad motora del estómago con escasa o nula actividad duodenal, el vaciamiento era máximo, y cuando la actividad motora del duodeno aumentaba, el vaciamiento gástrico disminuía (237, 238).

KEINKE y EHRLEIN (239) añaden un nuevo factor al vaciamiento gástrico, la contracción pilórica, explicando que la disminución del vaciamiento gástrico causada por ciertas sustancias (p.ej.: ác. oleico) depende de la disminución de la motilidad antral, aumento de la motilidad duodenal y disminución del calibre pilórico. Cuando se produce un llenado rápido del duodeno, las contracciones duodenales se hacen más potentes e implican a segmentos largos (240); y recientemente se ha demostrado que las contracciones duodenales son capaces de producir un flujo retrógrado por retropulsión, que puede retardar el vaciamiento gástrico (166).

3.1.2. Resistencia al flujo ejercida por el área antroduodenal.

La velocidad del vaciamiento gástrico, al menos de líquidos, depende del gradiente de presión entre el fundus y el duodeno (241, 242). La coordinación antroduodenal (nº de

contracciones antrales que precede a grupos secuenciales de contracciones duodenales en 10 sg. durante un período de 1 h.) (243) se produce durante la fase II del IDMC (225, 244) y tiene un efecto moderador sobre el vaciamiento gástrico de líquidos en ayunas.

Por otra parte, la velocidad de vaciamiento gástrico también depende de la resistencia al flujo que ejerzan el píloro y el duodeno (240). Tanto el píloro (163, 245) como el duodeno (166, 246) actúan como barreras mecánicas para el flujo gástrico. El duodeno actúa como un mecanismo de resistencia de capacidad (247) y el píloro como un mecanismo de resistencia restrictivo (248).

El duodeno puede actuar como un "freno" al vaciamiento gástrico, ya que cuando la motilidad duodenal aumenta, la velocidad de vaciamiento gástrico disminuye (238). En estudios experimentales en perros, se ha observado que tras realizar una miotomía longitudinal del duodeno, que tiene como objeto disminuir la actividad presora del mismo y, por tanto, su resistencia al flujo, el tiempo que el estómago tarda en vaciarse disminuye (249). El duodeno tiene una capacidad de recepción del contenido gástrico más bien pequeña, por lo que debe vaciarse antes de recibir más contenido gástrico. El aclaramiento duodenal ocurre durante las contracciones propagadas de la fase III del IDMC, y tales contracciones ocluyen temporalmente la luz duodenal ofreciendo una resistencia al flujo de salida gástrico. Cuando se produce un llenado rápido del duodeno, las contracciones duodenales se hacen más fuertes (240) y pueden ser capaces de producir un flujo retrógrado que retarda el vaciamiento gástrico (166).

El píloro, a diferencia de otros esfínteres, no ocluye

de forma tónica su luz, al menos en el hombre. El segmento pilórico puede regular el flujo gástrico variando su resistencia (240), ya que proporciona una resistencia fisiológica adaptable al flujo de salida gástrico; y en un momento dado, ofrece igual resistencia al flujo de salida gástrico como a la entrada de reflujo duodenogástrico. La resistencia al flujo en la unión antroduodenal, según SCHULZE-DELRIEU y WALL (248), es mayor en el píloro, y con las mismas presiones de entrada, la resistencia al flujo es similar en dirección gastroduodenal que duodenogástrica. Esta resistencia se mantiene tanto por la actividad contráctil tónica como fásica del músculo pilórico (248, 250). La piloroplastia u otros procedimientos que desestructuran o eliminan el píloro aumentan la tasa tanto del flujo de salida gástrico como del reflujo del contenido duodenal hacia el estómago (1, 251).

La colocación de un tubo a través del píloro parece no alterar el vaciamiento gástrico normal (252) ni fomentar la aparición del reflujo duodenogástrico en el hombre (2). Sin embargo, para MÜLLER-LISSNER et al (1), la colocación de un tubo transpilórico aumentó el reflujo duodenogástrico en su experimento en perros.

MEARIN (14), mediante el empleo de un reistómetro neumático colocado en el área antroduodenal en perros, realizó las siguientes observaciones:

* Durante el período interdigestivo, la resistencia al flujo del área antroduodenal varía con las diferentes fases del IDMC. Durante la fase I (período de quietud motora) la resistencia era baja comparada con la de los períodos de actividad. Durante la fase II la resistencia aumenta progresivamente, y era máxima durante la fase III. Los

índices de flujo fueron semejantes en las direcciones anterógrada y retrógrada, por lo que pareció que la unión antroduodenal no se comportaba como una válvula unidireccional.

* Durante el período interdigestivo, el antro distal, el canal pilórico y el duodeno proximal participan en la resistencia al flujo ejercida por el área antroduodenal; pero sus contribuciones son diferentes durante las diversas fases del IDMC. Durante la fase I, el canal pilórico es el segmento que ejerce mayor resistencia. Durante la fase III, la resistencia duodenal iguala o supera a la causada por el píloro. La resistencia del canal pilórico posiblemente es debida no sólo a la acción del esfínter, sino también a la conformación anatómica de la unión antroduodenal (253). Durante los períodos de actividad motora (fases II, III y IV del IDMC), la elevada resistencia al flujo es debida en su mayor parte a la actividad contráctil de tipo fásico.

* Tras la ingesta, se detecta manométricamente una actividad irregular de contracciones fásicas (patrón motor postprandial), que tiene unas características similares a la fase de actividad irregular de ayuno (fase II del IDMC). Durante este período de intensa actividad motora la resistencia duodenal aumenta e iguala a la ofrecida por el píloro, pero de forma acoplada con la contracción del antro (es decir, unos 2 seg. después de la contracción del antro); por lo que durante ese período de tiempo se ve favorecido el vaciamiento gástrico.

3.1.3. Resistencia antroduodenal en el control del reflujo duodenogástrico.

El reflujo duodenogástrico (DGR) parece ser mayor

durante la segunda parte de la fase II, cuando la resistencia antroduodenal está aumentando y es elevada (14). Una posibilidad es que aunque en la fase II la resistencia media sea alta, existan breves períodos de tiempo con baja resistencia en los que el reflujo se produzca.

Durante la fase III del IDMC el DGR de bilis es muy escaso, como lo prueba la baja concentración de ács. biliares encontrados en el jugo gástrico (14). Posiblemente son varios los factores que contribuyen a este hecho: 1) la acción de "limpieza" de la fase III gástrica, que vacía el estómago del contenido refluido del duodeno en la fase previa (184); 2) una actividad motora duodenal bien coordinada durante la fase III, que propulsa el contenido intraluminal en dirección aboral y 3) el aumento de la resistencia al flujo duodenogástrico en el área antroduodenal que ocurre durante la fase III (14).

Durante la fase I del IDMC el DGR es menor que en las otras fases, a pesar de la baja resistencia antroduodenal existente durante este período (14). No obstante, durante esta fase la cantidad de bilis presente en el duodeno y, por tanto, disponible para refluir al estómago, es muy escasa.

Para MÜLLER-LISSNER y cols. (1), en el perro en ayunas el peristaltismo retropulsivo o retroperistalsis duodenal sería determinante sobre la aparición o aumento del DGR, y no la anulación mecánica del píloro ni la motilidad interdigestiva normal. Según SCHULZE-DELRIEU (166) cuando las contracciones duodenales se van haciendo más potentes son capaces de producir un flujo retrógrado por retropulsión. Este suceso tendría lugar en la fase II tardía y podría ser responsable de la aparición del DGR, en consonancia con lo observado por KEANE et al. (2).

3.2. CONTRIBUCION DEL SEGMENTO PILORICO

3.2.1. El píloro como elemento individual y como parte integral del área antroduodenal.

La condición de esfínter del píloro ha sido discutida e incluso rebatida (254). FISHER y COHEN (10), mediante la técnica de retirada de catéteres de perfusión, encontraron un aumento de la presión basal en la unión antroduodenal en humanos que disminuía con la peristalsis antral y aumentaba con la instilación duodenal de ClH 0,1 N. Otros autores han publicado resultados semejantes en el perro (255).

El segmento pilórico parece tener una inervación especializada. Durante la estimulación nerviosa por las fibras colinérgicas, la respuesta mecánica del píloro consiste en una poderosa contracción fásica en bloque, con aumento de la resistencia del segmento pilórico (a diferencia de otros esfínteres que muestran una respuesta inhibitoria predominante a la estimulación nerviosa). La inhibición nerviosa del píloro (ralajación) no es mediada por mecanismos adrenérgicos como en el antro y el duodeno, sino por fibras vagales no adrenérgicas no colinérgicas inhibitoras cuyos mediadores parecen ser encefalinas (193), que no están presentes ni en el antro ni en el duodeno. Por otra parte, estudios "in vitro" han demostrado que posee una alta presión basal y una menor actividad contráctil espontánea que el antro y el duodeno adyacentes (162). La estimulación eléctrica de las fibras circulares del píloro produce relajación, mientras que las del antro o el duodeno producen su contracción (256). Todo ello hace que se considere al píloro como un segmento independiente.

Algunos autores han publicado que el píloro no posee

autonomía motora y que se contrae y relaja rítmicamente junto con el antro distal (163). Otros trabajos (232), por el contrario, defienden que el píloro es capaz de cerrarse sin que exista contracción antral simultánea. Estudios realizados en humanos observaron que la mayoría de las contracciones pilóricas se asocian a contracciones antrales, pero que hasta en un 36% de los casos el píloro se cierra de forma autónoma (257).

MESCHAN y cols. (258), utilizando manometría con balones intraluminales, sugieren que con la contracción antral se produce la relajación del píloro y el duodeno. PROVE y cols. (259), determinando la actividad motora del estómago y el duodeno mediante sensores de tensión y del píloro mediante anillos de inducción, descubrieron que el esfínter pilórico se relajaba cuando la onda peristáltica se encuentra en la parte media del antro gástrico: el píloro se abría en respuesta a una onda de presión integrada (bomba antropilórica). Posteriormente, el píloro comenzaba a contraerse cuando la onda llegaba al antro terminal, y la contracción máxima del antro se producía aproximadamente 2 seg. antes de la contracción máxima del píloro.

3.2.2. Papel del píloro en el control del vaciamiento gástrico y en la resistencia ejercida por el área antroduodenal.

DOZOIS y cols. (260) publicaron que el antro terminal y el píloro tienen escasa importancia en el vaciamiento de líquidos, pero que su acción es fundamental en el vaciamiento gástrico de sólidos. En presencia de un antro gástrico funcionando normal, el píloro es superfluo en la acción de discriminar el alimento que pasa al duodeno; pero cuando se desfuncionaliza el antro (p.ej.: tras vagotomía) la abolición

del esfínter pilórico hace que entren en el duodeno partículas de mayor tamaño (>2mm.).

Los experimentos realizados en perros en los que se realizaba una piloromitomía, corroboran la importancia que tiene el píloro en mantener la resistencia al flujo durante los períodos de quietud motora; y la de los segmentos adyacentes (fundamentalmente el duodeno proximal) durante los períodos de intensa actividad contráctil. Así, la miotomía pilórica disminuyó la resistencia de forma significativa durante las fases I y II, pero no durante la fase III del IDMC (14).

La administración de atropina, que inhibe la contracción pilórica causada por la perfusión intraduodenal de ClH, en perros sometidos a miotomía pilórica, demostraba que no se producía disminución de la resistencia al flujo. Este experimento pone de manifiesto que ante la presencia de un píloro intacto, la resistencia al flujo puede disminuirse farmacológicamente, pero no cuando el píloro ha sido abolido quirúrgicamente (14). Todo ello parece indicar que el tono del esfínter pilórico en reposo causa una resistencia importante incluso durante los períodos de inactividad motora.

Por el contrario, el betanecol administrado durante la fase I del IDMC produce un aumento de la actividad motora antroduodenal e incrementa la resistencia de forma similar en perros con el píloro intacto (grupo control) y en perros con miotomía pilórica, lo que pone de manifiesto la escasa contribución del píloro a la resistencia antroduodenal durante los períodos de intensa actividad motora fásica, en contraste con su importante labor durante el reposo (14).

Durante el ayuno, el vaciamiento de los residuos que quedan en el estómago tras el período postprandial se produce durante la fase III del IDMC (184); y es, paradójicamente, durante este período de máxima actividad motora, cuando la resistencia al flujo es mayor. Durante la fase III, el vaciamiento puede facilitarse también por la inhibición transitoria de la motilidad duodenal que ocurre de forma sincrónica con las ondas antrales. Se produciría así una coordinación motora antroduodenal en un intervalo en el que la inhibición duodenal coincidiría con ondas fúndicas altamente propulsivas (156, 161, 237), lo que facilitaría el vaciamiento gástrico.

A tenor de todo lo anterior, se puede concluir que la sección quirúrgica del píloro no previene el aumento de la resistencia antroduodenal que ocurre durante los períodos de intensa actividad motora en el área debido a la coordinación antroduodenal, en contra de lo que publicaron LUDWICK y cols. (261) en el sentido de que la piloroplastia tipo Finney hacía desaparecer esa coordinación antroduodenal. Tampoco impide la sección quirúrgica del píloro la inhibición de las contracciones duodenales que coinciden con las ondas de presión gástricas.

3.2.3. Papel del píloro en el control del reflujo duodenogástrico durante el período interdigestivo.

En la actualidad sigue sin existir acuerdo sobre la importancia del píloro en el control del DGR. En los trabajos en los que se ha encontrado que el píloro está cerrado o se cierra durante la contracción duodenal, se ha concluido que el esfínter actúa como una barrera antirreflujo (161, 232, 259). Por el contrario, en aquellos trabajos en los que el hallazgo fué que el duodeno se contraía fuertemente cuando el

píloro se encontraba abierto, se concluyó que el esfínter pilórico no participaba en el control del DGR (257).

EHRLEIN y HIESINGER (237) estudiaron experimentalmente en perros la actividad motora del duodeno y del píloro, encontrando que la relación temporal de las contracciones duodenal y pilórica es imperfecta y que, a menudo, la contracción duodenal se produce antes de que el píloro se cierre.

MÜLLER-LISSNER y cols. (262) estudiaron en perros la importancia del píloro en la aparición del DGR comparando la cantidad de reflujo que se producía cuando el píloro estaba intacto y cuando el esfínter había sido abolido. Midiendo la aparición en el estómago de un marcador perfundido a ritmo constante en el duodeno, estos autores encontraron que durante el período postprandial la pilorotomía extramucosa o la piloroplastia (del tipo Heinecke-Mikuliez) producían un aumento del DGR (19, 263, 264); mientras que durante el ayuno, ninguna de ambas técnicas influía en la cantidad refluida del marcador duodenal (1).

DONOVAN y cols. (265) utilizando Tc99-HIDA por vía IV en humanos, demostraron que la vagotomía troncular junto con piloroplastia producen mayor DGR que el observado en sujetos control.

En pacientes con gastritis, dispepsia biliar y esofagitis por reflujo se produce disfunción pilórica, definida como baja presión de reposo del esfínter pilórico o ausencia de respuesta tras la instilación de ClH 0,1N en el duodeno (10, 11) que aumenta el DGR.

Según MEARIN (14), la realización de una miotomía

pilórica no produce aumento del DGR, ya que ni la proporción de ciclos con reflujo, ni las curvas de secreción de ács. biliares en el estómago en relación con las fases del IDMC, ni las concentraciones medias de ács. biliares refluidos fueron estadísticamente diferentes en perros con el píloro intacto y en perros con miotomía pilórica.

REFLUJO DUODENOGASTRICO (DGR) EN EL PERIODO INTERDIGESTIVO

I. REFLUJO DUODENOGASTRICO NORMAL Y PATOLOGICO

El reflujo duodenogástrico (DGR, del inglés "duodenogastric reflux") es un acontecimiento que ocurre normalmente durante el ayuno, tanto en el perro (1) como en el hombre (2). Se produce de forma cíclica en relación con las fases del IDMC: es máximo durante la fase II tardía, disminuye durante las fases III y IV, y es prácticamente nulo durante la fase I, para ir aumentando progresivamente durante la fase II (2). Puede ser considerado parcialmente como un suceso fisiológico que ocurre tanto durante el ayuno como durante los periodos digestivos (4, 20, 266).

Aunque se trata de un acontecimiento que ocurre normalmente, no se conoce con precisión la frecuencia con que se produce el DGR en el estado interdigestivo. CODE y cols. (267) observaron un reflujo de contraste baritado desde el duodeno hacia el estómago en el 25% de los ciclos interdigestivos en perros sanos. MÜLLER-LISSNER y cols. (1) observaron DGR en ayunas de un marcador perfundido en todos los perros sometidos a estudio, por lo que lo consideraron como un acontecimiento fisiológico, al observarlo, además, en una tasa baja y de forma intermitente, al igual que otros autores (268). GO y cols. (269) informaron de la presencia de DGR en 8-20% de los sujetos sanos sometidos a estudio. REES y cols. (28), observaron que el DGR en ayunas oscilaba entre 0-80% en los diferentes individuos sometidos a estudio. MEARIN y cols. (14), en perros con píloro intacto, observaron DGR en aproximadamente el 40% de los ciclos motores interdigestivos.

Si bien el DGR es considerado un suceso normal, casi

fisiológico, cuando su frecuencia y cantidad son pequeñas y tiene un carácter intermitente (1, 17), es el aumento de su frecuencia y/o cantidad lo que lo convierte en un suceso patológico (3, 4). Se ha observado un reflujo patológico en un considerable número de pacientes aquejados de síntomas gastrointestinales altos, en procesos como ulcus péptico, esofagitis por reflujo y colelitiasis. Además, se produce un reflujo importante y frecuente tras intervenciones que extirpan, alteran la competencia o excluyen el píloro; pero también tras intervenciones que no actúan sobre la zona gastroduodenal, como la colecistectomía (5, 15, 16, 20), siendo especialmente importante tras la combinación de vagotomía y piloroplastía junto con colecistectomía (12, 13). A veces, un DGR excesivo en frecuencia y/o cantidad no se asocia con trastornos aparentes del área gastroduodenal (4, 270).

El DGR patológico es un fenómeno capaz de producir daño en la mucosa gástrica: gastritis alcalina por reflujo bilio-pancreático (271, 272), que puede ser sintomática o asintomática. Se han realizado numerosas observaciones sobre el efecto nocivo del jugo biliopancreático en la mucosa gástrica y la disminución de la severidad de la gastritis tras la cirugía derivativa (15, 273, 274, 275). También se ha observado que la gastritis antral histológica era significativamente más común en pacientes con dispepsia y DGR objetivable que en controles sanos asintomáticos sin DGR objetivable (276). El DGR parece jugar un papel determinante en la patogenia de la gastritis crónica antral, especialmente cuando ocurre durante el ayuno; pero el mecanismo exacto por el que el reflujo alcalino bilio-pancreático produce gastritis no ha sido establecido aún, ni se sabe si se requieren dos o más componentes del contenido duodenal para ocasionar el resultado patológico. LAWSON (271) demostró que

la derivación de la secreción biliopancreática al estómago del perro producía una pérdida progresiva de céls. parietales y principales que conducía a una atrofia gástrica, que era reversible en la mayoría de los casos cuando se realizaba un montaje en Y de ROUX, derivando el fluido biliopancreático a 30-60 cm. de la anastomosis gastroyeyunal. Las lesiones se producían solamente con los procedimientos en los que se extirpaba el antro, por lo que se atribuyó la capacidad lesiva al descenso de la secreción de gastrina producido por la antrectomía. No se conoce con exactitud el papel que desempeña la tasa de gastrina en la patogenia de la gastritis por reflujo alcalino, aunque existen datos experimentales que sugieren su efecto trófico sobre la mucosa gástrica (acción protectora y de ajuste de la "barrera motora"). El descenso de la gastrinemia podría tener una influencia en la génesis y grado de la gastritis por reflujo alcalino, al aumentar la susceptibilidad de la mucosa a los factores agresivos.

Algunos autores han demostrado que el DGR de bilis ejerce un efecto estimulante sobre la secreción gástrica ácida a través de un incremento en la liberación de gastrina (277, 278); aunque otros (279, 280) demostraron una disminución de la secreción ácida gástrica debido a lesión de las céls. parietales y principales por el DGR biliopancreático.

Según LORUSSO y cols. (23), la concentración y la duración del contacto de los ács. biliares con la mucosa gástrica se correlaciona con la severidad del daño sobre la misma; aunque serían fundamentalmente otros factores como el tipo de ács. biliares o la presencia de otros componentes del jugo duodenal (lisolecitina), los que modularían la severidad del daño (281, 282). Cuando actúan conjuntamente las sales biliares y el jugo pancreático, el efecto lesivo sobre la mucosa gástrica es aún mayor que cuando lo hacen aisladamente

(283). EYRE-BROOK y cols. (37) encontraron altas concentraciones de ács. biliares y actividad fosfolipasa A2 intragástrica en ayunas en pacientes con colelitiasis y vesícula no funcionante y en pacientes colecistectomizados, similares a pacientes con ulcus gástrico (la lecitina biliar es transformada por la fosfolipasa A2 en lisolecitina, muy lesiva para la mucosa gástrica, al actuar conjuntamente los fluidos biliar y pancreático).

SILEN y cols. (284), y WARSHAW y cols. (20) afirmaron que cambios en la cantidad y calidad de las sales biliares podrían jugar un papel importante en la cantidad del DGR y en la lesión de la mucosa gástrica, especialmente los ács. biliares no conjugados. Los análisis de la composición de los ács. biliares en pacientes con gastritis por reflujo alcalino indican una concentración muy elevada de ács. biliares desconjugados y deshidroxilados (ác. decoxicólico y ketoácidos biliares), que probablemente provocan la inflamación severa de la mucosa gástrica (22, 23). Cada ácido biliar presenta, además, un efecto diferente que depende del pH al que actúen; siendo más activos y, por tanto, más lesivos a un determinado pH, sobre todo los ács. biliares no conjugados (23, 285).

Se han invocado como mecanismos determinantes del DGR en el período interdigestivo: disfunción del esfínter pilórico (10, 11), cambios cíclicos en la actividad motora y secretora antroduodenal (2, 4, 180) e incoordinación motora del área antroduodenal (1, 2, 3, 19, 21, 225, 267, 268).

2. RESPONSABILIDAD DE LA RESISTENCIA DEL AREA ANTRODUODENAL Y DE SU COORDINACION MOTORA

El DGR biliopancreático parece mayor durante la segunda

parte de la fase II, cuando la resistencia antroduodenal está aumentando. Una posibilidad es que aunque en la fase II la resistencia antroduodenal media es alta, existan breves períodos de tiempo con baja resistencia en los que el reflujo se produzca (14).

Durante la fase III del IDMC el DGR de bilis es muy escaso, como lo prueba la baja concentración de ács. biliares encontrados en el jugo gástrico. Posiblemente son varios los factores que contribuyen a este hecho (14): 1) la acción de "limpieza" de la fase III antral, que vacía el estómago del contenido refluído del duodeno en la fase II previa; 2) una actividad motora antroduodenal bien coordinada durante la fase III, que propulsa el contenido de la luz duodenal en dirección aboral; y 3) el aumento de la resistencia al DGR que ocurre durante la fase III.

A pesar de la baja resistencia antroduodenal durante la fase I, el DGR es menor que en las otras fases, tal vez porque la cantidad de jugo biliopancreático presente en el duodeno, disponible para refluir al estómago, es muy escasa (14).

CODE y cols. (267) descubrieron que el DGR se producía por las contracciones segmentarias del duodeno cuando el píloro se encontraba parcialmente abierto o cuando se abre debido al aumento de presión producido por la contracción duodenal.

KELLY y CODE (268) y REES y cols. (28) afirmaron que la coordinación motora del área antroduodenal sería un mecanismo antirreflujo y que la pérdida de esta coordinación podría ocasionar DGR.

MÜLLER-LISSNER y cols. (1), tras su estudio en perros en

estado de ayunas, consideran al peristaltismo retropropulsivo duodenal como fenómeno determinante del DGR, al igual que habían apreciado otros autores (286); y no la presencia o ausencia de función pilórica ni la motilidad interdigestiva normal. Según MÜLLER-LISSNER y cols. (1), aunque para algunos autores el píloro sería una válvula antirreflujo, al observar una relación inversa entre el DGR y la presión pilórica (10), podría ser la propia presión pilórica la determinante del DGR; y, por otra parte, el pequeño volumen y el carácter intermitente del DGR en el perro en ayunas, se mantenían sin cambios tras la piloroplastia o la pilorotomía extramucosa. Aunque algunos autores observaron una relación entre el DGR y la fase II del IDMC, MÜLLER-LISSNER y cols. (1) no encontraron diferencias significativas tras comparar las tasas medias de DGR durante las cuatro fases del IDMC en perros.

En otros estudios en animales se puso de manifiesto que el DGR dependía más bien de una incoordinación motora entre ambos lados del píloro que del estado de la función pilórica. La actividad contráctil duodenal, aunque es una fuerza propulsiva, podría mover el contenido duodenal en sentido retrógrado; y si el píloro se encontrase parcialmente abierto en ese momento, entraría el contenido duodenal en el estómago (2).

EHRLEIN (19), en un estudio experimental en perros sanos, observó que la sincronización entre la contracción pilórica y la duodenal es incompleta tanto en el estado interdigestivo como en el digestivo, y aunque el bulbo duodenal se contraía a menudo antes de que el esfínter pilórico se encontrase completamente cerrado, el DGR ocurría raramente. Este acontecimiento se producía por contracciones segmentarias atípicas a nivel del bulbo duodenal antes de que el píloro se

encontrase completamente cerrado. Se trataría de contracciones irregulares atípicas durante la fase II del IDMC. El material regurgitado sólo fué retenido durante un corto período de tiempo en el estómago, siendo expulsado durante la fase III. Al producirse un fallo, en el sentido de una disminución o ausencia de aparición de la fase III a nivel antral, el contenido duodenal regurgitado quedaría retenido en el estómago durante un período más prolongado.

Para HEADING (3), la acumulación de contenido duodenal dentro del estómago depende de la interacción de dos factores: actividad contráctil antroduodenal propulsiva y actividad retropulsiva.

MIRANDA y cols. (21), en un estudio sobre la actividad motora antroduodenal y el DGR en pacientes ulcerosos, encontraron una pobre coordinación entre una motilidad antral disminuida y una motilidad duodenal normal durante la fase II del IDMC; y tal anomalía en la motilidad antral sería primaria, y no secundaria a la presencia de la úlcera. No obstante, estos autores no descartan la posibilidad de una asociación con un esfínter pilórico hipotónico.

SCHINDLBECK y cols. (225), tras un estudio en voluntarios humanos sanos, concluyeron que el patrón de motilidad interdigestivo no tenía efectos sobre el DGR. La coordinación antroduodenal, habitualmente descrita durante el período postprandial, también sucede durante la fase II del IDMC. Su papel parece importante sobre el DGR tanto en perros (1, 287) como en humanos (2, 28). Sin embargo, en el estudio de SCHINDLBECK y cols. (225) las tasas de DGR de ács. biliares y de marcador perfundido fueron similares en todas las fases del IDMC, no existiendo correlación entre la coordinación antroduodenal en la fase II y el DGR.

3. RESPONSABILIDAD DEL SEGMENTO PILORICO

Parece ser que el píloro estaría cerrado durante la contracción duodenal, lo que explicaría sus propiedades antirreflujo (161, 232). Si bien algunos autores han considerado a la disfunción pilórica como un factor determinante de DGR (10, 11), en la actualidad la mayoría de ellos están de acuerdo, en base a observaciones clínicas y experimentales, en que la pérdida de la función pilórica no aumenta la cantidad ni la frecuencia del DGR (1, 14, 17). MÜLLER-LISSNER y cols. (1) comunicaron que la realización de una piloroplastia o de una pilorotomía extramucosa en perros no aumentaba la cantidad ni la frecuencia del DGR en ayunas. MEARIN (14) sugiere que la realización de una miotomía pilórica no produce aumento del reflujo duodenogástrico interdigestivo, ya que ni la proporción de ciclos con reflujo, ni las curvas de regresión de las concentraciones de ács. biliares en el estómago en relación con las fases del IDMC, ni las concentraciones medias de ács. biliares refluidos, fueron diferentes de forma significativa en perros con el píloro intacto y en perros con miotomía pilórica.

Aunque algunos autores han afirmado que el píloro podría contribuir en la producción o el aumento del DGR con la incoordinación motora antroduodenal, modificando su resistencia al flujo al disminuir su tono (10, 238), otros no consideran que el píloro se comporte como un verdadero esfínter (254).

4. RELACION DEL REFLUJO DUODENOGASTRICO CON EL COMPLEJO MOTOR INTERDIGESTIVO

KEANE y cols. (2), tras un estudio en voluntarios humanos sanos, concluyeron que el DGR biliopancreático durante el

ayuno dependía fundamentalmente de dos factores: aumento de la secreción de bilis y jugo pancreático hacia el duodeno y existencia de una actividad motora antroduodenal incoordinada; y ambos acontecimientos se producirían durante la fase II del IDMC. Según KEANE y cols. (2), el DGR y los cambios cíclicos en la actividad motora y secretoria del intestino superior podrían estar relacionados, ya que observaron que el DGR bilio-pancreático era cíclico y estrechamente relacionado con las fases de IDMC. El DGR era más elevado durante la segunda mitad de la fase II, cuando eran máximas las secreciones biliar y pancreática, disminuyendo hasta unos valores más bajos después de iniciada la fase III, al igual que dichas secreciones. Tal vez una de las funciones más importantes de la fase III del IDMC podría ser la de aclarar el estómago de secreciones duodenales refluidas; es decir, un papel antirreflujo (28). La presencia de una actividad motora irregular durante la fase II crearía los gradientes de presión necesarios en el área antroduodenal para que tuviera lugar el reflujo.

REES y cols. (28) ya habían observado anteriormente que el DGR en ayunas era mayor durante la fase II y significativamente menor durante la fase III del IDMC, que probablemente jugaría un papel importante en la reducción del reflujo del contenido duodenal hacia el estómago.

TESTONI y cols. (4) observaron un aumento de la actividad secretoria durante la fase II tardía del IDMC que parecía estar relacionada con la aparición del DGR, al igual que KEANE y cols. (2). Según esos autores, una fase II anormalmente prolongada podría inducir un aumento de la cantidad y frecuencia del DGR. Por otra parte, un retraso en la fase III o su ausencia a nivel del antro, podría aumentar la frecuencia y la cantidad del DGR, al disminuir la

capacidad de aclaramiento del estómago distal. Aunque la reducción o ausencia de la fase III antral ha sido descrita en algunos casos normales (2, 21), en general existe acuerdo en que la mayoría de los sujetos normales (sin DGR o mínimo) muestran casi siempre 2MMC (fase III) consecutivos durante un periodo de registro de 240min. (187). En este sentido, MIRANDA y cols. (21) observaron en pacientes ulcerosos con DGR: 1) disminución significativa de la motilidad antral durante la fase II del IDMC, con respecto a los controles sanos; 2) la fase III se iniciaba en el duodeno proximal o más distalmente en cerca de 2/3 de los pacientes ulcerosos; y 3) en cerca de 1/3 de los pacientes ulcerosos, la fase III estuvo ausente en todos los niveles de registro.

5. CICLO SECRETOR INTERDIGESTIVO Y REFLUJO DUODENOGASTRICO

El IDMC se acompaña de cambios cíclicos en las secreciones gástrica, biliar y pancreática, lo que lo convierte también en un complejo secretor interdigestivo (74, 75).

KEANE y cols. (2) estudiaron en voluntarios sanos la correlación del DGR con el patrón motor interdigestivo y las secreciones biliar y pancreática. Concluyeron que el DGR biliopancreático durante el ayuno dependía fundamentalmente de dos factores: 1) aumento de la secreción biliar y jugo pancreático hacia el duodeno y 2) existencia de una actividad motora antroduodenal incoordinada. Ambos acontecimientos se producían en la fase II del IDMC. Según KEANE y cols. (2), el DGR de bilis y jugo pancreático era cíclico y estrechamente relacionado con las fases del IDMC: el DGR era mayor durante la segunda mitad de la fase II (cuando son máximas las secreciones biliar y pancreática) disminuyendo en la fase III hasta alcanzar unos valores más bajos en la fase I (en correlación con las secreciones biliar y pancreática). Además

del reflujo de tripsina y ács. biliares, sometidos a una secreción cíclica, durante la fase II también refluía un marcador perfundido de forma constante en el duodeno. A la vista de sus resultados, KEANE y cols. (2) también concluyeron que tal vez una de las funciones más importantes de la fase III del IDMC podría ser la de aclarar el estómago de las secreciones duodenales refluídas; es decir, un papel antirreflujo, como ya habían observado otros autores (28). La presencia de una actividad motora irregular durante la fase II crearía un gradiente de presión necesarias en el área antroduodenal para que tuviera lugar el reflujo.

REES y cols. (28), con una metodología similar, ya habían obtenido unos resultados similares, observando una relación entre la aparición de contenido duodenal en el estómago y la aparición de contracciones segmentarias duodenales durante la fase II. El reflujo era significativamente menor durante la fase III, que probablemente jugaría un papel importante en la reducción del reflujo, y escaso durante la fase I.

También TESTONI y cols. (4) observaron más recientemente un aumento de la actividad secretoria durante la fase II tardía, que parecía estar relacionada con la aparición del DGR.

Parece, por tanto, que el efecto perjudicial del DGR no depende sólo de su existencia, ya que se considera un fenómeno normal, sino de la cantidad de secreción biliopancreática refluída y del tiempo que ésta permanece en contacto con la mucosa gástrica (288).

6. INFLUENCIA DE LA SECRECIÓN BILIAR SOBRE EL REFLUJO DUODENOGÁSTRICO

Para que el DGR se produzca es necesaria la presencia de bilis en el duodeno. La secreción de bilis al duodeno y el reflujo de bilis hacia el estómago se producen ambos al final de la fase II del IDMC (1, 28). Cuando se perfunde un marcador no absorbible en el duodeno con un ritmo de infusión constante a lo largo del IDMC, el reflujo de éste se produce durante la fase II, al igual que el reflujo biliar, aunque la excreción de bilis es cíclica.

Parece, por tanto, según MEARIN (14), que ni la resistencia antroduodenal, ni el esfínter pilórico, ni la cantidad de bilis existente en el duodeno, determinan por sí solos la aparición del DGR biliar; y que el factor que contribuye de manera primordial a la aparición del DGR es la actividad motora antroduodenal en la fase II del IDMC, que ocurre probablemente de forma incoordinada. Sin embargo, el esfínter pilórico y la cantidad de sustancia a refluir en el duodeno son importantes en el control del DGR cuando se alteran simultáneamente.

En cuanto a la función del esfínter pilórico, cuando se utiliza la perfusión continua de un marcador en el duodeno:

* Si el píloro se encuentra intacto, el marcador refluye al estómago casi exclusivamente durante la fase II del IDMC, de forma similar a como lo hace la bilis.

* Tras la miotomía pilórica el reflujo del marcador aumenta enormemente, siendo muy elevado durante la fase I, cuando la resistencia duodenal ha disminuido tras la miotomía. En condiciones normales de secreción biliar

(secreción cíclica en relación con el IDMC), la resistencia antroduodenal causada por el píloro durante la fase I no es importante en el control del DGR de bilis, debido básicamente a que durante la fase I apenas existe bilis en el duodeno para poder refluir; pero si durante este período existiera en el duodeno una cantidad apreciable de sustancia a refluir (bilis o marcadores), la resistencia del píloro sería fundamental para impedir su paso al estómago (14).

Tanto en el hombre como en el perro, la aparición cíclica de bilis en el duodeno durante el estado interdigestivo es debida principalmente a la contracción periódica de la vesícula biliar en relación con el IDMC. La colecistectomía altera esta secreción cíclica interdigestiva (8) ocasionando un flujo constante de bilis al duodeno, por lo que podría producir por sí misma un aumento del DGR de bilis (5, 20). La realización de una colecistectomía junto con la abolición anatómica o funcional del píloro (piloroplastia, pilorotomía o pilorectomía), podría aumentar de forma importante el reflujo de bilis hacia el estómago, lo que explicaría la mayor incidencia de gastritis biliar postquirúrgica en pacientes que han sido sometidos a colecistectomía y vagotomía con piloroplastia en comparación con aquellas en los que sólo se realizó colecistectomía o vagotomía con piloroplastia (12, 13, 17, 289).

7. INFLUENCIA DE LAS ALTERACIONES BILIARES SOBRE EL REFLUJO DUODENOGASTRICO

Han sido últimamente muy numerosas las observaciones en el sentido de que la colelitiasis es una causa importante en la producción de DGR y síntomas dispépticos, especialmente en

caso de vesícula biliar no funcionante (5, 6, 290, 291, 292, 293, 294).

CHEADLE y cols. (290) observaron, en un estudio colecistigráfico con Tc99 m-EHIDA, que los pacientes con colelitiasis y vesícula no funcionante presentaban una tasa mayor de DGR que los controles sanos. CRANFORD y cols. (292), en un estudio similar, concluyeron que los pacientes con colelitiasis y vesícula funcionante presentaban una menor frecuencia y cantidad de DGR que los pacientes con pérdida de la función vesicular. Resultados similares comunicaron CAMPBELL y cols. (291) en un estudio colecistigráfico en pacientes con síntomas dispépticos. KELLOSALO y cols. (294) encontraron DGR endoscópico en el 67% de los pacientes con colelitiasis y vesícula no funcionante, significativamente mayor que en los sujetos control; y, además, la concentración de ács. biliares en los aspirados de jugo gástrico también fué significativamente mayor. CABROL y cols. (293), partiendo de observaciones previas en el sentido de que el DGR podía ser un factor etiopatogénico en la enfermedad gástrica (gastritis crónica, ulcus péptico) en pacientes con colelitiasis, concluyeron que la colelitiasis no siempre se acompaña de DGR; y que la mayoría de los casos de DGR se presentaron cuando la vesícula no era funcionante, en cuyo caso el DGR era significativamente mayor que en los controles sanos, a diferencia de lo que ocurría en los pacientes con colelitiasis y vesícula no funcionante. Ello se debería, según estos autores, a la presencia de una mayor cantidad de bilis en el duodeno que podría refluir a través de un canal pilórico incompetente, tal vez por cambios en la composición de la bilis hepática.

SVENSSON y cols. (5) observaron que el DGR de ács. biliares era significativamente mayor y más frecuente en

pacientes con colelitiasis y vesícula no funcionante que en los controles sanos. El DGR no aumentó tras la colecistectomía en estos pacientes, a diferencia de los pacientes con colelitiasis y vesícula funcionante, en los que aumentó de forma significativa al ser previamente escaso o no existir. Otros autores ya habían señalado que el DGR estaba aumentado en pacientes con colelitiasis y dispepsia flatulenta (31). Los pacientes con colelitiasis y colecistitis crónica tienen alterada la función de reservorio de la vesícula biliar, porque las alteraciones histológicas disminuyen la capacidad de concentración. Por ello, parece probable que haya un flujo continuo de bilis hacia el duodeno, aunque también podría estar implicada una motilidad duodenal alterada en estos pacientes. Por otra parte, los pacientes con colelitiasis también presentan una mayor concentración de ács. biliares en la bilis hepática en ayunas cuanto mayor es la alteración histológica parietal. La alteración en la calidad de la bilis puede conducir a una disquinesia duodenal, que podría favorecer el DGR (5).

Para LUJAN y cols. (6) puede producirse un aumento del DGR en pacientes con esfínter pilórico intacto a causa de alteraciones en la motilidad antroduodenal (1, 4, 28), o a causa de que el duodeno contenga una gran cantidad de bilis que pueda refluir hacia el estómago. Este último mecanismo podría explicar el aumento del DGR en pacientes con colelitiasis o colecistectomizados (5, 18, 37). El DGR excesivo podría estar implicado en la génesis de los síntomas dispépticos que acompañan a veces a la litiasis biliar y de ciertas molestias que aparacen tras la colecistectomía.

El aumento del DGR en pacientes con colelitiasis y vesícula no funcionante ha sido atribuido al hecho de que presentan una colecistitis crónica asociada, que disminuye la

capacidad de concentración y la función de reservorio interdigestivo de la vesícula biliar, produciéndose un mayor flujo de bilis hacia el duodeno (5). Por otra parte, como la bilis hepática es de diferente calidad debido a cambios en su composición, podría conducir a una disquinesia duodenal, que podría favorecer el DGR (23).

LUJAN y cols. (295), midieron el DGR tras la realización de una coledocoduodenostomía laterolateral, teóricamente favorecedora del DGR. Encontraron que en los pacientes con derivación biliar las tasas de DGR eran muy superiores a las de los controles sanos, y concluyeron que la coledocoduodenostomía laterolateral es una técnica favorecedora del DGR que podría causar en estos pacientes una gastritis por reflujo alcalino con sus repercusiones clínicas.

TRITAPEPE y cols. (296) estudiaron el DGR y sus efectos en pacientes con colelitiasis, colecistectomizados y sometidos a varias técnicas sobre el aparato biliar (esfinteroplastia transduodenal, papilotomía endoscópica o coledocoduodenostomía), comparándolo con sujetos sanos control. El estudio se llevó a cabo mediante colescintigrafía con Tc99 m- DISIDA y determinación de ács. biliares primarios y secundarios en el contenido duodenal refluído, así como endoscopia con toma de biopsia del cuerpo y antro. Sólo los pacientes sometidos a esfinteroplastia transduodenal presentaron un aumento significativo del DGR, presentando la mitad de ellos gastritis crónica atrófica. En los pacientes sometidos a coledocoduodenostomía los resultados no fueron tan concluyentes.

8. REFLUJO DUODENOGASTRICO Y COLECISTECTOMIA

La colecistectomía aumenta el DGR en el período interdigestivo. Este acontecimiento podría producirse inmediatamente tras la intervención, y se ha observado en un período tan precoz como a las seis semanas de la misma (13, 18, 20, 297), aunque la mayoría de los estudios que los confirman se han realizado a partir de los seis meses de la intervención.

Este aumento del DGR tras la colecistectomía ha sido puesto de manifiesto por numerosos autores empleando diversas técnicas. MÜLLER-LISSNER y cols. (298), y SVENSSON y cols. (5) utilizaron una técnica de perfusión intraduodenal de un marcador y aspiración gástrica continua, poniendo de manifiesto que tras la colecistectomía se producía un incremento notable del DGR de dicho marcador en el período interdigestivo, sobre todo cuando se extirpaba una vesícula funcionante. LORUSSO (23, 280, 299, 300), EYRE-BROOK (37), MÜLLER-LISSNER (298), CABROL (293), KELLOSALO (294) y SCALON, (301) determinaron la concentración de ács. biliares en el jugo gástrico antes y después de la colecistectomía comparándola con la obtenida en sujetos sanos control. Concluyeron que tras la intervención se producía un aumento significativo del reflujo biliar en ayunas, tanto en cantidad (FBR en $\mu\text{mol/h}$ aumentó una media de 25 veces en todos los pacientes operados sometidos a estudio) como en frecuencia (n° de muestras positivas para ács. biliares). BROUGH (13), CHEADLE (290), CRANFORD (292), CAMPBELL (291), MEKHTIKHANOV (302), TSYPLIAEV (303) y LUJAN (6), utilizando escintigrafía con radionúclidos, informaron de un importante aumento del DGR en pacientes colecistectomizados en ayunas. BROWN (18), NANO (304), CHENG (297), KELLOSALO (294) y SCALON (301), utilizaron monitorización continua durante 24 h. del pH

intragástrico, observando cambios más frecuentes y/o prolongados del mismo hacia la alcalinidad durante el período de registro en los pacientes colecistectomizados en ayunas.

La colecistectomía aumenta el DGR en pacientes con vesícula funcionante de forma significativa, pero no se encuentra un aumento tan significativo en pacientes con vesícula no funcionante o incluso se produce una disminución (5, 6, 290, 291, 292).

La pérdida de la función de reservorio tras la colecistectomía hace que la bilis fluya al duodeno de forma continua durante el período interdigestivo (como ocurriría cuando la vesícula es no funcionante), sin aparente regulación por estímulos nerviosos ni hormonales (6, 20), y la esfinterotomía aumenta esta anomalía (299). No obstante, se siguen presentando pequeños picos en el flujo biliar hacia el duodeno, que se producen durante la fase II tardía del IDMC, inmediatamente antes de iniciarse la fase III (6); es decir, que el flujo de bilis hacia el duodeno se sigue correlacionando con el IDMC tras la colecistectomía (9).

Puesto que el DGR se considera un acontecimiento normal (4, 20, 266), que se produce incluso en sujetos sanos, su presencia en un gran porcentaje de los sujetos colecistectomizados no tendría mayor significado. Sin embargo, en muchos de estos sujetos el DGR está aumentado en cantidad y/o frecuencia, pudiendo tener un carácter patológico. La presencia continua de bilis en el duodeno capaz de refluir hacia el estómago que ocasiona la colecistectomía, resulta un factor predisponente al DGR durante el período interdigestivo, tanto en el ser humano como en animales de experimentación (1, 2, 5, 6, 13, 15, 16, 17, 18, 20, 23, 37, 293, 298); y esta presencia constante de

bilis podría ser responsable de un reflujo aumentado en frecuencia y/o cantidad que adquiriese un carácter patológico. Sin embargo, para muchos autores, este hecho no explicaría por sí mismo el DGR de bilis aumentado en los pacientes o animales de experimentación colecistectomizados. Alteraciones en la calidad de la bilis (7, 22, 23), en la liberación de péptidos gastrointestinales (24) o en la regulación neurógena (25, 26, 27), podrían inducir una disfunción pilórica o una incoordinación motora antroduodenal (2, 5, 6, 13, 15, 16, 18, 28, 34). Durante la fase II del IDMC se produciría una disquinesia duodenal que daría lugar a una incoordinación entre la contracción duodenal y el cierre del esfínter pilórico (5, 6, 15, 16, 23).

Tras la colecistectomía, aunque el DGR puede ocurrir con frecuencia y en mayor cantidad que antes de la intervención (15, 29), en muchas ocasiones no llega a producir síntomas, a pesar de que en muchos de estos sujetos asintomáticos sea mucho mayor de lo esperado (17, 290). No obstante, en bastantes casos, el DGR aumentado en frecuencia y/o cantidad en el período interdigestivo tras la colecistectomía, en interacción con otros factores, puede ocasionar una gastritis por reflujo alcalino bilio-pancreático, que ha sido propuesta como causa del denominado "Síndrome postcolecistectomía" (30, 31, 32). Por otra parte, el DGR podría producir síntomas dispépticos a través de la inhibición de la actividad de la pepsina por los ács. biliares refluídos, sin necesidad de un daño directo sobre la mucosa gástrica (307).

9. MÉTODOS DE ESTUDIO DEL REFLUJO DUODENOGÁSTRICO

Se han descrito numerosos métodos para determinar el DGR. Aunque se propuso la valoración radiológica (308) o endoscópica (309), ambos métodos resultaban subjetivos y la

presencia de un tubo duodenal puede causar reflujo, como describieron MÜLLER-LISSNER y cols. (1). La aspiración gástrica de una sustancia marcadora instilada en el duodeno (310) resulta un método objetivo, pero igualmente necesita de un catéter duodenal. La bromosulftaleína y el verde indocianina excretados en la bilis podían ser medidos en el aspirado gástrico, evitando, por tanto, la necesidad de un catéter transpilórico; pero la concentración de bromosulftaleína en la bilis no es constante y la determinación de verde indocianina es difícil (311). La medición de un "marcador natural" del DGR en aspirados gástricos es un método objetivo y no inducía reflujo por sí mismo; en este sentido, se utilizó la concentración de bilirrubina, pero resultaba pronto destruida por el ác. gástrico y su determinación exacta no resultaba factible (312). De forma similar, la tripsina, utilizada también como "marcador natural" del DGR, resultaba inactivada por el ácido gástrico (313). El sodio resultaba un "marcador natural" simple de medir y estable, pero se encuentra tanto en el jugo gástrico como en el duodenal, por lo que resulta difícil de calcular, y además la cuestión se complica por la difusión del sodio a través de la barrera mucosa cuando es lesionada por el reflujo de bilis (314).

Actualmente, los métodos más empleados para la determinación del DGR son la determinación de la concentración de ács. biliares en los aspirados gástricos (30), la colescintigrafía mediante Tc99 m-HIDA o sus derivados (315, 316, 317), y la monitorización continua del pH intragástrico (318). Hoare y cols. (30) para su test de determinación de ács. biliares en el jugo gástrico aspirado, se basaron en observaciones en el sentido de que los ács. biliares no se encontraban normalmente en los aspirados gástricos y no se alteraban por el pH intragástrico.

Previamente, RHODES y cols. (272) midieron ác. quenodesoxicólico-Cl₄ en aspirados gástricos, y BLACK y cols. (312), determinaron enzimáticamente la concentración de ács. biliares en los aspiradores gástricos, encontrando concentraciones de ács. biliares mucho más altas en pacientes con ulcus gástrico que en los controles sanos.

HOARE y cols. (30) midieron la concentración de ács. biliares en los aspiradores gástricos de pacientes intervenidos por ulcus péptico, pacientes con síntomas dispépticos y controles asintomáticos, comparándola con el DGR endoscópico y radiológico. No hubo correlación entre el DGR radiológico, endoscópico y bioquímico, que se mostró sensiblemente superior. El índice más útil para discriminar los pacientes sintomáticos de los asintomáticos fué el "reflujo biliar en ayunas" (FBR, del inglés "fasting biliary reflux"), expresado en $\mu\text{mol/h}$. Las concentraciones de ács. biliares $>1.000 \mu\text{mol/l}$ siempre se asociaron con un $\text{FBR} > 100 \mu\text{mol/h}$. El $\text{FBR} < 120 \mu\text{mol/h}$ se encontró en todos los pacientes asintomáticos, y un $\text{FBR} > 120 \mu\text{mol/h}$ en casi el 80% de los pacientes sintomáticos. Por otra parte, la determinación de los ács. biliares en el jugo gástrico aspirado permite el análisis de los ács. biliares que pudieran estar implicados en la lesión de mucosa gástrica (22, 284).

La escintigrafía con Tc⁹⁹ m-HIDA se basa en la acumulación de esta sustancia en la bilis, una vez que es administrada por vía intravenosa, y su evacuación al duodeno. El procedimiento se acompaña de intubación gástrica para obtención de muestras de jugo gástrico, y uso de gamma-cámara para medir la cantidad de Tc⁹⁹ en la segunda porción del duodeno. El reflujo es calculado como un índice, la tasa de DGR, definida como la cantidad de Tc⁹⁹ que entra en el estómago por minuto, expresado como una fracción de la

cantidad dentro del duodeno (315, 316). La utilización de gamma cámara para registro del DGR sin utilización de intubación gástrica (316, 319, 320), presenta el inconveniente de que la detección del trazador depende de que alcance la parte proximal del estómago, donde la imagen resultante puede ser diferenciada de cualquier otra víscera que contenga bilis marcada, ya que la actividad radiactiva confinada en la región antral no se distingue nítidamente de la actividad dentro del duodeno, porción distal de la vía biliar común o yeyuno proximal. Con el fin de evitar estos problemas y basándose en que el DGR habitualmente es más marcado en el período postprandial precoz, MACKIE y cols. (317) desarrollaron un test escintigráfico para valoración del DGR mediante ingestión de leche marcada con Tc99m-EHIDA, que causa vaciamiento vesicular. La prueba se realiza con el paciente en posición erecta, evitando el decúbito supino que parece asociarse con un aumento de la competencia pilórica.

Basándose en estudios previos de monitorización continua durante 24 horas del pH gástrico, que demostraba cambios en el pH coincidiendo con episodios de DGR (318), BROWN y cols. (18) utilizaron un sistema de registro del pH intragástrico mediante monitorización continua durante 24 h., de forma ambulatoria, en sujetos sanos, pacientes con colelitiasis y pacientes colecistectomizados. Los episodios de DGR aparecían como un súbito incremento del pH intragástrico desde un valor basal de 2 ó menos hasta un pico de 4 ó más; que aparecían espontáneamente, a menudo durante el período nocturno, y que no estaban asociados con la ingesta de comida o bebida. La monitorización continua durante 24 horas del pH intragástrico impone pocas restricciones a los pacientes, ya que se realiza de forma ambulatoria, no impidiendo las actividades cotidianas ni la ingesta de la dieta habitual. El largo período de registro obtenido proporciona una información más

útil sobre el DGR que los test de 2-3 horas empiecen en la clínica habitual.

EFFECTOS DE LA COLECISTECTOMIA

1. ALTERACIONES EN LA BILIS TRAS LA COLECISTECTOMIA

La determinación de ács. biliares en el duodeno tras la administración de CCK como medida de la secreción de los mismos, puso de manifiesto un descenso de la secreción en los pacientes colecistectomizados en relación con los controles sanos, tanto en situación de reposo como después de la administración de CCK; o más bien, los pacientes colecistectomizados no mostraban aumento de la secreción de ács. biliares tras la estimulación con CCK (40).

En los perros, la cantidad de ács. biliares recogida del colédoco después de la desviación total de la bilis desde el intestino, se redujo tras la colecistectomía a menos de la mitad de la obtenida en perros con vesícula intacta. La sección del esfínter del extremo inferior del conducto biliar común redujo la liberación de ács. biliares aproximadamente un tercio de la observada en los animales control (321). Estos resultados ponen de manifiesto el papel de la vesícula biliar en la conservación de la reserva de ács. biliares mediante la reducción de la frecuencia de reciclaje de los mismos.

La colecistectomía parece influir sobre la cinética y el metabolismo de los ács. biliares a través de la eliminación del reservorio que representa la vesícula biliar, que daría lugar a la necesidad de un área alternativa de almacenamiento (58) o a un reciclaje enterohepático más rápido (7); y esto último induciría una alteración de la síntesis hepática de los ács. biliares y una mayor exposición de la reserva de ács. biliares a la degradación por parte de las bacterias intestinales (142).

Aunque el tamaño de la reserva total de ács. biliares no se encuentra significativamente reducido tras la colecistectomía (58), la pérdida de la función de reservorio de la vesícula biliar da lugar a una reducción en la reserva de los ács. biliares primarios, debido a que la reserva total de ács. biliares circula de forma más frecuente (8-16 ciclos enterohepáticos/día en pacientes colecistectomizados, frente a 4-8 ciclos enterohepáticos/día en condiciones normales) (7), hecho que daría lugar a una inhibición de la síntesis hepática de los ács. biliares primarios por un mecanismo de retroalimentación negativo (58). Este mecanismo se altera en dos sentidos tras la colecistectomía: 1) se mantiene activo tanto en ayunas como en los períodos digestivos, y 2) existe una proporción aumentada de ác. desoxicólico en la cantidad de ács. biliares que llegan al hígado. Estos dos factores potencian el mecanismo de retroalimentación negativo, reduciéndose la síntesis hepática de ács. biliares primarios y, por tanto, la reserva total de ács. biliares; pero la homeostasia se restaura al producirse un aumento del reciclaje y de la tasa de recambio fraccionado de la reserva total disminuida, y al aumentar la proporción de ács. biliares secundarios.

Tras la colecistectomía, la reserva total de ács. biliares pasa mayor tiempo en contacto con las bacterias intestinales, produciéndose un incremento de la degradación bacteriana. La reserva de ác. desoxicólico aumenta proporcionalmente desde un 15-20% a un 45% (40) y aparece una sorprendente proporción de otros ács. biliares secundarios, los ketoácidos biliares (7 keto y 12 ketoácidos biliares), que pueden llegar a representar hasta un 15% de la reserva total de ács. biliares (85, 86). Los pacientes colecistectomizados con una menor proporción de ác. desoxicólico en la bilis, generalmente presentan una mayor proporción de ketoácidos biliares (7, 85,

86).

Por tanto, tras la colecistectomía el cambio fundamental en la composición de la bilis se produce en la proporción de ács. biliares primarios/ács. biliares secundarios, que se reduce de 4/1 a 2'5/1 (7); así como en la cualidad de los ács. biliares secundarios.

Estudios en el ser humano (322, 323) han puesto de manifiesto que tras la colecistectomía, la bilis hepática, previamente saturada en colesterol, se vuelve insaturada y no litogénica. Para RODA y cols. (58), tras la colecistectomía, el intestino delgado actuaría por sí mismo como una bomba que regularía la dinámica de la circulación enterohepática de los ács. biliares, y la mejoría de la solubilidad del colesterol en la bilis sería debida a una más rápida circulación de la reserva de ács. biliares en los pacientes colecistectomizados en ayunas. En los pacientes colecistectomizados la bilis se encuentra sobresaturada en colesterol y es más litogénica tras el ayuno nocturno que tras las comidas (62), pero en mucho menor grado que en los pacientes con colelitiasis. Esta mejoría en la saturación biliar de colesterol que hace a la bilis ligeramente menos litogénica, es causada probablemente por un mayor aflujo de ács. biliares al hígado en los pacientes colecistectomizados en comparación con los pacientes con colelitiasis, debido a un más rápido reciclaje de los ács. biliares.

Sin embargo, otros estudios pusieron de manifiesto que, tras la colecistectomía, los niveles proporcionalmente aumentados de ác. desoxicólico con relación a los ács. biliares primarios entrañan un riesgo de producción de bilis litógena, puesto que se correlacionaban con un aumento del índice de saturación del colesterol (143); hecho que ya había

sido observado en pacientes con colelitiasis (78, 80, 81, 85). Ambos factores, el aumento de la reserva de ác. desoxicólico y el aumento del índice de saturación del colesterol en la bilis hepática, estarían relacionados entre sí y con un aumento del tiempo de tránsito intestinal (56). SCHERSTEN y cols. (324) concluyeron que la bilis hepática podía estar sobresaturada en colesterol con unas tasas relativamente elevadas de secreción de ács. biliares en los pacientes colecistectomizados, y que la vesícula biliar no sería esencial para la producción continua de bilis litogénica. ADLER y cols. (59) no encontraron diferencias en la composición lipídica de la bilis hepática ni en las tasas de secreción hepática antes y después de la colecistectomía.

2. COLECISTECTOMIA Y CICLO SECRETOR INTERDIGESTIVO

En los pacientes colecistectomizados, el pico de secreción de ács. biliares que precede a la aparición de la fase III o frente de actividad, aunque proporcionalmente menor que en los sujetos control, se mantenía y resultó notablemente mayor que la secreción de ács. biliares que sucede al frente de actividad. En los sujetos sanos control el pico de secreción que precedía al frente de actividad fué un 374% mayor que la secreción que sucedía al frente; mientras que en los pacientes colecistectomizados fué un 195% mayor. Estos resultados indican que la secreción de ács. biliares en el duodeno durante el período interdigestivo sigue siendo cíclica y fluctúa de acuerdo con las fases del IDMC tras la colecistectomía (9). Esta observación apunta a que la contracción de la vesícula no es el factor más importante en la evacuación cíclica de bilis hacia el duodeno, al conservarse el patrón cíclico en los pacientes colecistectomizados; pero el dilema surge al analizar si este suceso cíclico resulta de una secreción cíclica de bilis por

parte del hígado o de la actividad motora del esfínter de Oddi (70). Las observaciones más recientes indican que la motilidad del esfínter de Oddi se conserva sin alteraciones tras la colecistectomía, salvo para estímulos hormonales exógenos o endógenos, por lo que mantendría los cambios cíclicos en su presión, evacuándose la bilis de forma cíclica (26). Sin embargo, para otros autores que habían estudiado previamente el fenómeno de la secreción cíclica de la bilis, el esfínter de Oddi no jugaría un papel importante en el mismo, puesto que la secreción biliar máxima precedía al frente de actividad, mientras que la de amilasa y bicarbonato era posterior a la aparición de aquél (9). Es posible que la absorción de ács. biliares en el ileon terminal aumente con la llegada del frente de actividad a este nivel, que coincide con el período anterior al frente de actividad del siguiente ciclo en el duodeno. El aumento de la absorción de ács. biliares en ileon terminal aceleraría la secreción de ács. biliares por el hígado (73).

Tras la colecistectomía parece que se produce un aumento de la concentración de ács. biliares en la bilis hepática en ayunas (7) y la secreción hepática de los mismos está aumentada, aunque se correlaciona con el IDMC (5, 9). Cuando se suprime el reservorio vesicular, la bilis fluye al duodeno de forma más o menos continua, aunque con aumentos de flujo que coinciden con la fase II tardía del IDMC, aumentando en ese momento la tendencia al DGR, al aumentar la disponibilidad de bilis en el duodeno (6).

3. INFLUENCIA DE LA COLECISTECTOMIA SOBRE LA ACTIVIDAD MOTORA COORDINADA ANTRODUODENAL

La pérdida del reservorio vesicular produce un flujo más o menos continuo de bilis hacia el duodeno, capaz de refluir

en cualquier momento hacia el estómago, pero fundamentalmente durante la fase II tardía del IDMC. Sin embargo, la sólo presencia de bilis en el duodeno no puede explicar por sí misma el DGR que se produce tras la colecistectomía.

Muchos autores han citado, como posible mecanismo responsable del DGR en los pacientes colecistectomizados, la alteración de la actividad motora antroduodenal, en el sentido de una incoordinación motora entre el antro y el duodeno (4, 5, 6, 13, 15, 16, 18, 23). Según LORUSSO y cols. (23), tras la colecistectomía, los cambios cualitativos en la bilis parecen desempeñar un papel importante en la aparición de DGR, al ocasionar una disquinesia duodenal. TESTONI y cols. (4), en un estudio sobre las alteraciones del IDMC en sujetos con DGR concluyeron que tales alteraciones constituían la causa y no la consecuencia del mismo. Según estos autores, una fase II anormalmente prolongada podría inducir un aumento de la cantidad y frecuencia del DGR; y, por otra parte, un retraso o ausencia de la aparición de la fase III a nivel antral anularía la capacidad de aclaramiento del estómago distal del contenido duodenal refluido.

MIRANDA y cols. (21) observaron en pacientes con DGR, que en un 30% de los casos la fase III se encontraba ausente en todos los niveles del registro, y que en un 60% de los casos se iniciaba en el duodeno proximal o más distalmente, no apareciendo a nivel antral. Además, observaron una hipomotilidad antral durante la fase II tardía, coincidiendo con el aumento del DGR.

Sin embargo, no ha sido hasta un estudio reciente de PERDIKIS y cols. (227), mediante manometría ambulatoria durante 24 horas, cuando se han podido objetivar cambios en la actividad motora antroduodenal subsecuentes a la

colecistectomía. El estudio de estos autores recogió la frecuencia rítmica de la fase III del IDMC (en ciclos/min) a nivel del antro, duodeno proximal y duodeno distal; así como la velocidad de migración de la fase III desde el antro al duodeno proximal y desde éste al duodeno distal. Se encontró que la frecuencia rítmica de la fase III a nivel antral y la velocidad de migración duodenal estaban significativamente alteradas en los pacientes colecistectomizados con respecto a sujetos control. La conclusión fué que un enlentecimiento en la migración duodenal de la fase III y una disminución de la actividad antral pueden contribuir a la existencia de un DGR aumentado en frecuencia y/o cantidad en los pacientes colecistectomizados.

4. EFECTO DE LA COLECISTECTOMIA SOBRE LA LIBERACION DE PEPTIDOS GASTROINTESTINALES REGULADORES DE LA FUNCION MOTORA Y SECRETORA DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

En los últimos años se han comunicado algunas observaciones sobre el comportamiento de determinados péptidos intestinales en ciertas alteraciones de la motilidad gastrointestinal (325, 326, 327), y tras determinados procedimientos quirúrgicos que ocasionaban este tipo de trastornos motores (328, 329, 330, 331). Pero hasta el momento actual no ha habido comunicación alguna sobre el comportamiento de estos péptidos tras la colecistectomía. Tan sólo se ha comunicado alguna referencia indirecta como la de WILSON y cols. (24). Estos autores afirman que los paciente4s con colelitiasis y vesícula no funcionante o colecistectomizados deben ser considerados como los pacientes con DGR primario que ellos analizaron dentro de uno de sus grupos de estudio. Desde este punto de vista, consideraron que el flujo continuo de bilis que ocasionaba la pérdida de la función de reservorio vesicular podía contribuir al

aumento del DGR en los pacientes colecistectomizados, pero el mecanismo fisiopatológico del mismo no quedaría totalmente explicado. Una motilidad antroduodenal anormal, la incompetencia del esfínter pilórico o cambios en el tránsito intestinal podrían estar relacionados con la aparición del DGR primario durante el período interdigestivo. En este sentido, como la actividad motora gastrointestinal está regulada en última instancia por hormonas y neuropéptidos gastrointestinales en conjunción con el sistema nervioso intrínseco (25), la alteración en la coordinación de la actividad motora antroduodenal durante el período interdigestivo en sujetos con DGR primario, podría implicar a alguno de estos péptidos gastrointestinales.

En el estudio de WILSON y cols. (24), en los pacientes con DGR primario se encontraron niveles plasmáticos en ayunas elevados de neurotensina e insulina. Los niveles de gastrina, CCK, secretina, motilina, PYY, PP y glucagón fueron similares en los sujetos con DGR primario y en los sujetos control. Se observaron también respuestas anormales en los niveles plasmáticos de CCK, secretina, neurotensina y PYY en el estado postprandial en los pacientes con DGR primario con respecto a los sujetos control. La intervención de derivación biliar para corrección denominada procedimiento del "interruptor duodenal" o duodenoyeyunostomía suprapapilar término-terminal (275), se asoció con una normalización de los niveles de CCK, secretina, neurotensina y PYY; presumiblemente en respuesta a la reducción de los estímulos intraluminales tras la intervención. Este procedimiento quirúrgico, que implica transección del duodeno suprapapilar, dejando 5-7 cm. del duodeno proximal en continuidad con el píloro intacto y excluyendo al duodeno distal y al yeyuno proximal en una Y de ROUX, impide una prolongada exposición al quimo y a la secreción gástrica, por lo que la liberación

de CCK y secretina desde estos segmentos disminuiría.

Estos cambios adaptativos de los péptidos reguladores gastrointestinales pueden estar relacionados con una actividad motora antroduodenal desordenada, lo que sugiere que el DGR primario es un trastorno específico de la motilidad del intestino superior. WILSON y cols. (24) concluyeron sugiriendo que la determinación de hormonas gastrointestinales podría llegar a ser un método útil en el diagnóstico del DGR primario.

5. INFLUENCIA DE LA COLECISTECTOMIA SOBRE LA VELOCIDAD DE TRANSITO INTESTINAL

PENAGINI y cols. (332) estudiaron el tránsito intestinal (tránsito boca-ciego) antes y después de la colecistectomía en pacientes con colelitiasis, mediante la administración de una comida líquida que contenía lactulosa marcada, determinando posteriormente la cantidad de hidrógeno en el aire espirado. El tiempo de tránsito boca-ciego (MCTT) se definió como un aumento de la concentración de hidrógeno en el aire espirado de, al menos, 3 ppm por encima de la línea basal, que continuaba aumentado durante, al menos, tres muestras de 10 min. sucesivos. Encontraron que el MCTT se alargó significativamente tras la intervención y afirmaron que el MCTT retardado fué probablemente debido a un tránsito enlentecido del intestino delgado, ya que el llenado colónico tras una comida es independiente del vaciamiento gástrico.

Los ács. biliares, según PENAGINI y cols. (332), tienen algún tipo de acción sobre la motilidad del intestino

delgado, bien por estímulo directo (333) o a través de su efecto sobre la digestión y absorción de las grasas (334). El tránsito intestinal retardado podría deberse a una disminución del contenido duodenal en la concentración de ács. biliares en los pacientes colecistectomizados durante el período postprandial, que podría dar lugar a una más lenta absorción y una más temprana llegada al ileon de grasa parcialmente digerida, reconocida como un potente estímulo inhibitorio de la motilidad y el tránsito del tramo intestinal superior, por activación del denominado freno ileal (334). En este sentido, los cambios en el tránsito intestinal serían debidos a un efecto directo del diferente tamaño y/o composición de la reserva de ács. biliares tras la colecistectomía (40), o bien a un cambio en el comportamiento de algún péptido gastrointestinal consecutivo a la extirpación de la vesícula biliar.

La proporción de ác. desoxicólico, aumentada en la reserva total de ács. biliares de los pacientes colecistectomizados, estaría a favor de aumento del tiempo de tránsito intestinal. El tránsito prolongado en el intestino delgado y el intestino grueso permite mayor tiempo para la transformación del ác. cólico en ác. desoxicólico, así como para la absorción de éste último, que es bastante lenta (56, 58).

6. COLECISTECTOMIA Y ALTERACIONES MOTORAS DEL TRACTO BILIAR

Durante muchos años ha existido una controversia sobre los efectos de la extirpación de la vesícula biliar en el tracto biliar (148, 335, 336). Algunos autores informaron que en el perro se producía una dilatación de la VBC tras la colecistectomía, doblando o incluso triplicando su diámetro a los quince días de la intervención (337). Este suceso no pudo constatararse, sin embargo, en humanos (338) y se especuló

con que la diferencia de comportamiento entre ambas especies podía tener una base anatómica. En el ser humano el curso intramural del conducto biliar común es corto y libre de compresión por parte del duodeno, por lo que cualquier aumento de la presión intraductal podría fácilmente sobrepasar la resistencia del esfínter de Oddi, lo que evitaría la dilatación del árbol biliar extrahepático. Sin embargo, en el perro, la porción intramural del conducto biliar común es más larga y se encuentra rodeada por una doble capa de músculo liso en la pared duodenal, por lo que la descarga de bilis podría ser más dependiente de la actividad duodenal. Tras la colecistectomía se requeriría un mayor aumento de la presión intraductal para sobrepasar la compresión de la musculatura duodenal; y como resultado de esta presión intraductal mantenida, el conducto biliar se dilataría (339).

Estudios manométricos recientes en pacientes colecistectomizados, han confirmado la presencia de una actividad motora mantenida en estos pacientes a nivel del esfínter de Oddi, permaneciendo inalteradas tanto la presión basal como las contracciones fásicas de la fase III (340, 341, 342). En un estudio reciente sobre la posible disfunción del esfínter de Oddi en algunos pacientes colecistectomizados, TOOULI y cols. (340) observaron algunas anomalías manométricas: 1) exceso de contracciones retrógradas a nivel del esfínter; 2) elevada frecuencia de contracciones fásicas; 3) elevación de la presión basal y 4) respuesta paradójica del esfínter a la administración de CCK-OP. Los autores especularon con la posibilidad de que la respuesta anormal a la CCK podría ser debida a un desbalance entre los efectos inhibidores y excitadores sobre el esfínter de Oddi.

TANAKA y cols. (343), utilizando un microtransductor colocado en el conducto biliar común para medir presiones, antes y después de la colecistectomía, observaron una serie de cambios que les llevó a sugerir: 1) que la vesícula biliar actúa como reservorio, amortiguando los aumentos de presión de la VBC, y 2) que tras la colecistectomía, contracciones insignificantes del esfínter de Oddi, podían conducir a notables elevaciones de la presión en la VBC.

MULLER y cols. (344), en estudios experimentales realizados en perrillos de las praderas, demostraron la presencia de un reflejo colecisto-esfintérico influenciado por el grado de llenado vesicular: cuando la vesícula se llenaba y se distendía, aumentaba la actividad fásica en el esfínter de Oddi y el flujo de bilis a su través; y cuando la vesícula se encontraba vacía, la motilidad del esfínter de Oddi disminuía. Estas observaciones fueron confirmadas recientemente en felinos por THUNE y cols. (345), que asimismo demostraron que tal reflejo regulador de la función del esfínter de Oddi era mediado por nervios que corrían a lo largo del conducto biliar común.

GRACE y cols. (26), en un estudio experimental realizado en perrillos de las praderas, observaron que, tras la colecistectomía, la motilidad del esfínter de Oddi permanecía inalterada, pero la respuesta a la CCK endógena y la CCK-OP exógena se embotaba. Los autores sugirieron que la colecistectomía alteraba las vías nerviosas que median la respuesta normal del esfínter de Oddi a la estimulación hormonal endógena y exógena, lo que podría contribuir al desarrollo de disquinesia biliar en algunos pacientes después de la intervención. La alteración del reflejo podría ser mediada, quizás, por el ganglio celíaco, ya que la vagotomía o la sección del colédoco no inhibían dicho reflejo, en tanto

que sí lo inhibía la ganglionectomía celiaca (27, 114).

7. COLECISTECTOMIA Y REFLUJO DUODENOGASTRICO. SINDROME POSTCOLECISTECTOMIA

Aunque la mayoría de las colecistectomías representan un éxito, por el alivio de los síntomas conseguido tras la intervención, con el tiempo los síntomas reaparecen o se desarrollan nuevas molestias dispépticas, denominadas en conjunto síndrome postcolecistectomía (33, 34, 35, 36, 306), hasta en un 10-30% de estos pacientes (6, 33, 34, 306). En una gran parte de los casos se identifica una causa que explica estos síntomas postoperatorios (cálculos biliares residuales, pancreatitis, ulcus péptico o colon irritable), pero en algunos no se identificará una causa obvia que justifique las molestias. En estos casos la presencia de DGR aumentado en frecuencia y/o cantidad (5, 18, 292, 298, 306), bien por sí mismo o a través de la producción de una gastritis por reflujo alcalino, podría ser un factor responsable de los síntomas dispépticos que constituyen el síndrome postcolecistectomía (34).

Tras la colecistectomía, aunque el DGR puede ocurrir con frecuencia y en mayor cantidad que antes de la intervención, la gastritis biliar postcolecistectomía parece que ocurre casi inmediatamente (incluso a las 6 semanas) tras la intervención, a diferencia de la gastritis postcirugía gástrica (17, 20).

Algunos estudios han puesto de manifiesto que la gastritis por reflujo biliar se encuentra con bastante frecuencia en pacientes colecistectomizados (15, 29), y que el DGR era mucho mayor de lo esperado en los sujetos asintomáticos tras la intervención (17, 290). Aunque la cantidad y frecuencia

del reflujo biliar parece un factor importante en la producción de síntomas dispépticos, no parece correlacionarse con los cambios histológicos tras la intervención (23).

En diversos estudios se ha observado un DGR que oscilaba entre el 80-100% de los pacientes que presentaban síntomas postcolecistectomía (20, 346). STAHLBERG y cols. (306) evidenciaron un DGR significativamente mayor en sujetos con síndrome postcolecistectomía que en un grupo de sujetos control, pero no existió una diferencia significativa entre aquéllos pacientes sintomáticos y los colecistectomizados recientes asintomáticos, lo que sugería que el DGR biliar aumentado sería un fenómeno común en el estado postcolecistectomía. Pero del DGR aumentado en frecuencia y/o cantidad, en interacción con otros factores (duración del contacto del jugo duodenal refluído y composición del mismo en ács. biliares y enzimas pancreáticos), podría ocasionar una gastritis por reflujo alcalino biliopancreático, que ha sido propuesta como causa del síndrome postcolecistectomía (13, 15, 16, 20, 23, 31, 32, 306). Por otra parte, el DGR podría producir síntomas dispépticos a través de la inhibición de la actividad de la pepsina por los ács. biliares refluídos, sin necesidad de un daño directo sobre la mucosa gástrica (307). La diferente calidad de la bilis tras la colecistectomía podría favorecer una disquinesia duodenal causante de los síntomas dispépticos (23).

EYRE-BROOK y cols. (37) observaron que no existió correlación entre el grado de DGR biliopancreático y la frecuencia e intensidad de los síntomas dispépticos; tampoco existió correlación entre el grado del DGR y la presencia de gastritis o el grado de lesión histológica. MÜLLER-LISSNER y cols. (1.987) (298) también observaron un aumento en la tasa de DGR en los pacientes colecistectomizados, pero los

pacientes con síntomas dispépticos mostraban una tasa de DGR similar a la de los pacientes asintomáticos. En el estudio de BROWN y cols. (18), los pacientes con molestias dispépticas postcolecistectomía mostraban un aumento importante de la tasa de DGR, pero no encontraron una diferencia significativa en la cantidad y frecuencia del DGR entre los pacientes sintomáticos y asintomáticos. NANO y cols. (304) afirman que la colecistectomía causa aumento del DGR, pero que la mayoría de los pacientes serían asintomáticos, criterio compartido por CHENG y cols. en su estudio (297). Sin embargo, TSYPLIAEV y cols. (303) detectaron en los pacientes con síndrome postcolecistectomía un DGR más frecuente y en mayor cantidad que en los pacientes colecistectomizados sin síntomas y en los sujetos control. LUJAN y cols. (6) observaron que la tasa de DGR en ayunas era muy superior en los pacientes colecistectomizados, sobre todo en los pacientes con molestias dispépticas, al igual que otros autores (5, 13, 18, 37); y afirmaron que el DGR aumentado podría ser el responsable de los síntomas dispépticos que constituyen el síndrome postcolecistectomía, bien directamente o bien a través de la producción de una gastritis por reflujo alcalino.

SILEN y cols. (284) opinan que cambios en la cantidad y calidad de las sales biliares pueden influir en la frecuencia y cantidad del DGR, así como en la lesión de la mucosa gástrica. En este sentido, las sales biliares no conjugadas producirían un efecto más perjudicial. Para BUXBAUM y cols. (16), la concentración, el tipo de ács. biliares refluídos (primarios o secundarios, conjugados o no) y el pH intragástrico se relacionan con la lesión mucosa gástrica; y, además, las sales biliares no conjugadas presentarían un mayor efecto inhibitor y citolítico sobre las céls. oxínticas y principales que las sales biliares conjugadas.

Los agentes considerados como responsables de la gastritis por reflujo alcalino son los ács. biliares, y la concentración de éstos en la bilis segregada por el hígado en ayunas aumenta tras la colecistectomía (7), así como su concentración en el jugo gástrico. Tras la colecistectomía el DGR podría ser más perjudicial, al alterarse la composición de la bilis refluída, que se devolvería más nociva para la mucosa gástrica (22, 272, 347).

LORUSSO y cols. (23), tras un estudio en pacientes antes y 6 meses después de la colecistectomía concluyeron que la lesión de la mucosa gástrica no parecía correlacionarse con la concentración de ács. biliares en el jugo gástrico, aunque sí parecía existir correlación entre la duración del contacto de los ács. biliares con la mucosa y la severidad de la lesión. Por otra parte, cada tipo de ác. biliar presentaría un efecto distinto dependiente del pH intragástrico: los ács. tauroconjugados serían activos a pH ácido o neutro (281, 282); los ács. glicoconjugados sólo serían activos a pH ácido (348) y los ács. biliares no conjugados sólo a pH >7 (281). Según LORUSSO y cols. (23), los estudios fraccionados de los diferentes ács. biliares podrían precisar la correlación con los pacientes sintomáticos y con el grado histológico de la lesión mucosa gástrica. Además, la presencia de otros componentes del jugo duodenal (lisolecitina) en cantidad elevada y tiempo de contacto prolongado podrían explicar la lesión de la barrera mucosa gástrica. En un estudio posterior, LORUSSO y cols. (280) observaron un DGR aumentado de cada ác. biliar por separado, con un mayor aumento de los glicoconjugados en comparación con los tauroconjugados, produciéndose una disminución de las céls. parietales y un ligero aumento de las principales productoras de gastrina con respecto a los valores preoperatorios.

STAHLBERG y cols. (306) afirmaron que el aumento de la concentración de ács. biliares en el jugo gástrico en interacción con otros factores (duración del contacto, tipo de ács. biliares refluídos, presencia de otros componentes del jugo duodenal lesivos para la mucosa gástrica) podrían ocasionar una gastritis por reflujo alcalino. EYRE-BROOK y cols. (37) no encontraron correlación entre la presencia de gastritis por reflujo alcalino endoscópica y el grado de DGR de ács. biliares o fosfolipasa A2. La combinación de ács. biliares y lisolecitina parece resultar muy nociva para la mucosa gástrica. Si se produce DGR combinado biliar y pancreático, la lecitina biliar es transformada por la fosfolipasa A2 en lisolecitina. Tomando la actividad fosfolipasa A2 en el jugo gástrico como un indicador del reflujo pancreático, EYRE-BROOK y cols. (37) observaron que la actividad fosfolipasa A2 tan sólo se encontraba ligeramente elevada tras la colecistectomía. El perfil de los ács. biliares se altera tras la colecistectomía (7) y los distintos ács. biliares presentan distinta capacidad para lesionar la mucosa gástrica (284, 285). Por ello, la diferente composición de la bilis refluída podría afectar o no a la mucosa gástrica (281). KELLOSALO y cols. (294) observaron que la concentración intragástrica de ács. biliares resultó significativamente mayor en los pacientes colecistectomizados con respecto a los valores previos a la intervención y a los de un grupo de sujetos control, pero las concentraciones de lisolecitina fueron bajas y no hubo diferencias entre los tres grupos.

WARSHAW y cols. (20) encontraron gastritis endoscópica en todos sus pacientes sometidos a estudio tras la colecistectomía. La gastritis se localizaba fundamentalmente a nivel del antro y la biopsia reveló que se trataba de una gastritis crónica superficial en el 80% de los pacientes,

atrofia de la mucosa gástrica en el 10% y metaplasia intestinal en el 10% restante.

Según KALIMA y cols. (15), tras la colecistectomía se produciría una irritación permanente de la mucosa por un reflujo biliar más frecuente y en mayor cantidad, que daría lugar a cambios endoscópicos e histológicos conocidos como gastritis por reflujo biliar. Esta gastritis por reflujo biliar podría ser causa de muchos casos de síndrome postcolecistectomía. BUXBAUM y cols. (16) corroboraron esta afirmación tras su estudio endoscópico e histopatológico en sujetos colecistectomizados con síntomas dispépticos.

BROUGH y cols. (13, 17) observaron que los pacientes con síntomas persistentes tras la colecistectomía (dolor epigástrico, plenitud postprandial, pirosis y vómitos biliosos) mostraban una mayor cantidad y frecuencia de DGR, y sugirieron que este DGR patológico podría ser un factor etiológico responsable de los síntomas en algunos pacientes con síndrome postcolecistectomía, a través de la producción de una gastritis por reflujo alcalino. En el mismo sentido se pronunciaron SVENSSON y cols (5).

LORUSSO y cols. (23) tras determinar el reflujo biliar en ayunas (FBR), observaron que aumentó casi 25 veces a los 6 meses de la colecistectomía en todos los pacientes sometidos a estudio. Se produjo una gastritis macro y/o microscópica de grado variable en el 75% de los pacientes tras la intervención, que afectaba al antro en la mayoría de los casos y al cuerpo en casi un 50% de ellos. Concluyeron que la lesión de la mucosa gástrica no se correlacionaba con la concentración de ács. biliares en el jugo gástrico. En estudios posteriores (280, 299, 300), observaron que tras la colecistectomía se producía gastritis crónica atrófica del

antro en el 50% de los casos y gastritis superficial del cuerpo en el 40%, pero no existía correlación con el FBR.

STAHLBERG y cols. (306) encontraron un DGR endoscópico en el 100% de los pacientes con síndrome postcolecistectomía, en el 83% de los colecistectomizados asintomáticos y en el 12% de los sujetos control. Las concentraciones de ács. biliares y lisolecitina en el jugo gástrico resultaron elevadas en los pacientes con síndrome postcolecistectomía, intermedios en los colecistectomizados asintomáticos y bajos en los sujetos control. Los resultados del estudio histopatológico pusieron de manifiesto que la frecuencia y la severidad de la gastritis eran mucho mayores en los pacientes con síndrome postcolecistectomía, y aparecía atrofia de la mucosa gástrica o metaplasia en el 50% de los casos. Por ello, concluyeron que la gastritis por reflujo bilio-pancreático podría ser responsable de muchos casos del denominado síndrome postcolecistectomía.

EYRE-BROOK y cols. (37) no encontraron correlación entre el grado de DGR bilio-pancreático y la frecuencia e intensidad de los síntomas dispépticos, ni entre aquél y la frecuencia y severidad de la gastritis.

BROWN y cols. (18) observaron que los episodios de alcalinidad del pH intragástrico en los pacientes colecistectomizados fueron más frecuentes y/o prolongados durante el período de registro de 24 horas. Este cambio resultaba más notorio en los pacientes sintomáticos y, aunque no se correlacionaba con la severidad de los síntomas, podría explicar la presencia de síntomas postcolecistectomía.

KELLOSALO y cols. (294) concluyeron que hubo correlación entre el grado de DGR y la gastritis macroscópica observada

por endoscopia tras la colecistectomía, pero que no hubo correlación entre el grado de DGR y el grado de gastritis histológica.

SCALON y cols. (301) observaron que la concentración de ács. biliares en el jugo gástrico se encontraba aumentada en todos los pacientes estudiados tras la colecistectomía, pero no encontraron correlación entre el grado de DGR y la presencia de síntomas dispépticos (náuseas, vómitos biliares, sensación de plenitud, pirosis y dolor epigástrico), ni entre el grado de DGR y el grado de severidad histológica de la gastritis.

En los pacientes con gastritis por reflujo alcalino postcolecistectomía que presentan síntomas severos no controlables con tratamiento médico, se han logrado buenos resultados en el alivio de los síntomas mediante cirugía derivativa, bien una gastroyeyunostomía en Y de ROUX (20, 273, 274) o una duodenoyeyunostomía suprapapilar (275).

OBJETIVOS

1. Determinar si se produce un reflujo duodenogástrico de bilis en el período interdigestivo, tras la extirpación de una vesícula funcionante, en una fase postoperatoria tan precoz como a las seis semanas de la intervención.

2. Determinar la cantidad y la frecuencia del reflujo de ács. biliares al estómago, y la tasa de incremento con respecto a los valores preoperatorios, en el período interdigestivo.

3. Investigar la posible relación del reflujo duodenogástrico con las fases del complejo motor interdigestivo.

4. Objetivar la presencia de alguna anomalía en la secuencia normal del complejo motor interdigestivo tras la intervención, que pudiera explicar una alteración en la coordinación motora antroduodenal, responsable de la aparición de un reflujo duodenogástrico aumentado en cantidad y/o frecuencia.

5. Investigar si se produce algún cambio postoperatorio en la concentración plasmática de determinadas hormonas gastrointestinales, en relación con las fases del complejo motor interdigestivo, que se pudiera correlacionar con la posible presencia de alteraciones motoras antroduodenales.

MATERIAL Y METODOS

I. MODELO EXPERIMENTAL

Los experimentos se realizaron en perros, previa aprobación de los protocolos por parte de la Jefatura de Estudios y de la Jefatura del Departamento de Cirugía Experimental del Hospital Militar Universitario "GOMEZ ULLA" de Madrid.

La muestra sometida a estudio estuvo constituida por 32 perros cruzados con un peso comprendido entre 15 y 20 Kg.

Tras un período de ayuno nocturno de 12 h., cada uno de los animales fue sometido a intervención quirúrgica. Bajo anestesia general, se practicó una laparotomía media supraumbilical. Expuesta la zona antroduodenal, se practicó una pequeña incisión de 1 cm., a nivel de la serosa del antro, a 5 cm. del esfínter pilórico, para colocar un catéter de Fogarty de uso vascular del nº 5 (Baxter Healthcare Corporation, U.S.A.). Se comprobó la correcta insuflación del balón terminal de la punta del catéter y se cerró la incisión serosa mediante una sutura en bolsa de tabaco con seda de 3/0, quedando enterrada la punta del catéter en situación subserosa. Posteriormente se tunelizó el catéter en un trayecto de unos 5 cms. mediante una sutura sero-serosa continua, por encima del mismo, con seda de 3/0, según procedimiento de Witzel. Mediante el mismo procedimiento se colocó otro catéter de las mismas características en el duodeno, a 10 cms. del esfínter pilórico (Fig. 1).

Terminada la colocación de los catéteres de registro, se realizó una gastrostomía en la cara anterior gástrica, en la unión del cuerpo con el antro. Se colocó una sonda nasogástrica pediátrica del nº 10 (Médico Plast, 6688

Illigen, Germany) en el interior de la luz gástrica, dejando su extremo distal a nivel del antro, a unos 3 cms. del esfínter pilórico, y fijándola a la apertura gástrica mediante una bolsa de tabaco con seda de 3/0. La serosa gástrica se fijó al peritoneo parietal mediante Vicryl de 3/0, abocándose la apertura gástrica al exterior en forma de gastrostomía. La sonda se fijó a la piel mediante seda de 3/0.

A las dos semanas de esta intervención, los animales fueron sometidos a estudio, retirándose posteriormente los catéteres para registro de presión, pero conservando la gastrostomía.

Dos semanas después de este primer estudio, se procedió a una nueva intervención quirúrgica, tras 12 h. de ayuno nocturno. Aprovechándose la cicatriz de la laparotomía media previa, que se resecó, se abrió de nuevo la cavidad abdominal y se practicó una colecistectomía de fondo a cuello previa identificación y ligadura de conducto y arteria císticos. Tras la colecistectomía, se procedió a la colocación de catéteres de Fogarty mediante el mismo procedimiento y en la misma localización que en el estudio previo. Los catéteres se tunelizaron por el flanco derecho, a través del tejido celular subcutáneo, exteriorizándolos a nivel de la región dorsal, para evitar que el animal pudiera sacarlos de su posición (Fig. 2). Se realizó una profilaxis antibiótica con cefazolina, a razón de 100 mg/Kg/día por vía IV repartidos en 4 dosis: una dosis preoperatoria 1 h. antes de la intervención y tres dosis postoperatorias repartidas en períodos de 8 h.

II. METODOLOGIA

El primer estudio se realizó a las dos semanas de la primera intervención. Tras un período de ayuno nocturno de 12 h., el animal fue introducido en un cajón diseñado de tal forma que pudiera sacar la cabeza y una de las patas delanteras. Por otro orificio en el lateral derecho del cajón se exteriorizaron los catéteres de registro y la sonda de gastrostomía por extracción del jugo gástrico (Fig. 3).

Los catéteres se conectaron mediante una alargadera a transductores de presión Stathan P23 AA, incluidos en un sistema de preamplificación y de registro Honeywell (General Electric Medical Systems Division, Wisconsin, U.S.A.), con dos canales de registro.

A través de la sonda de gastrostomía se obtuvieron muestras de jugo gástrico mediante aspiración con jeringa, a intervalos predeterminados.

En la pata delantera exteriorizada del animal se canalizó una vena mediante una palomilla para extracción de muestras de sangre a intervalos predeterminados.

Los estudios tras la colecistectomía se realizaron a las 6 semanas de la intervención y el procedimiento fué idéntico al expuesto anteriormente para los estudios preoperatorios.

1. Registro del Complejo Motor Interdigestivo

Cada uno de los catéteres de Fogarty se llenó con suero fisiológico hasta expandir el balón terminal. Previamente, durante su instalación, se había comprobado inflado de los balones para descartar pérdidas. Una vez llenado cada balón

con la cantidad de suero necesaria, se pinzaron los catéteres antes de ser conectados a las alargaderas del sistema de preamplificación y registro, para evitar la pérdida del suero salino instilado, despinzándose una vez realizada la conexión.

El sistema se calibró para registrar presiones entre 10 y 100 cms. de H₂O. Cada contracción del músculo liso gástrico o duodenal comprimiría el balón terminal mediante una presión, que se transmitiría a la columna de líquido en forma de onda de presión detectada por el respectivo transductor, que la transformaría en una señal eléctrica, registrada en el papel por el polígrafo.

El estudio dió comienzo cuando se apreció el inicio de la fase III a nivel duodenal y concluyó al observarse la aparición de una fase I, transcurrido un complejo motor interdigestivo completo.

Se determinaron los siguientes parámetros:

* Duración del complejo motor interdigestivo (IDMC): Período de tiempo comprendido entre dos fases I consecutivas a nivel duodenal.

* Duración de cada una de las fases del IDMC y porcentaje de tiempo que representaron de la duración total de IDMC.

Las fases del IDMC se definieron por los cambios fásicos de presión registradas menométricamente en el duodeno:

.- Fase I: Ausencia de actividad motora (línea basal a una presión más o menos constante, siempre por debajo de 10

cms. de H₂O).

.- Fase II: Aparición de ondas de presión espontáneas e irregulares, de amplitud < 25 cms. de H₂O.

.- Fase III: Aparición de contracciones regulares y agrupadas, manifestadas por ondas de amplitud >/ 25 cms. de H₂O, y a una frecuencia de 5 ondas/min. a nivel del antro y de 12-18 ondas/min. a nivel del duodeno.

.- Fase IV: Retorno a una actividad irregular, entre el final de la fase III y el comienzo de la fase I de quiescencia motora.

Para evitar la superposición de las excursiones respiratorias se calibró el sistema de registro entre 10 y 100 cms. de H₂O, lo que desechaba las ondas de amplitud < 10 cms. de H₂O.

* Lugar de comienzo de la fase III ó MMC: Se registró el lugar de aparición de al fase III, y según comenzase en antro (1), duodeno y posteriormente antro (2), o sólo aparición en duodeno (3), se le otorgó un valor numérico.

2. Determinación de ácidos biliares en el jugo gástrico

A través de la sonda nasogástrica colocada a nivel de la gastrostomía se aspiró mediante jeringa, obteniéndose muestras de 10 ml cada 10 min. en las fases I y II, y cada 3 min. en las fases III y IV.

Se tomó como tiempo 0 el comienzo de la fase I duodenal y la prueba continuó hasta el comienzo de la siguiente fase I.

Las muestras se adscribieron a cada una de las fases según fueron apareciendo éstas. Una vez recolectadas, se conservaron a -20°C .

Para la determinación de ács. biliares, las muestras de jugo gástrico se centrifugaron a 2.000 r.p.m. durante 10 minutos. La concentración de ács. biliares en el jugo gástrico se determinó mediante un procedimiento de espectrofotometría (Sigma diagnostic bile acid test) para determinación de la concentración de ács. biliares en plasma. Por este motivo, fue necesario tamponar las muestras a $\text{pH}=7$, mediante un tampón fosfato $\text{pH } 7$ o un tampón PBS $\text{pH } 7$, para neutralizar el pH ácido del jugo gástrico, y conseguir que tuvieran lugar las reacciones químicas esperadas.

La concentración media de los ács. biliares en el jugo gástrico en cada fase del complejo motor interdigestivo resultó de la suma de las concentraciones de todas las muestras obtenidas en cada fase dividido entre el n° de muestras en cada fase.

El reflujo duodenogástrico (DGR) se evaluó en frecuencia y en cantidad. La frecuencia se consideró como el n° de muestras positivas para una concentración $>/$ de ács. biliares. La cantidad de reflujo duodenogástrico o reflujo duodenogástrico medio en ayunas para cada fase, fue el resultado de multiplicar la concentración media de ács. biliares en cada fase por la duración de la misma en minutos y dividido entre 60 min.

3. Determinación de péptidos gastrointestinales en plasma

Las muestras de sangre (5 ml) se tomaron con la misma periodicidad que las de jugo gástrico en las distintas fases del complejo motor interdigestivo, adscribiéndose a las mismas según su aparición, y comenzando en el mismo tiempo 0.

Una vez recolectadas, las muestras se heparinizaron y se conservaron a -20° C. Todas las determinaciones se realizaron mediante radioinmunoensayo (RIA). Las determinaciones de Secretina, CCK y Motilina se realizaron utilizando Kits de RIA (Peninsula Laboratories Inc., Belmont, California, U.S.A.) con antisuero de conejo específico para cada péptido, con unos límites de sensibilidad entre 1-128 pg/ml. La gastrina se determinó utilizando un Kit distinto (Cis Bio International, Gif-Sur-Yvette Cedex, France), con antisuero específico de conejo, con unos límites de sensibilidad entre 1-200 pg/ml.

III. ANALISIS ESTADISTICO

Los valores individuales de cada una de las determinaciones para cada fase del IDMC y en cada período (BASAL-PREOPERATORIO; 6S-POSTOPERATORIO), así como los valores medios para cada perro, se ordenaron y tabularon. Se obtuvo después la media y la desviación standar en cada fase del IDMC de cada período, así como de los valores medios obtenidos para cada perro.

Se aplicó la distribución t de Student para las comparaciones estadísticas. Se valoraron los niveles de significación con $p < 0,05$.

Las correlaciones entre las distintas variables, para

valorar su posible dependencia aleatoria, se estudiaron mediante el cálculo del coeficiente de correlación lineal r de Pearson. Se consideró que existía correlación o dependencia aleatoria fuerte cuando $-0,7 \leq r \leq 0,7$.

FIGURA 1

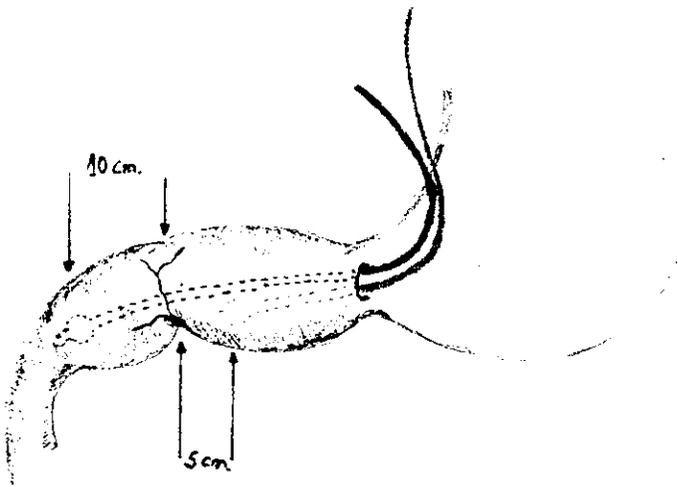
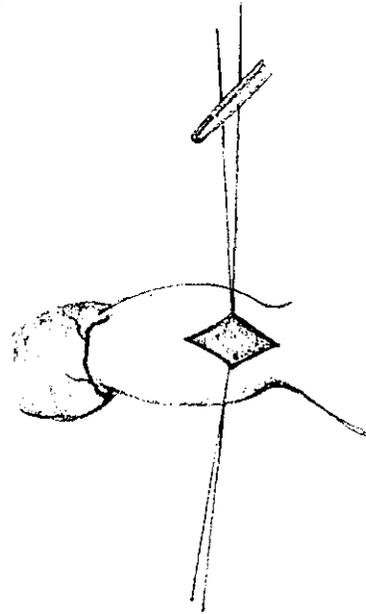
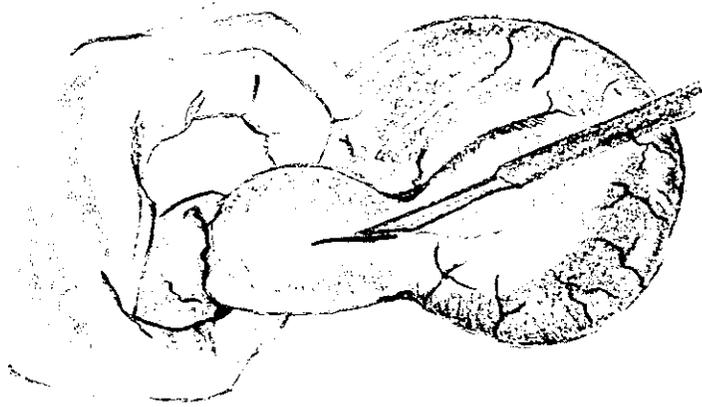


FIGURA 2

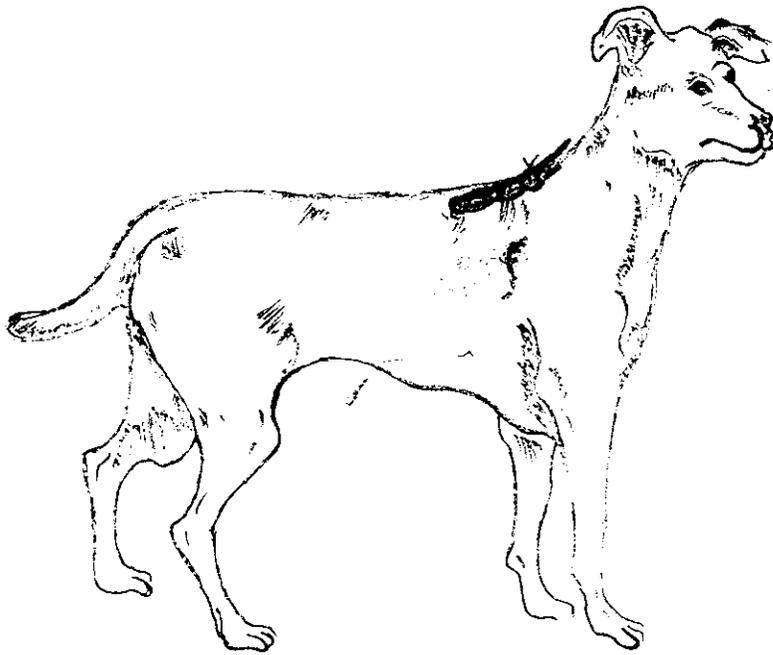
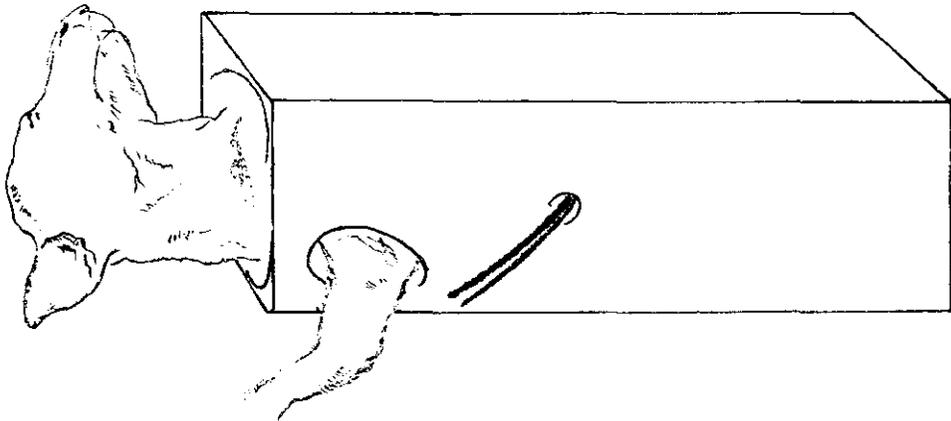


FIGURA 3



RESULTADOS

1.- Concentración de ácidos biliares en el jugo gástrico

Los resultados de estas determinaciones pueden observarse en la tabla I.

La concentración media de ácidos biliares en el jugo gástrico en el período preoperatorio fue: $\bar{X}(AB)B=67,07\pm 100,71$ $\mu\text{mol/l}$.

La concentración media de ácidos biliares en el jugo gástrico en el período postoperatorio fue: $\bar{X}(AB)P=1077,33\pm 1084,43$ $\mu\text{mol/l}$.

La diferencia en las concentraciones medias entre ambos períodos resultó muy significativa ($p<0,00001$).

Las concentraciones medias de ács. biliares en el jugo gástrico de las diferentes fases del IDMC en el período preoperatorio fueron, respectivamente: $\bar{X}I(AB)B=77,17\pm 156,64$ $\mu\text{mol/l}$; $\bar{X}II(AB)B=127,89\pm 178,79$ $\mu\text{mol/l}$; $\bar{X}III(AB)B=25,99\pm 43,01$ $\mu\text{mol/l}$ y $\bar{X}IV(AB)B=37,24\pm 41,52$ $\mu\text{mol/l}$.

Las diferencias en las concentraciones medias de ács. biliares en el jugo gástrico entre las diferentes fases del IDMC en el período preoperatorio, resultaron significativas cuando se confrontaron las fases II y III ($p<0,01$) y las fases II y IV ($p<0,01$).

Las concentraciones medias de ács. biliares en el jugo gástrico de las diferentes fases del IDMC en el período postoperatorio fueron, respectivamente: $\bar{X}I(AB)P=1228,82\pm 1190,35$ $\mu\text{mol/l}$; $\bar{X}II(AB)P=1513,66\pm 1403,35$ $\mu\text{mol/l}$; $\bar{X}III(AB)P=706,10\pm 849,89$ $\mu\text{mol/l}$ y $\bar{X}IV(AB)P=860,73\pm 1043,40$ $\mu\text{mol/l}$.

La diferencias en las concentraciones medias de ács. biliares en el jugo gástrico entre las diferentes fases del IDMC en el período postoperatorio, resultaron significativas cuando se confrontaron las fases II y III ($p < 0,01$) y las fases II y IV ($p < 0,05$).

La diferencia en la concentración media de ács. biliares en el jugo gástrico en cada una de las fases del IDMC del período preoperatorio, con respecto a la misma fase del período postoperatorio resultó muy significativa en todos los casos ($p < 0,001$).

En la figura 4 puede observarse el comportamiento de las concentraciones de los ács. biliares en el jugo gástrico en las diferentes fases del IDMC de los períodos pre y postoperatorio.

2.- Concentración de motilina en plasma

Los resultados de estas determinaciones pueden observarse en la tabla II.

La concentración media de Motilina en plasma en el período preoperatorio fue: $\bar{X}(M)B = 104,08 \pm 17,35$ pg/ml.

La concentración media de Motilina en plasma en el período postoperatorio fue: $\bar{X}(M)P = 107,20 \pm 23,13$ pg/ml.

La diferencia en las concentraciones medias entre ambos períodos no resultó significativa ($p = 0,55$).

Las concentraciones medias de Motilina en plasma en las diferentes fases del IDMC en el período preoperatorio fueron, respectivamente: $\bar{X}I(M)B = 73,91 \pm 13,16$ pg/ml;

$\bar{X}_{II}(M)B=84,50\pm 12,82$ pg/ml; $\bar{X}_{III}(M)B=165,88\pm 41,14$ pg/ml y $\bar{X}_{IV}(M)B=92,03\pm 15,00$ pg/ml.

Las diferencias en las concentraciones medias de Motilina en plasma entre las diferentes fases del IDMC en el período preoperatorio, resultaron significativas en todos los casos.

Las concentraciones medias de Motilina en plasma de las diferentes fases del IDMC en el período postoperatorio fueron, respectivamente: $\bar{X}_{I}(M)P=77,38\pm 13,11$ pg/ml; $\bar{X}_{II}(M)P=86,88\pm 14,42$ pg/ml; $\bar{X}_{III}(M)P=170,84\pm 58,38$ pg/ml y $\bar{X}_{IV}(M)P=93,72\pm 18,80$ pg/ml.

Las diferencias en las concentraciones medias de Motilina en plasma entre las diferentes fases del IDMC en el período postoperatorio, resultaron significativas en todos los casos, salvo cuando se confrontaron las fases II y IV.

La diferencia en la concentración media de Motilina en plasma en cada una de las fases del IDMC del período preoperatorio, con respecto a la misma fase del período postoperatorio no resultó significativa en ningún caso.

En la Figura 5 puede observarse el comportamiento de las concentraciones de Motilina en plasma en las diferentes fases del IDMC de los períodos pre y postoperatorio.

3.- Concentración de gastrina en plasma

Los resultados de estas determinaciones pueden observarse en la tabla III.

La concentración media de Gastrina en plasma en el período preoperatorio fue: $\bar{X}(G)B= 46,84\pm 12,82$ pg/ml.

La concentración media de Gastrina en plasma en el período postoperatorio fue: $\bar{x}(G)P=52,30\pm 26,61$ pg/ml.

La diferencia en las concentraciones medias entre ambos períodos no resultó significativa ($p=0,31$).

Las concentraciones medias de Gastrina en plasma de las diferentes fases del IDMC en el período preoperatorio fueron, respectivamente: $\bar{x}I(G)B=48,63\pm 12,28$ pg/ml; $\bar{x}II(G)B=54,53\pm 16,90$ pg/ml; $\bar{x}III(G)B=40,06\pm 12,46$ pg/ml y $\bar{x}IV(G)B=44,13\pm 13,15$ pg/ml.

Las diferencias en las concentraciones medias de Gastrina en plasma entre las diferentes fases del IDMC en el período preoperatorio resultaron significativas cuando se confrontaron las fases I y III ($p<0,01$), las fases II y III ($p<0,001$) y las fases II y IV ($p<0,01$).

Las concentraciones medias de Gastrina en plasma de las diferentes fases del IDMC en el período postoperatorio fueron, respectivamente: $\bar{x}I(G)P=59,44\pm 63,92$ pg/ml; $\bar{x}II(G)P=62,31\pm 45,09$ pg/ml; $\bar{x}III(G)P=41,22\pm 13,88$ pg/ml y $\bar{x}IV(G)P=46,22\pm 13,98$ pg/ml.

Las diferencias en las concentraciones medias de Gastrina en plasma entre las diferentes fases del IDMC en el período postoperatorio, resultaron significativas cuando se confrontaron las fases II y III ($p<0,05$).

La diferencia en la concentración media de Gastrina en plasma en cada una de las fases del IDMC del período preoperatorio con respecto a la misma fase del período postoperatorio no resultó significativa en ningún caso.

En la Figura 6 puede observarse el comportamiento de las

concentraciones de Gastrina en plasma en las diferentes fases del IDMC de los períodos pre y postoperatorio.

4.- Concentración de CCK en plasma

Los resultados de estas determinaciones pueden observarse en la tabla IV.

La concentración media de CCK en plasma en el período preoperatorio fue $\bar{X}(\text{CCK})\text{B}=2,72\pm 0,94$ pg/ml.

La concentración media de CCK en plasma en el período postoperatorio fue $\bar{X}(\text{CCK})\text{P}=2,97\pm 1,10$ pg/ml.

La diferencia entre ambas concentraciones medias no resultó significativa ($p=0,34$).

Las concentraciones medias de CCK en plasma en las diferentes fases del IDMC en el período preoperatorio fueron, respectivamente: $\bar{X}\text{I}(\text{CCK})\text{B}=2,91\pm 0,91$ pg/ml; $\bar{X}\text{II}(\text{CCK})\text{B}=3,49\pm 1,29$ pg/ml; $\bar{X}\text{III}(\text{CCK})\text{B}=1,95\pm 0,84$ pg/ml y $\bar{X}\text{IV}(\text{CCK})\text{B}=2,52\pm 0,89$ pg/ml.

Las diferencias en las concentraciones medias de CCK en plasma entre las diferentes fases del IDMC en el período preoperatorio resultaron significativas en todos los casos.

Las concentraciones medias de CCK en plasma de las diferentes fases del IDMC en el período postoperatorio fueron, respectivamente: $\bar{X}\text{I}(\text{CCK})\text{P}=3,09\pm 0,95$ pg/ml; $\bar{X}\text{II}(\text{CCK})\text{P}=4,28\pm 2,65$ pg/ml; $\bar{X}\text{III}(\text{CCK})\text{P}=1,89\pm 0,79$ pg/ml y $\bar{X}\text{IV}(\text{CCK})\text{P}=2,61\pm 0,85$ pg/ml.

Las diferencias en las concentraciones medias de CCK en

plasma entre las diferentes fases del IDMC en el período postoperatorio, resultaron significativas en todos los casos.

La diferencia en la concentración media de CCK en plasma en cada una de las fases del IDMC del período preoperatorio, con respecto a la misma fase del período postoperatorio no resultó significativa en ningún caso.

En la Figura 7 puede observarse el comportamiento de las concentraciones de CCK en plasma en las diferentes fases del IDMC de los períodos pre y postoperatorio.

5.- Concentración de Secretina en plasma

Los resultados de estas determinaciones pueden observarse en la tabla V.

La concentración media de Secretina en plasma en el período preoperatorio fue: $\bar{x}(S)B=0,91\pm 0,17$ pg/ml.

La concentración media de Secretina en plasma en el período postoperatorio fue: $\bar{x}(S)P=1,00\pm 0,29$ pg/ml.

La diferencia entre ambas concentraciones medias no resultó significativa ($p=0,16$).

Las concentraciones medias de Secretina en plasma de las diferentes fases del IDMC en el período preoperatorio fueron, respectivamente: $\bar{x}I(S)B=0,94\pm 0,18$ pg/ml; $\bar{x}II(S)B=1,08\pm 0,31$ pg/ml; $\bar{x}III(S)B=0,78\pm 0,15$ pg/ml y $\bar{x}IV(S)B=0,83\pm 0,18$ pg/ml.

Las diferencias en las concentraciones medias de Secretina en plasma entre las diferentes fases del IDMC en el período preoperatorio, resultaron significativas cuando se

confrontaron las fases I y II ($p < 0,05$), las fases I y III ($p < 0,001$) y las fases I y IV ($p < 0,05$).

Las concentraciones medias de Secretina en plasma de las diferentes fases del IDMC en el período postoperatorio fueron, respectivamente: $\bar{X}I(S)P = 0,99 \pm 0,28$ pg/ml; $\bar{X}II(S)P = 1,25 \pm 0,72$ pg/ml; $\bar{X}III(S)P = 0,84 \pm 0,17$ pg/ml y $\bar{X}IV(S)P = 0,90 \pm 0,22$ pg/ml.

Las diferencias en las concentraciones medias de Secretina en plasma entre las diferentes fases del IDMC en el período postoperatorio, resultaron significativas cuando se confrontaron las fases I y III ($p < 0,05$), las fases II y III ($p < 0,01$) y las fases II y IV ($p < 0,05$).

La diferencia en la concentración media de Secretina en plasma en cada una de las fases del IDMC del período preoperatorio, con respecto a la misma fase del período postoperatorio, no resultó significativa en ningún caso.

En la Figura 8 puede observarse el comportamiento de las concentraciones plasmáticas de Secretina en las diferentes fases del IDMC de los períodos pre y postoperatorios.

6.- Registro del complejo motor interdigestivo

Los resultados de este estudio pueden observarse en la tabla VI.

La duración media de IDMC en el período preoperatorio fue: $\bar{X}(D-IDMC)B = 90,34 \pm 7,72$ min.

La duración media del IDMC en el período postoperatorio fue: $\bar{X}(D-IDMC)P = 118,88 \pm 21,04$ min.

La diferencia de duración media entre uno y otro período resultó muy significativa ($p < 0,0001$).

La duración media de cada fase del IDMC en el período preoperatorio fue: $\bar{x}(D-FI)B = 42,78 \pm 3,55$ min.; $\bar{x}(D-FII)B = 26,56 \pm 5,12$ min.; $\bar{x}(D-FIII)B = 11,00 \pm 1,73$ min. y $\bar{x}(D-FIV)B = 10,00 \pm 1,22$ min.

El porcentaje medio de duración de cada fase del IDMC en el período preoperatorio fue: $FIB = 47,26 \pm 2,93$ %; $FIIB = 29,19 \pm 3,45$ %; $FIIIB = 12,22 \pm 1,90$ % y $FIVB = 11,13 \pm 1,51$ %.

La duración media de cada fase del IDMC en el período postoperatorio fue: $\bar{x}(D-FI)P = 54,34 \pm 9,87$ min.; $\bar{x}(D-FII)P = 44,41 \pm 12,5$ min.; $\bar{x}(D-FIII)P = 9,50 \pm 1,82$ min. y $\bar{x}(D-FIV)P = 10,63 \pm 1,19$ min.

El porcentaje medio de duración de cada fase del IDMC en el período postoperatorio fue: $FIP = 45,74 \pm 1,83$ %; $FIIP = 36,67 \pm 4,55$ %; $FIIIP = 8,35 \pm 2,5$ % y $FIVP = 9,24 \pm 1,98$ %.

La diferencia de duración media de cada fase del IDMC en el período preoperatorio con respecto a la misma fase del período postoperatorio, resultó significativa en todos los casos.

La fase III comenzó en antro y siguió en duodeno (1 en Inicio-FIII) en 25 de los 32 animales en el período preoperatorio (78,12%), comenzando en duodeno y siguiendo en antro (2 en Inicio-FIII) en los 7 restantes (21,88%). En el período postoperatorio la fase III comenzó en antro y siguió en duodeno (1 en Inicio-FIII) en 12 de los 32 animales (37,50%); comenzó en duodeno y siguió en antro (2 en Inicio-FIII) en 15 (46,88%) y apareció tan sólo en duodeno (3 en

Inicio-FIII) en 5(15,62%).

Las características de los complejos motores interdigestivos en sus diversas formas de presentación en los periodos pre y postoperatorio, referidos a los valores medios de duración total y de cada fase, así como la frecuencia y amplitud de las ondas en cada fase, pueden observarse en las Figuras 9 a 13.

7.- Estudio de reflujo duodenogástrico en ayunas (DGR-A)

El reflujo duodenogástrico medio en ayunas se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\bar{X}(\text{DGR}) = \bar{X}\text{I}(\text{AB}) + \bar{X}\text{II}(\text{AB}) + \bar{X}\text{III}(\text{AB}) + \bar{X}\text{IV}(\text{AB}) / 4 \times 60 / \bar{X}(\text{D-IDMC})$$

El DGR medio en ayunas en el periodo preoperatorio resultó ser: $\bar{X}(\text{DGR})\text{B} = 44,71 \mu\text{mol/h}$

El DGR medio en ayunas en el periodo postoperatorio resultó ser: $\bar{X}(\text{DGR})\text{P} = 543,19 \mu\text{mol/h}$.

El DGR medio interdigestivo en las distintas fases del IDMC en los periodos pre y postoperatorio, se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\bar{X}(\text{DGR-F}) = \bar{X}\text{F}(\text{AB}) \times \bar{X}(\text{D-F}) \times 60 / \bar{X}(\text{D-IDMC})$$

En el periodo preoperatorio, el DGR medio en cada una de las fases resultó ser: $\bar{X}(\text{DGR-FI})\text{B} = 36,68 \mu\text{mol/h}$; $\bar{X}(\text{DGR-FII})\text{B} = 40,58 \mu\text{mol/h}$; $\bar{X}(\text{DGR-FIII})\text{B} = 3,17 \mu\text{mol/h}$ y $\bar{X}(\text{DGR-FIV})\text{B} = 4,14 \mu\text{mol/h}$.

En el periodo postoperatorio, el DGR medio en cada una de

las fases resultó ser: \bar{x} (DGR-FI)P=561,16 $\mu\text{mol/h}$; \bar{x} (DGR-FII)P=564,85 $\mu\text{mol/h}$; \bar{x} (DGR-FIII)P=56,37 $\mu\text{mol/h}$ y \bar{x} (DGR-FIV)P=76,89 $\mu\text{mol/h}$.

La frecuencia de reflujo duodenogástrico F(DGR) se obtuvo al calcular el n° de casos que sobrepasaban el \bar{x} (DGR)B (=44,71 $\mu\text{mol/h}$) en cada una de las fases del IDMC en ambos períodos, pre y postoperatorio. Se obtuvo el n° de casos con DGR en cada fase con respecto al n° total de casos, y el resultado final se expresó como un porcentaje.

En el período preoperatorio, la frecuencia de DGR, resultó ser: F(DGR-FI)B=10/32(31,25%); F(DGR-FII)B=16/31(50%); F(DGR-FIII)B=2/32(6,25%) y F(DGR-FIV)B=3/32(9,37%).

En el período postoperatorio, la frecuencia de DGR, resultó ser: F(DGR-FI)P=25/32(78,12%); F(DGR-FII)P=28/32(87,50%); F(DGR-FIII)P=19/32(59,37%) y F(DGR-FIV)P=21/32(62,63%).

8.- Correlación entre la duración de las distintas fases del IDMC

Los resultados pueden observarse en la tabla VII.

En el período preoperatorio existió correlación entre la duración de la fase I y la de la fase II ($r=0,55$), y entre la duración de la fase III y la de la fase IV ($r=0,69$). En el resto de los casos la correlación fué débil.

En el período postoperatorio existió una fuerte correlación entre la duración de la fase I y la de la fase II ($r=0,94$). En el resto de los casos la correlación fué débil.

Cuando se confrontaron cada una de las fases del IDMC en el período preoperatorio con la correspondiente del período postoperatorio, la correlación resultó débil.

9.- Correlación entre la duración de la fase II y el momento de aparición de la fase III

Los resultados pueden observarse en la tabla VII.

Se aplicó el coeficiente de correlación lineal a la duración de la fase II (D-FII) con respecto al momento de aparición de la fase III (D-FI+D-FII).

Tanto en el período preoperatorio ($r=0,92$) como en el postoperatorio ($r=0,89$) existió una fuerte correlación.

10. Correlación entre la concentración de ács. biliares en las fases II y III y el momento de aparición de la fase III

Los resultados pueden observarse en la tabla VII.

En el período preoperatorio existió una correlación moderada entre la concentración de ács. biliares en la fase II ($r=0,60$) y en la fase III ($r=0,68$) con respecto al momento de aparición de la fase III.

En el período postoperatorio existió una correlación más marcada al confrontar estos parámetros ($r=0,89$ y $r=0,76$).

11.- Correlación entre la concentración de hormonas en plasma en las fases I y II y el momento de aparición de la fase III

Los resultados pueden observarse en la tabla VII.

La correlación fue débil en todos los casos cuando se confrontaron estos parámetros, tanto en el período preoperatorio como en el postoperatorio.

12.- Correlación entre la concentración de ács. biliares en jugo gástrico y la concentración de hormonas en plasma

Los resultados pueden observarse en la tabla VII.

Se confrontaron la concentración de ács. biliares en jugo gástrico y la concentración en plasma de cada una de la hormonas investigadas, en cada una de las fases del IDMC, tanto en el período preoperatorio como en el postoperatorio.

La correlación resultó débil en todos los casos.

TABLA I											
ACIDOS BILIARES (concentración en μ moles/l)											
Nº PERRO	BASAL					Nº PERRO	6 SEMANAS				
	I	II	III	IV	MEDIA		I	II	III	IV	MEDIA
A-12	21.5	59.1	5.37	10.7	24.1675	A-12	3039	4413	2617	1909	2994.5
A-14	69.8	81	5.59	33.5	47.4725	A-14	330	349	161	242	270.5
A-15	16.1	16.1	8.05	5.37	11.405	A-15	53.5	56	38.9	31.6	45
A-16	17.3	39.5	2.47	9.86	17.2825	A-16	20.6	108	18.2	12.9	39.925
A-24	6.2	23.4	4.9	5.2	9.925	A-24	2577	2599	14.8	454	1411.2
A-26	13	26	2.6	10.4	13	A-26	2164	2238	1142	1240	1696
A-30	926	999	239	196	590	A-30	2948	3060	2317	2610	2733.75
A-35	7.72	8.97	2.57	7.77	6.7575	A-35	1051	1295	170	88.8	651.2
A-36	2.57	20.6	2.57	2.57	7.0775	A-36	4145	5087	2570	3363	3791.25
A-38	57.1	62.3	49.3	46.7	53.85	A-38	1465	1507	1256	1213	1360.25
A-40	59.7	62.3	39	43.8	51.2	A-40	483	694	20	2.86	299.965
A-43	48.6	194	28.6	40	77.8	A-43	1790	1907	811	1010	1379.5
A-46	23.2	30.9	2.57	12.9	17.3925	A-46	15.9	42.4	5.3	10.6	18.55
A-65	91.4	137	20	11.4	64.95	A-65	1772	1920	1446	1722	1715
A-66	75.2	126	25.1	50.3	69.15	A-66	3791	4731	1475	3748	3436.25
A-67	49.3	54.5	31.1	49.3	46.05	A-67	145	562	99.1	131	234.275
A-69	28.6	111	8.57	14.3	40.6175	A-69	1442	1756	1121	1238	1389.25
A-71	138	195	41.9	128	125.725	A-71	2663	2701	2497	2634	2623.75
A-72	89.8	381	44.9	54.4	142.525	A-72	2096	2214	1213	1475	1749.5
A-73	73.3	253	16.6	42.6	96.375	A-73	1838	2456	1121	1325	1685
A-78	17.3	18.5	12.3	14.8	15.725	A-78	31.3	105	14.6	26.2	44.275
A-79	97.1	106	5.71	26.8	58.9025	A-79	1348	2096	1127	1311	1470.5
A-81	46.5	54.2	43.9	43.9	47.125	A-81	62.3	143	38.9	57.1	75.325
A-82	38.6	61.8	12.9	23.2	34.125	A-82	928	1315	122	236	650.25
A-83	31.4	106	8.57	11.4	39.3425	A-83	46.5	49	31	38.7	41.3
A-84	94	107	8.05	32.2	60.3125	A-84	858	1142	53	117	542.5
101	41.6	54.6	10.7	36.4	35.825	101	1536	2358	925	1114	1483.25
106	43.9	328	31	41.3	111.05	106	383	894	25.1	11.2	328.325
109	44.2	63.3	2.6	13	30.775	109	81.4	168	69.1	74	98.125
110	149	149	94.3	137	132.325	110	98.6	138	34.5	32.1	75.8
115	37	86.3	12.3	22.2	39.45	115	16.1	37.6	8.05	10.7	18.1125
132	14.3	77.1	8.57	14.3	28.5675	132	104	296	33.7	54.5	122.05
MEDIA	77.17	127.89	25.99	37.24	67.07		1228.82	1513.66	706.10	860.73	1077.33
STD	156.64	178.79	43.01	41.52	100.71		1190.35	1403.35	849.89	1043.40	1084.43
T STUDENT	0.0000014	0.0000018	0.0000690	0.0001101							
tAB I-II B	0.239					tAB I-II 6S	0.392				
tAB I-III B	0.084					tAB I-III 6S	0.051				
tAB I-IV B	0.175					tAB I-IV 6S	0.200				
tAB II-III B	0.003					tAB II-III 6S	0.008				
tAB II-IV B	0.008					tAB II-IV 6S	0.042				
tAB III-IV B	0.299					tAB III-IV 6S	0.525				
t-MEDIAS	0.0000027										

TABLA II

MOTILINA (concentración en picogramos/ml)

Nº PERRO	BASAL					Nº PERRO	6 SEMANAS				
	I	II	III	IV	MEDIA		I	II	III	IV	MEDIA
A-12	66	78	155	88	96.75	A-12	62	71	133	73	84.75
A-14	73	77	143	79	93	A-14	78	90	141	79	97
A-15	55	69	126	69	79.75	A-15	82	84	143	80	97.25
A-16	61	71	129	78	84.75	A-16	76	88	165	88	104.25
A-24	81	90	162	89	105.5	A-24	81	97	189	98	116.25
A-26	82	88	167	95	108	A-26	88	93	164	90	108.75
A-30	66	90	200	89	111.25	A-30	78	85	183	103	112.25
A-35	96	104	227	113	135	A-35	80	93	156	94	105.75
A-36	69	85	131	87	93	A-36	70	76	131	77	88.5
A-38	61	74	161	86	95.5	A-38	72	76	62	85	73.75
A-40	62	80	162	84	97	A-40	44	73	150	83	87.5
A-43	72	76	147	91	96.5	A-43	85	86	194	95	115
A-46	72	74	135	85	91.5	A-46	101	102	195	116	128.5
A-65	96	96	191	110	123.25	A-65	73	77	128	80	89.5
A-66	66	76	153	93	97	A-66	64	78	128	84	88.5
A-67	85	99	170	101	113.75	A-67	87	97	407	109	175
A-69	77	94	162	96	107.25	A-69	62	74	156	82	93.5
A-71	89	89	152	97	106.75	A-71	104	107	167	107	121.25
A-72	71	78	150	84	95.75	A-72	69	70	114	70	80.75
A-73	71	72	236	127	126.5	A-73	99	114	264	135	153
A-78	101	123	254	125	150.75	A-78	89	97	228	105	129.75
A-79	46	92	311	104	138.25	A-79	61	86	192	117	114
A-81	68	74	114	74	82.5	A-81	67	68	125	73	83.25
A-82	53	64	149	66	83	A-82	58	60	130	72	80
A-83	68	81	140	83	93	A-83	87	95	189	105	119
A-84	77	81	146	90	98.5	A-84	89	92	195	99	118.75
101	74	84	166	92	104	101	77	87	170	94	107
105	80	84	150	87	100.25	105	71	91	177	95	108.5
109	73	80	143	82	94.5	109	91	131	255	157	158.5
110	91	101	174	103	117.25	110	82	88	170	92	108
115	98	110	188	124	130	115	83	88	144	91	101.5
132	65	70	114	74	80.75	132	66	66	122	71	81.25
MEDIA	73.91	84.50	165.88	92.03	104.08		77.38	86.88	170.84	93.72	107.20
STD	13.16	12.82	41.14	15.00	17.35		13.11	14.42	58.38	18.80	23.13
T STUDENT	0.30	0.45	0.66	0.62							
tM I-II B	0.002					tM I-II 6 S	0.009				
tM I-III B	1.38E-17					tM I-III 6S	2.47E-12				
tM I-IV B	4.04E-06					tM I-IV 6S	0.00019				
tM II-III B	2.07E-15					tM II-III 6S	9.77E-11				
tM II-IV B	0.04					tM II-IV 6S	0.113				
tM III-IV B	1.61E-13					tM III-IV 6S	2.14E-09				
t-TOTALES	0.55										

TABLA III											
GASTRINA(concentración en picogramos/ml)											
Nº PERRO	BASAL					6 SEMANAS					
	I	II	III	IV	MEDIA	I	II	III	IV	MEDIA	
A-12	44	46	39	44	43.25	46	48	38	40	43	
A-14	42	50	38	39	42.25	46	48	38	43	43.75	
A-15	51	54	45	50	50	52	55	40	50	49.25	
A-16	46	48	37	40	42.75	39	46	33	39	39.25	
A-24	42	46	40	42	42.5	54	63	48	51	54	
A-26	52	77	46	50	56.25	57	58	51	57	55.75	
A-30	37	45	33	34	37.25	44	45	43	44	44	
A-35	52	53	43	49	49.25	42	43	37	42	41	
A-36	63	67	43	47	55	41	50	39	39	42.25	
A-38	49	57.1	43	49	49.525	46	62	40	46	48.5	
A-40	55	58	40	41	48.5	33	34	28	29	31	
A-43	57	104	33	41	58.75	41	42	37	41	40.25	
A-46	51	48	42	42	45.75	43	49	32	34	39.5	
A-65	37	35	23	34	32.25	41	45	34	34	38.5	
A-66	41	47	28	33	37.25	33	33	22	28	29	
A-67	90	98	86	90	91	41	295	34	47	104.25	
A-69	35	47	27	29	34.5	30	39	24	26	29.75	
A-71	63	66	54	57	60	71	72	59	62	66	
A-72	45	45	26	29	36.25	43	49	37	43	43	
A-73	43	42	39	39	40.75	57	60	45	53	53.75	
A-78	46	48	44	47	46.25	79	85	71	75	77.5	
A-79	40	44	38	38	40	409	113	79	90	172.75	
A-81	39	38	34	36	36.75	33	37	30	36	34	
A-82	34	36	25	27	30.5	32	35	24	28	29.75	
A-83	33	33	28	29	30.75	54	58	43	55	52.5	
A-84	43	48	37	39	41.75	41	39	28	35	35.75	
101	49	54	40	44	46.75	59	62	41	46	52	
105	79	85	73	80	79.25	46	48	41	44	44.75	
109	42	51	31	41	41.25	76	89	75	75	78.75	
110	47	49	40	47	45.75	59	61	44	51	53.75	
115	45	47	40	44	44	58	67	40	50	53.75	
132	64	79	47	61	62.75	56	64	44	46	52.5	
MEDIA	48.63	54.53	40.06	44.13	46.84	59.44	62.31	41.22	46.22	52.30	
STD	12.28	16.90	12.46	13.15	12.82	63.92	45.09	13.38	13.98	26.61	
T STUDENT	0.36	0.38	0.72	0.52							
tG I-II B	0.120					tG I-II 6S	0.839				
tG I-III B	0.0083					tG I-III 6S	0.125				
tG I-IV B	0.1687					tG I-IV 6S	0.265				
tG II-III B	0.0003					tG II-III 6S	0.015				
tG II-IV B	0.0088					tG II-IV 6S	0.062				
tG III-IV B	0.2164					tG III-IV 6S	0.155				
t-TOTALES	0.31										

TABLA IV

CCK (concentración en picogramos /ml)

N° PERRO	BASAL					N° PERRO	6 SEMANAS				
	I	II	III	IV	MEDIA		I	II	III	IV	MEDIA
A-12	2.6	2.8	1.3	2.2	2.225	A-12	2.1	2.3	1.9	2	2.075
A-14	1.8	2.3	1.4	1.6	1.775	A-14	2.3	2.8	1.4	1.3	1.95
A-15	2.4	2.8	1.3	1.8	2.075	A-15	2.3	2.9	1.7	2.2	2.275
A-16	2.1	2.2	1.5	1.9	1.925	A-16	3.8	3.9	2.3	3.2	3.3
A-24	3	4.2	2.4	2.9	3.125	A-24	2.4	3.3	0.9	2.2	2.2
A-26	2.7	2.8	1.1	2.2	2.2	A-26	2	2.4	1.8	1.9	2.025
A-30	2.4	3	0.5	1.8	1.925	A-30	2.4	3	1.5	2.1	2.25
A-35	2.4	4.1	1.9	2.2	2.65	A-35	2.5	2.7	2	2.1	2.325
A-36	2.5	2.9	1.7	2.2	2.325	A-36	2.6	3.1	1.7	1.7	2.275
A-38	2.2	2.5	1.6	1.9	2.05	A-38	2.8	3.5	1.8	2.2	2.575
A-40	2.4	2.8	1.6	2.1	2.225	A-40	1.7	1.9	1.4	1.4	1.6
A-43	1.8	2	0.8	1.6	1.55	A-43	2.4	2.5	2.2	2.2	2.325
A-46	2	2	1.5	1.7	1.8	A-46	2.6	2.7	1.5	1.8	2.15
A-65	2.5	2.7	1.9	2.2	2.325	A-65	1.7	1.7	1.6	1.5	1.625
A-66	1.7	1.8	1.6	1.5	1.65	A-66	3	2.6	1.4	2.5	2.375
A-67	4.5	4.9	3.5	4.2	4.275	A-67	4	12.9	2.4	2.6	5.475
A-69	3.6	3.5	1.8	3.1	3	A-69	3.2	3	1.6	2.8	2.65
A-71	2.8	2.9	0.8	2.2	2.175	A-71	3.1	4.6	2.7	2.8	3.3
A-72	2.6	2.5	1.6	2.4	2.275	A-72	2.5	2.7	0.4	2.2	1.95
A-73	2.4	3.3	1.4	1.9	2.25	A-73	3.5	5.2	3	3.4	3.775
A-78	2.7	2.9	2.7	2.7	2.75	A-78	3	4	2.9	3.2	3.275
A-79	3.2	3.6	1.9	3.3	3	A-79	4.6	7.2	2.6	3.5	4.475
A-81	3.2	3.7	2.5	2.5	2.975	A-81	2.7	3	2.2	2.7	2.65
A-82	3	4.1	1.7	2	2.7	A-82	3.2	3.5	1.9	2.3	2.725
A-83	3.4	4.9	2.1	2.2	3.15	A-83	4.1	4.7	0.6	3.1	3.125
A-84	2.1	2.8	1.9	1.9	2.175	A-84	2.4	2.3	1.8	1.9	2.1
101	2.9	3.5	1.9	2.5	2.7	101	3	4.2	1.9	2.6	2.925
105	4.6	7	3.6	4.7	4.975	105	5.1	5.3	0.1	3.5	3.5
109	4.8	5.9	3.4	3.7	4.45	109	3.6	12.1	2.2	3.3	5.3
110	5.4	6.3	4.1	5.2	5.25	110	5.6	8.3	1.8	5.3	5.25
115	4.4	5.8	3.3	3.4	4.225	115	4.3	7.7	3.8	3.8	4.9
132	3	3.3	2.1	2.9	2.825	132	4.3	5.1	3.6	4.1	4.275
MEDIA	2.91	3.49	1.95	2.52	2.72		3.09	4.28E+00	1.89	2.61	2.97
STD	0.91	1.29	0.84	0.89	0.94		0.95	2.65E+00	0.79	0.85	1.10
t STUDENT	0.46	0.13	0.72	0.67							
tC I-II B	0.044					tC I-II 6S	0.0211				
tC I-III B	0.00006					tC I-III 6S	1.26E-06				
tC I-IV B	0.09341					tC I-IV 6S	0.0402				
tC II-III B	5.77E-07					tC II-III 6S	9.91E-06				
tC II-IV B	0.00098					tC II-IV 6S	0.0014				
tC III-IV B	0.01218					tC III-IV 6S	0.0012				

TABLA V											
SECRETINA (concentración en picogramos/ml)											
Nº PERRO	BASAL					Nº PERRO	6 SEMANAS				
	I	II	III	IV	MEDIA		I	II	III	IV	MEDIA
A-12	0.9	1	0.7	0.8	0.85	A-12	0.7	0.8	0.6	0.7	0.7
A-14	0.8	1	0.7	0.8	0.825	A-14	0.9	0.9	0.8	0.8	0.85
A-15	0.7	0.8	0.6	0.7	0.7	A-15	1	0.8	0.8	0.8	0.85
A-16	0.9	0.8	0.7	0.6	0.75	A-16	0.9	1.1	0.8	0.9	0.925
A-24	0.9	1.1	0.8	0.9	0.925	A-24	1	1.3	0.8	1	1.025
A-26	1.1	1	0.8	0.9	0.95	A-26	1.1	0.9	0.9	0.9	0.95
A-30	1.2	1.3	1.1	1.2	1.2	A-30	1	1.3	0.8	0.9	1
A-35	1.1	1.5	1	1.2	1.2	A-35	0.9	1.1	0.8	0.9	0.925
A-36	0.9	0.9	0.8	0.7	0.825	A-36	0.8	0.9	0.8	0.7	0.8
A-38	0.9	1.1	0.7	0.6	0.825	A-38	0.9	1	0.8	0.7	0.85
A-40	0.8	1	0.8	0.7	0.825	A-40	0.8	1.1	0.4	0.7	0.75
A-43	1	0.9	0.7	0.8	0.85	A-43	1	1.3	0.9	0.9	1.025
A-46	0.9	0.9	0.7	0.7	0.8	A-46	1.2	1.5	1.1	1.1	1.225
A-65	1.2	1.5	1	1	1.175	A-65	0.9	0.8	0.8	0.7	0.8
A-66	0.9	1.1	0.8	0.9	0.925	A-66	0.9	0.8	0.6	0.8	0.775
A-67	0.7	0.9	0.6	0.5	0.675	A-67	1.1	4.7	1	0.9	1.925
A-69	1	1.1	0.7	0.9	0.925	A-69	0.8	0.9	0.7	0.7	0.775
A-71	1	1	0.9	0.9	0.95	A-71	1	1.2	1.1	1.1	1.1
A-72	0.8	1	0.8	0.7	0.825	A-72	0.8	0.7	0.7	0.8	0.75
A-73	1.3	1.6	0.7	0.7	1.075	A-73	1.5	1.8	1	1.2	1.375
A-78	1.3	1.7	1.1	1.3	1.35	A-78	1.1	1.6	1	0.9	1.15
A-79	1.1	2.1	0.5	0.9	1.15	A-79	2.1	2.4	1.4	1.8	1.925
A-81	0.6	0.7	0.7	0.8	0.7	A-81	0.8	0.7	0.7	0.7	0.725
A-82	0.7	0.9	0.5	0.6	0.675	A-82	0.7	0.9	0.8	0.8	0.8
A-83	0.7	0.9	0.8	0.8	0.8	A-83	1.1	1.3	0.9	0.9	1.05
A-84	0.8	0.9	0.9	0.8	0.85	A-84	1	1.3	0.9	0.9	1.025
101	0.9	1.1	0.8	0.8	0.9	101	1	1.2	0.8	0.9	0.975
105	1	0.9	0.8	0.8	0.875	105	0.9	1.2	0.7	0.9	0.925
109	1	0.8	0.7	0.8	0.825	109	1.6	1.7	0.9	1.3	1.375
110	1.1	1.2	0.9	1	1.05	110	0.8	1.2	0.9	0.9	0.95
115	1.2	1.3	1	1.1	1.15	115	0.8	0.9	0.9	0.9	0.875
132	0.7	0.7	0.6	0.8	0.7	132	0.7	0.8	0.7	0.7	0.725
MEDIA	0.94	1.08	0.78	0.83	0.91		0.99	1.25	0.84	0.90	1.00
STD	0.18	0.31	0.15	0.18	0.17		0.28	0.72	0.17	0.22	0.29
T STUDENT	0.38	0.21	0.13	0.18							
tS I-II B	0.027					tS I-II 6S	0.065				
tS I-III B	0.0003					tS I-III 6S	0.011				
tS I-IV B	0.0246					tS I-IV 6S	0.147				
tS II-III B	0.1553					tS II-III 6S	0.003				
tS II-IV B	0.9448					tS II-IV 6S	0.011				
tS III-IV B	0.1850					tS III-IV 6S	0.217				
* MEDIAS	0.16										

TABLA VI

BASAL	DURACION F-IDMC										6 SEMANAS	DURACION F-IDMC														
	I		II		III		IV		D-IDMC	INICIO F-II		I		II		III		IV		D-IDMC	INICIO F-II					
Nº PERRO	D	%	D	%	D	%	D	%			Nº PERRO	D	%	D	%	D	%	D	%			Nº PERRO	D	%	D	%
A-12	47	51.09	25	27.17	11	11.96	9	9.78	92.000	1	A-12	74	48.1	62	40.3	8	5.19	10	6.49	154	3					
A-14	44	45.83	26	27.08	14	14.58	12	12.50	96.000	1	A-14	46	44.7	32	31.1	12	11.7	13	12.6	103	1					
A-15	43	51.81	21	25.30	10	12.05	9	10.84	83.000	1	A-15	45	49.5	26	28.6	9	9.89	11	12.1	91	1					
A-16	41	50.62	22	27.16	8	9.88	10	12.35	81.000	1	A-16	45	44.1	36	35.3	9	8.82	12	11.8	102	1					
A-24	41	51.90	20	25.32	10	12.66	8	10.13	79.000	1	A-24	70	47	60	40.3	10	6.71	9	6.04	149	3					
A-26	43	48.86	24	27.27	10	11.36	11	12.50	88.000	1	A-26	62	44.9	59	42.8	6	4.35	11	7.97	138	2					
A-30	50	46.30	41	37.96	8	7.41	9	8.33	108.000	2	A-30	64	45.4	54	38.3	12	8.51	11	7.8	141	3					
A-35	41	51.25	23	28.75	8	10.00	8	10.00	80.000	1	A-35	61	48	49	38.6	8	6.3	9	7.09	127	2					
A-36	44	52.38	22	26.19	9	10.71	9	10.71	84.000	1	A-36	73	45.9	70	44	6	3.77	10	6.29	159	3					
A-38	51	51.52	29	29.29	10	10.10	9	9.09	99.000	2	A-38	56	45.2	48	38.7	9	7.26	11	8.87	124	2					
A-40	40	42.55	28	29.79	14	14.89	12	12.77	94.000	2	A-40	52	46.4	41	36.6	10	8.93	9	8.04	112	2					
A-43	41	45.56	26	28.89	12	13.33	11	12.22	90.000	1	A-43	58	45	51	39.5	10	7.75	10	7.75	129	2					
A-46	42	48.28	26	29.89	9	10.34	10	11.49	87.000	1	A-46	43	47.8	29	32.2	8	8.89	10	11.1	90	1					
A-65	46	45.54	37	36.63	10	9.90	8	7.92	101.000	2	A-65	61	43.9	57	41	10	7.19	11	7.91	139	2					
A-66	43	47.25	30	32.97	9	9.89	9	9.89	91.000	1	A-66	71	48	60	40.5	6	4.05	11	7.43	148	3					
A-67	48	50.53	26	27.37	12	12.63	9	9.47	95.000	1	A-67	50	43.9	46	40.4	8	7.02	10	8.77	114	1					
A-69	38	46.34	22	26.83	12	14.63	10	12.20	82.000	1	A-69	58	46	48	38.1	9	7.14	11	8.73	126	2					
A-71	48	48.00	31	31.00	11	11.00	10	10.00	100.000	2	A-71	64	45.1	56	39.4	10	7.04	12	8.45	142	2					
A-72	40	41.24	32	32.99	13	13.40	12	12.37	97.000	1	A-72	68	46.9	60	41.4	9	6.21	8	5.52	145	2					
A-73	42	48.84	22	25.58	12	13.95	10	11.63	86.000	1	A-73	54	43.5	48	38.7	10	8.06	12	9.68	124	2					
A-78	38	46.34	22	26.83	10	12.20	12	14.63	82.000	1	A-78	45	48.9	26	28.3	10	10.9	11	12	92	1					
A-79	41	41.84	31	31.63	14	14.29	12	12.24	98.000	2	A-79	50	42	48	40.3	9	7.56	12	10.1	119	2					
A-81	40	44.94	30	33.71	10	11.24	9	10.11	89.000	1	A-81	41	44.6	33	35.9	9	9.78	9	9.78	92	1					
A-82	39	48.15	20	24.69	12	14.81	10	12.35	81.000	1	A-82	47	45.6	35	34	10	9.71	11	10.7	103	2					
A-83	42	44.68	31	32.98	11	11.70	10	10.64	94.000	1	A-83	45	45.5	32	32.3	13	13.1	9	9.09	99	1					
A-84	43	43.88	29	29.59	14	14.29	12	12.24	98.000	2	A-84	59	45.7	51	39.5	9	6.98	10	7.75	129	2					
101	41	47.67	22	25.58	12	13.95	11	12.79	86.000	1	101	50	43.1	44	37.9	10	8.62	12	10.3	116	2					
105	44	45.83	33	34.38	10	10.42	9	9.38	96.000	1	105	48	42.1	44	38.6	10	8.77	12	10.5	114	1					
109	41	46.07	26	29.21	12	13.48	10	11.24	89.000	1	109	44	47.8	31	33.7	8	8.7	9	9.78	92	1					
110	50	48.54	31	30.10	12	11.65	10	9.71	103.000	1	110	47	46.5	32	31.7	11	10.9	11	10.9	101	1					
115	39	48.75	19	23.75	12	15.00	10	12.50	80.000	1	115	40	47.1	22	25.9	12	14.1	11	12.9	85	1					
132	38	46.34	23	28.05	11	13.41	10	12.20	82.000	1	132	48	45.7	31	29.5	14	13.3	12	11.4	105	2					
MEDIA	42.78	47.46	26.56	29.19	11.00	12.22	10.00	11.13	90.344		MEDIA	54.34	45.74	44.41	36.67	9.50	8.35	10.63	9.24	118.88						
STD	3.55	2.93	5.12	3.45	1.73	1.90	1.22	1.51	7.724		STD	9.87	1.83	12.5	4.55	1.82	2.5	1.19	1.98	21.04719						
t-TEST	6.51E-08		5.15E-10		1.48E-03		4.61E-02		1.53E-09																	

TABLA VII
CORRELACIONES

Correlación entre las duraciones de las distintas fases del IDMC.

rI-IIB	0,55	rI-II6S	0,94	rIB/I6S	0,30
rI-IIIB	-0,19	rI-III6S	-0,43	rIIB/II6S	0,26
rI-IVB	-0,35	rI-IV6S	-0,22	rIIIB/III6S	0,26
rII-IIIB	-0,04	rII-III6S	-0,50	rIVB/IV6S	0,13
rII-IVB	-0,04	rII-IV6S	-0,16		
rIII-IVB	0,69	rIII-IV6S	0,26		

Correlación entre la duración de la fase II y el momento de aparición de la fase III (DI+DII)

rDIB+DIIB/DIIB	0,92
rDI6S+DII6S/DII6S	0,89

Correlación entre (AB) en las fases II y III y el momento de aparición de la fase III (DI+DII)

rDIB+DIIB/(AB)IIB	0,607	rDI6S+DII6S/(AB)II6S	0,897
rDIB+DIIB/(AB)IIIB	0,685	rDI6S+DII6S/(AB)III6S	0,762

Correlación entre la concentración de hormonas en las fases II y III y el momento de la aparición de la fase III (DI+DII)

rDIB+DIIB/(M)IIB	0,034	rDI6S+DII6S/(M)II6S	-0,17
rDIB+DIIB/(M)IIIB	0,056	rDI6S+DII6S/(M)III6S	-0,16
rDIB+DIIB/(G)IIB	0,006	rDI6S+DII6S/(G)II6S	-0,11
rDIB+DIIB/(G)IIIB	0,091	rDI6S+DII6S/(G)III6S	-0,13
rDIB+DIIB/(CCK)IIB	0,011	rDI6S+DII6S/(CCK)II6S	-0,37
rDIB+DIIB/(CCK)IIIB	-0,08	rDI6S+DII6S/(CCK)III6S	-0,32

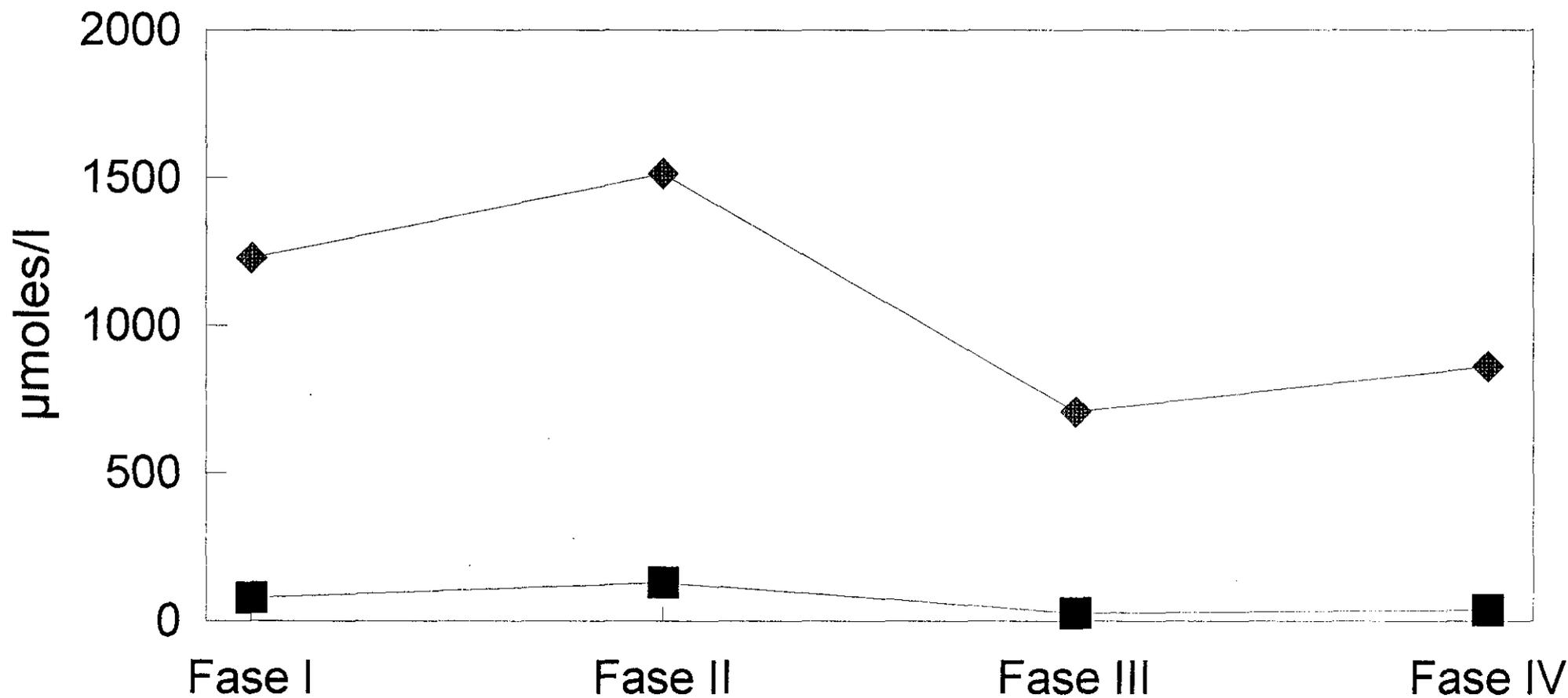
TABLA VII
CORRELACIONES (CONTINUACION)

rDIB+DIIB/(S)IIB	0,09	rDI6S+DII6S/(S)II6S	-0,10
rDIB+DIIB/(S)IIIB	0,296	rDI6S+DII6S/(S)III6S	-0,19

Correlación entre la concentración de ács. biliares y la concentración de hormonas

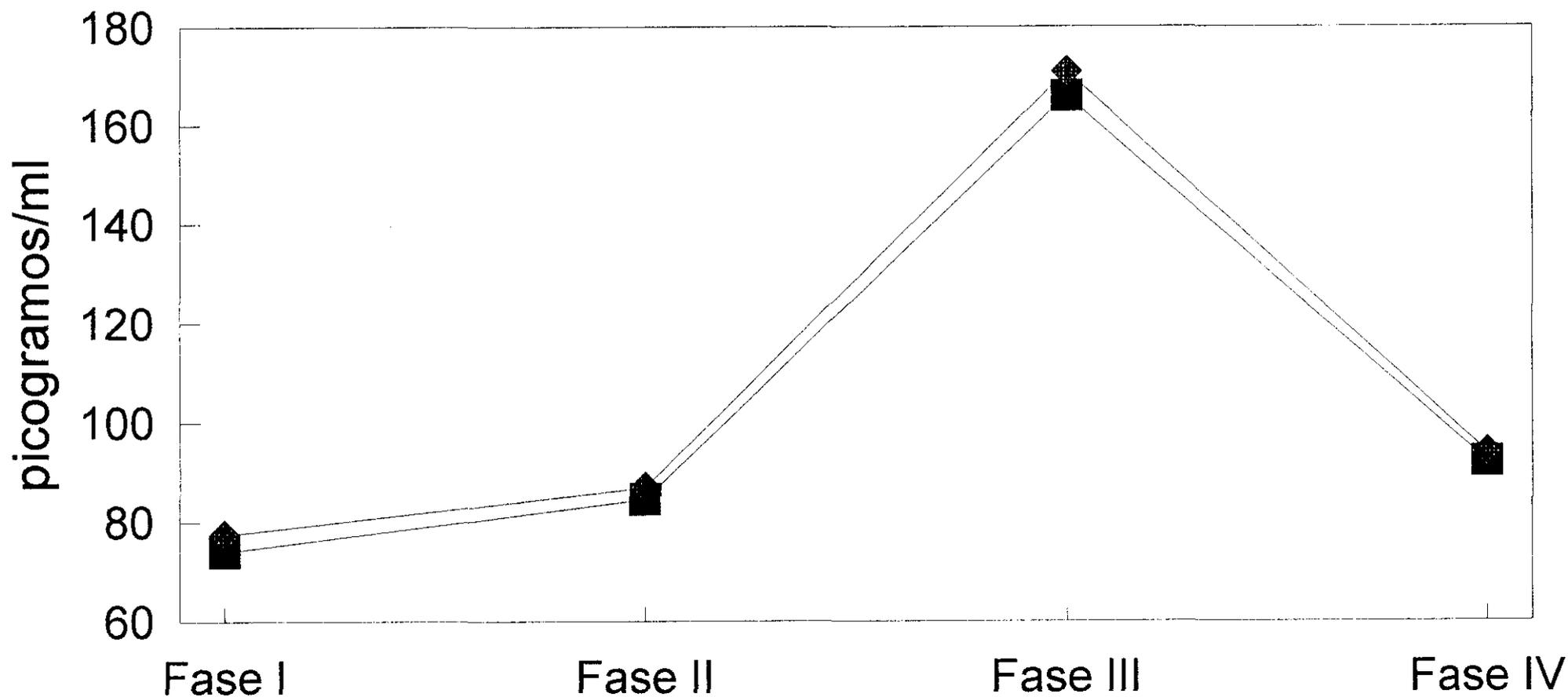
r(AB)IB/(M)IB	-0,08	r(AB)I6S/(M)I6S	-0,21
r(AB)IIB/(M)IIB	0,011	r(AB)II6S/(M)II6S	-0,2
r(AB)IIIB/(M)IIIB	0,103	r(AB)III6S/(M)III6S	-0,24
r(AB)IVB/(M)IVB	0,068	r(AB)IV6S/(M)IV6S	-0,12
r(AB)IB/(G)IB	-0,18	r(AB)I6S/(G)I6S	-0,01
r(AB)IIB/(G)IIB	-0,03	r(AB)II6S/(G)II6S	-0,17
r(AB)IIIB/(G)IIIB	-0,03	r(AB)III6S/(G)III6S	0,059
r(AB)IVB/(G)IVB	0,04	r(AB)IV6S/(G)IV6S	-0,1
r(AB)IB/(CCK)IB	-0,06	r(AB)I6S/(CCK)I6S	-0,41
r(AB)IIB/(CCK)IIB	0,013	r(AB)II6S/(CCK)II6S	-0,33
r(AB)IIIB/(CCK)IIIB	-0,13	r(AB)III6S/(CCK)III6S	-0,03
r(AB)IVB/(CCK)IVB	0,138	r(AB)IV6S/(CCK)IV6S	-0,27
r(AB)IB/(S)IB	0,283	r(AB)I6S/(S)I6S	-0,08
r(AB)IIB/(S)IIB	0,142	r(AB)II6S/(S)II6S	-0,16
r(AB)IIIB/(S)IIIB	0,405	r(AB)III6S/(S)III6S	-0,01
r(AB)IVB/(S)IVB	0,255	r(AB)IV6S/(S)IV6S	-0,04

Concentración de ac. biliares pre y postcolecistectomía



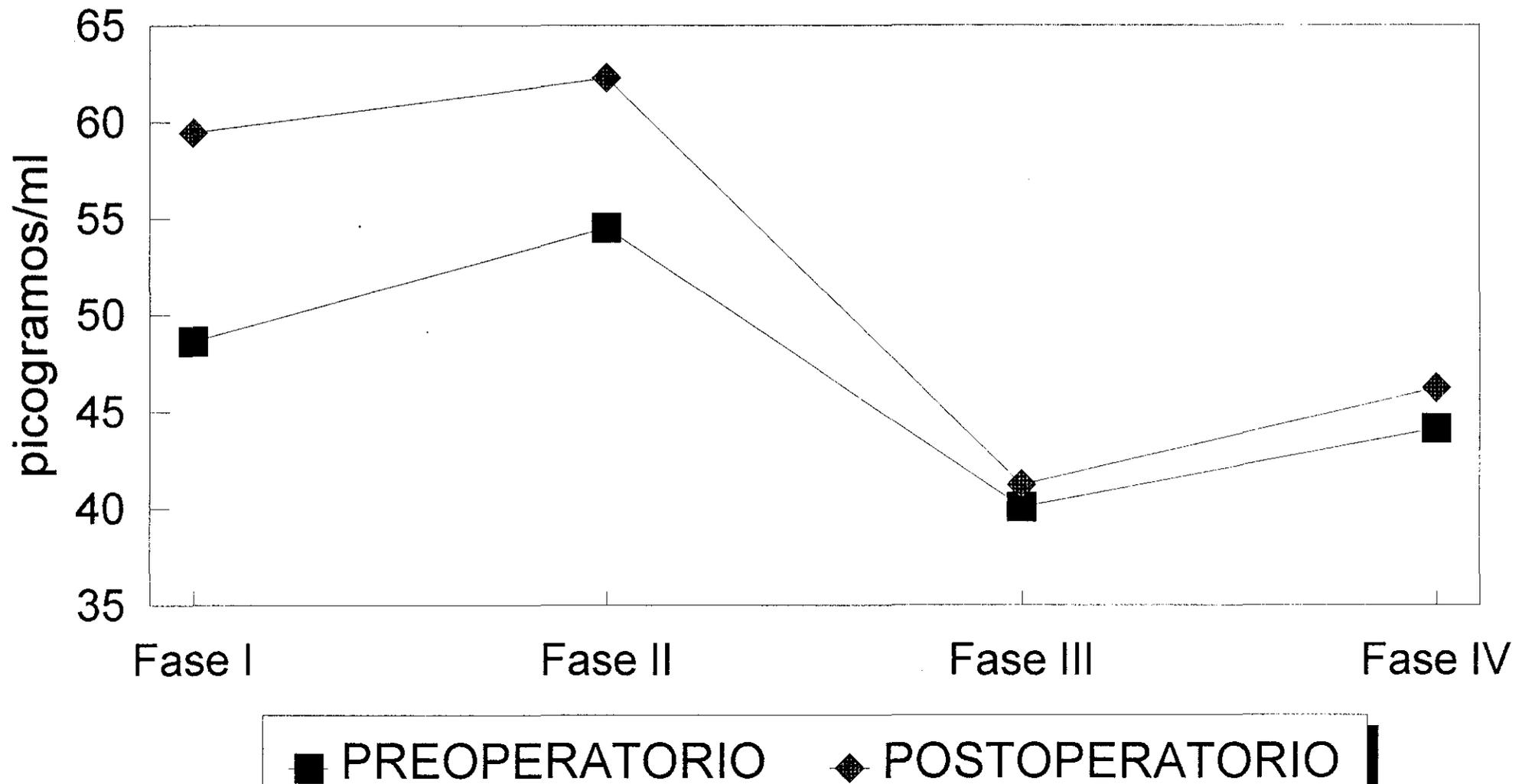
■ PREOPERATORIO ◆ POSTOPERATORIO

Concentración de motilina pre y postcolecistectomía

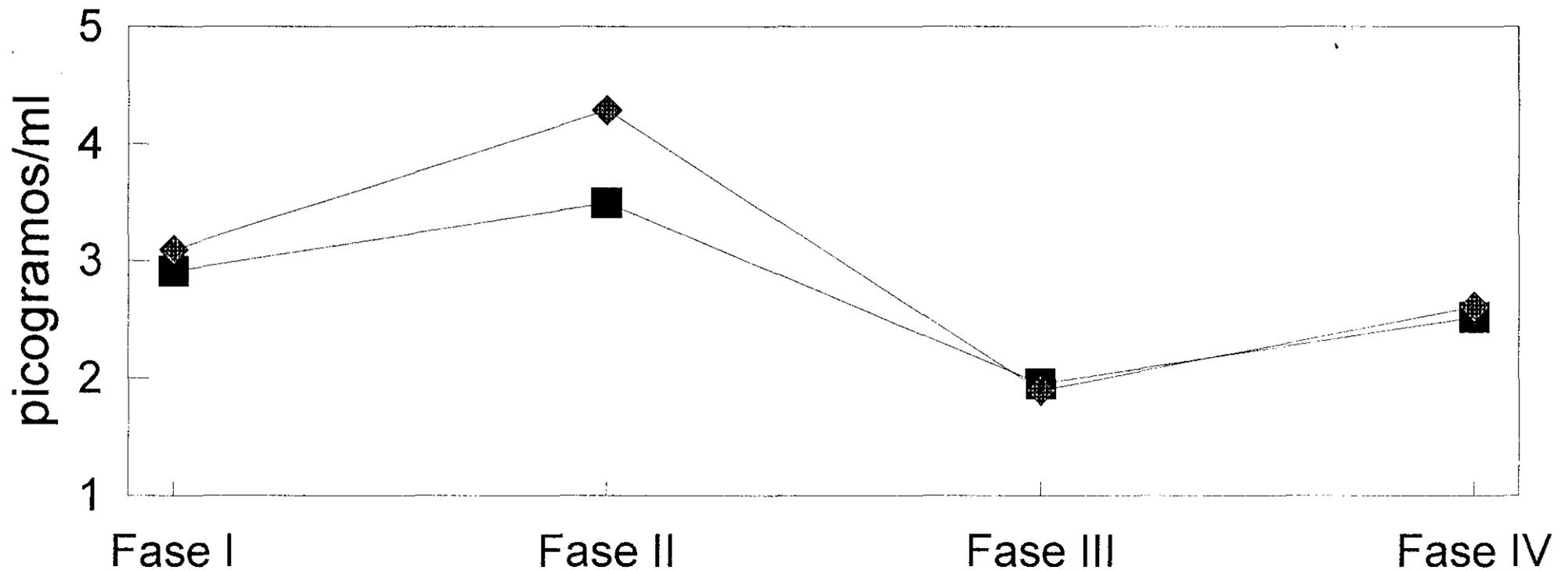


■ PREOPERATORIO ◆ POSTOPERATORIO

Concentración de gastrina pre y postcolecistectomía

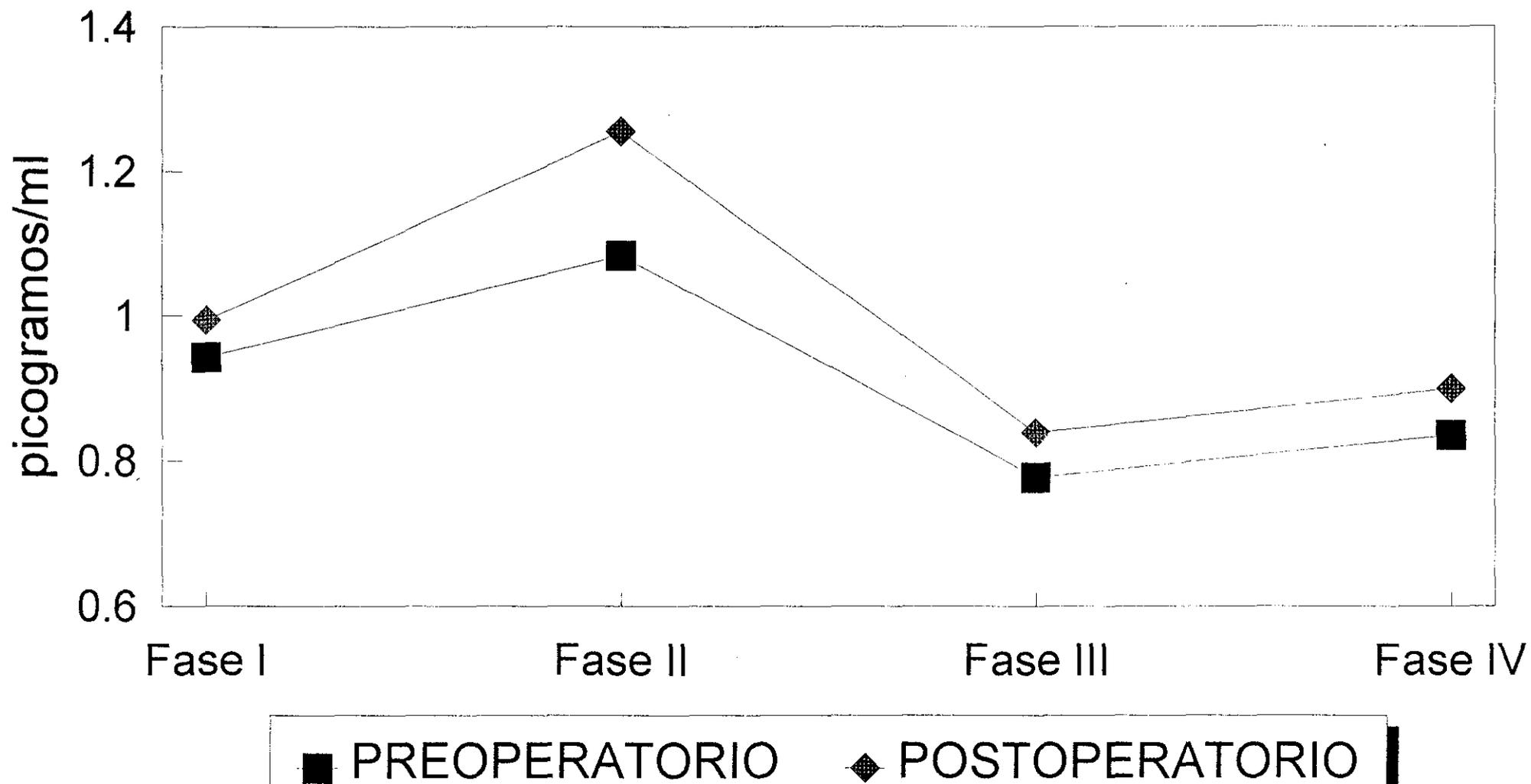


Concentración de CCK pre y postcolecistectomía



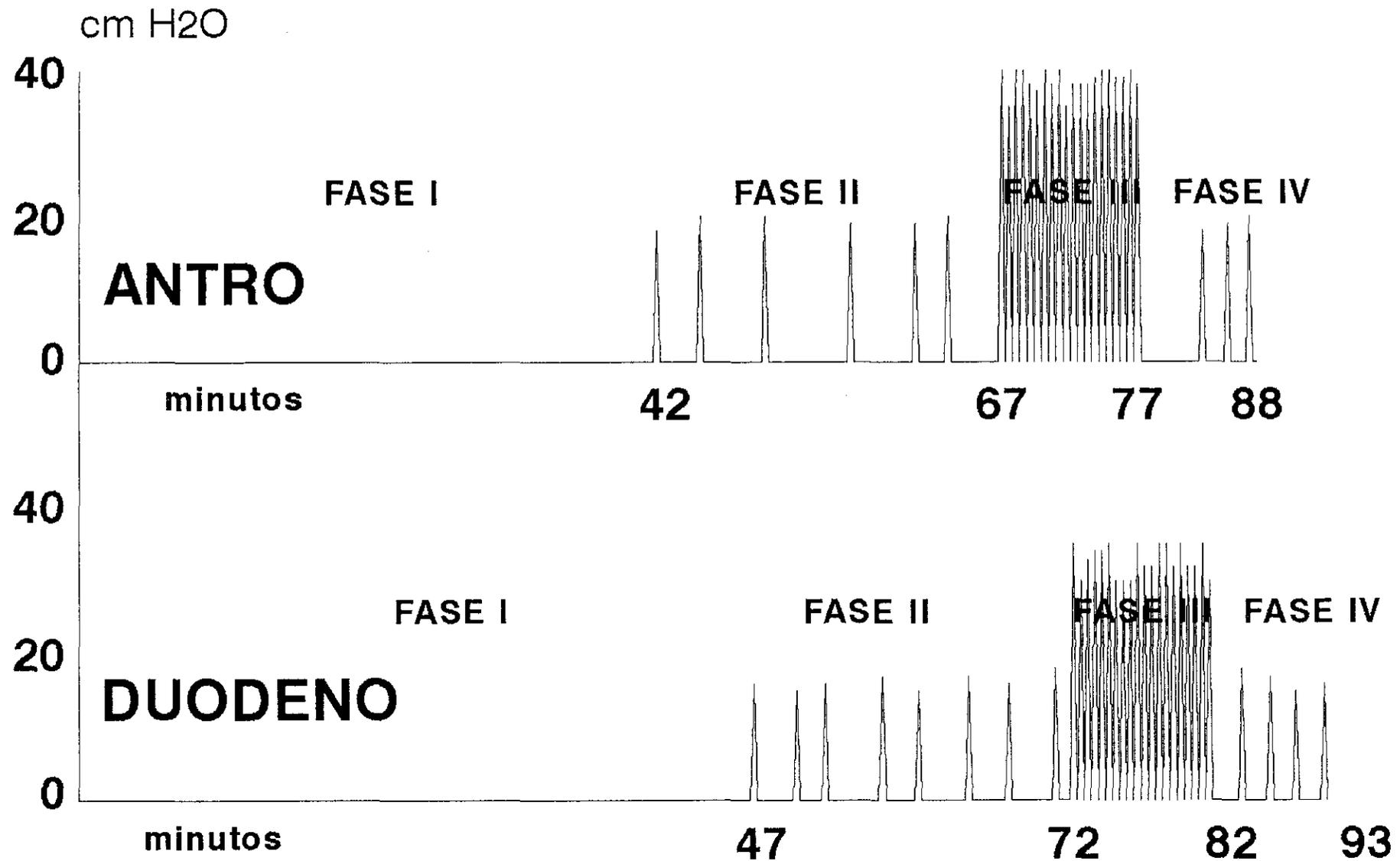
■ PREOPERATORIO ◆ POSTOPERATORIO

Concentración de secretina pre y postcolecistectomía



CARACTERISTICAS DEL COMPLEJO MOTOR INTERDIGESTIVO (IDMC)

1 Sin reflujo duodenogástrico - Preoperatorio



Vel. Av : 3 cm/m

CARACTERISTICAS DEL COMPLEJO MOTOR INTERDIGESTIVO (IDMC) 2 Con reflujo duodenogástrico - Preoperatorio

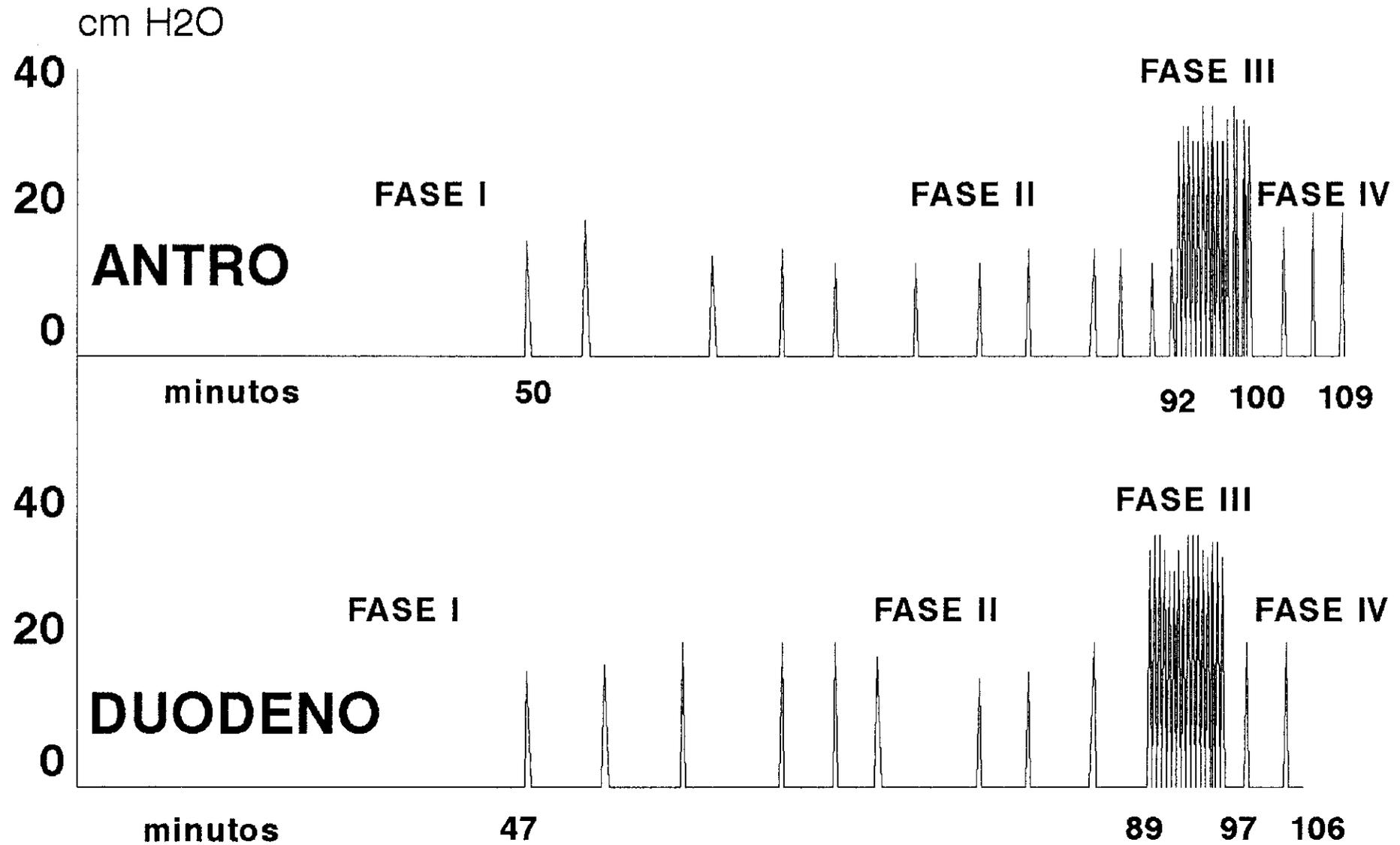


FIGURA 10

-190-

Vel. Av. retrógrado: 5 cm/m

CARACTERISTICAS DEL COMPLEJO MOTOR INTERDIGESTIVO (IDMC) 1 Sin reflujo duodenogástrico - Postoperatorio

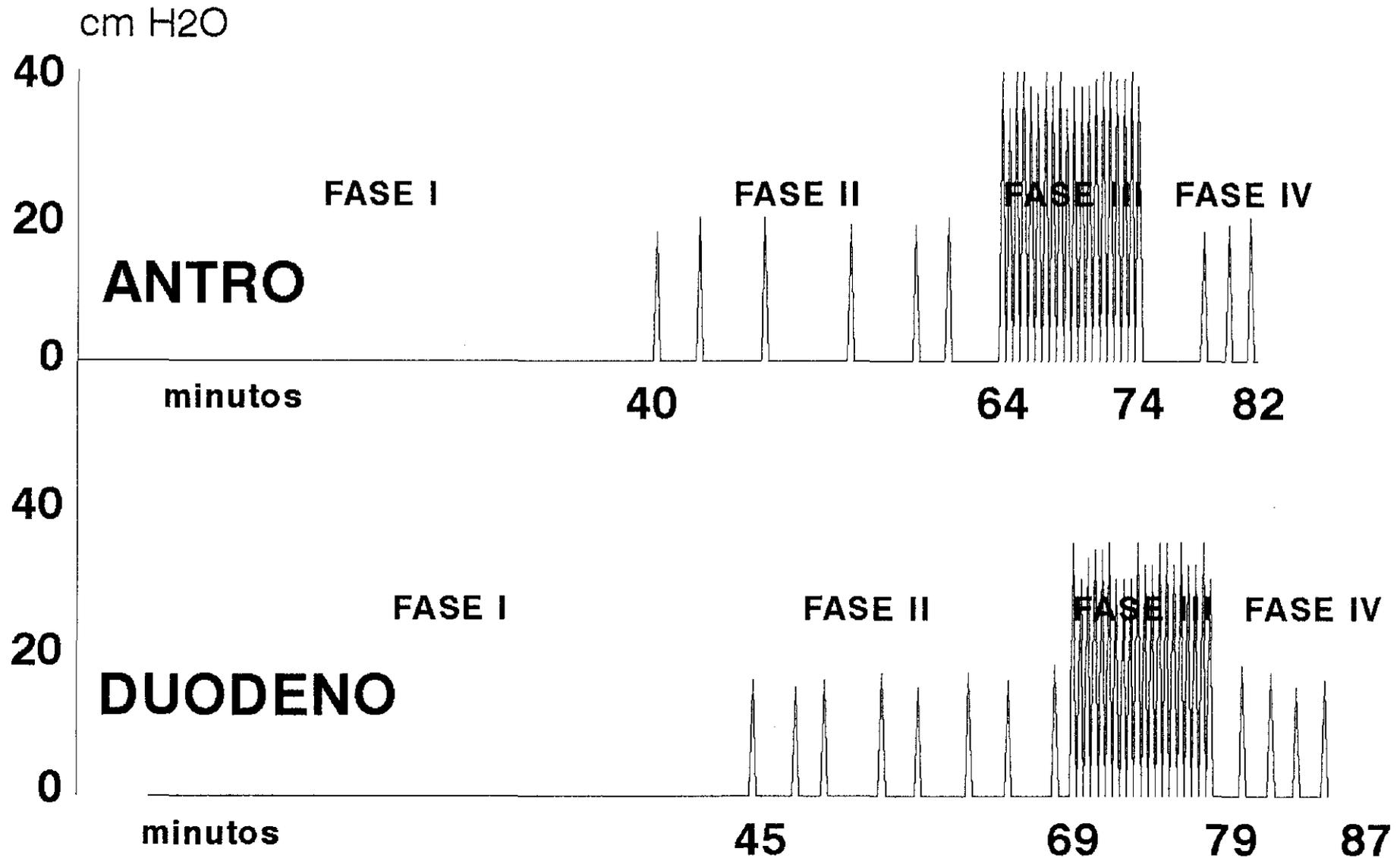
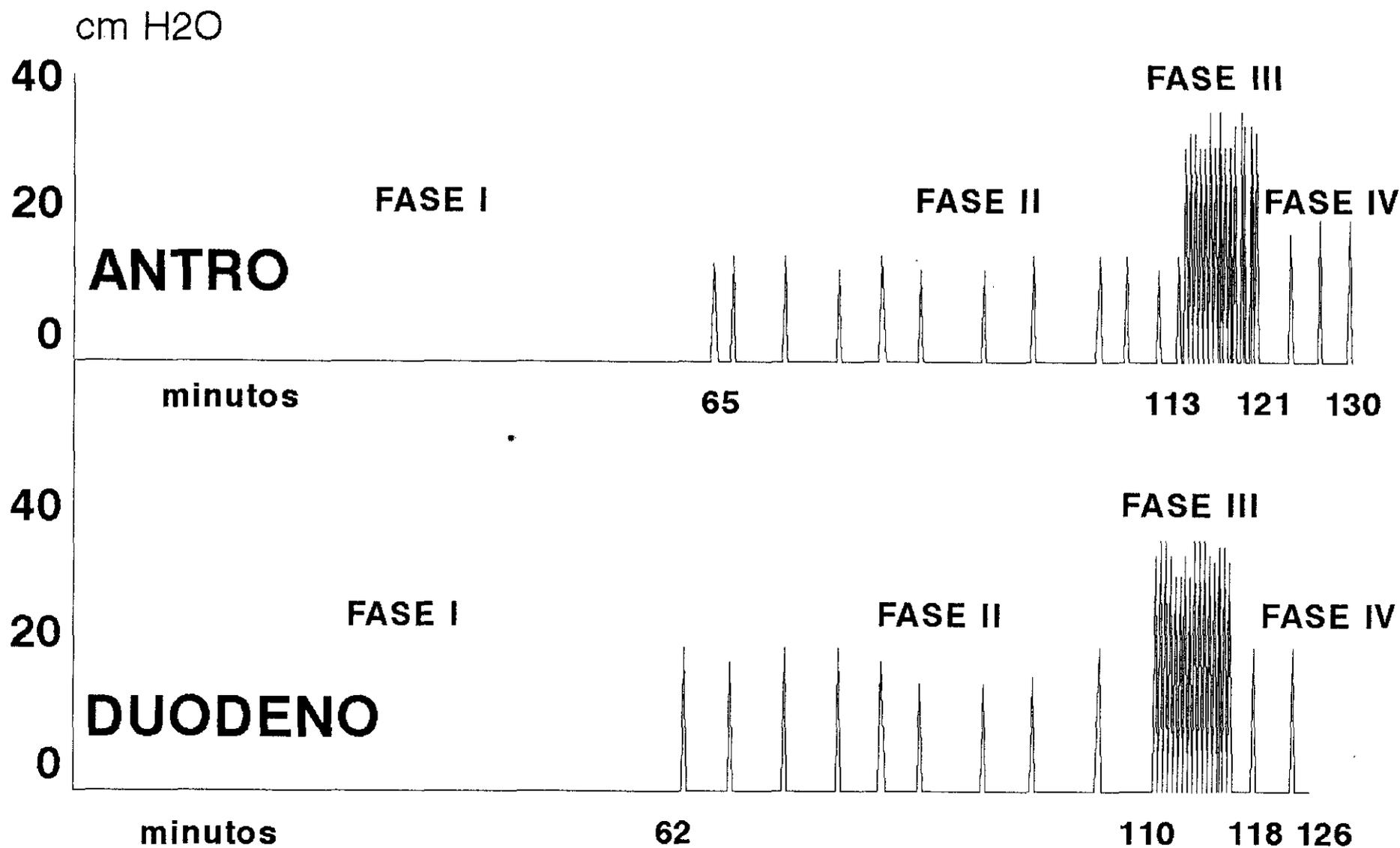


FIGURA II

-191-

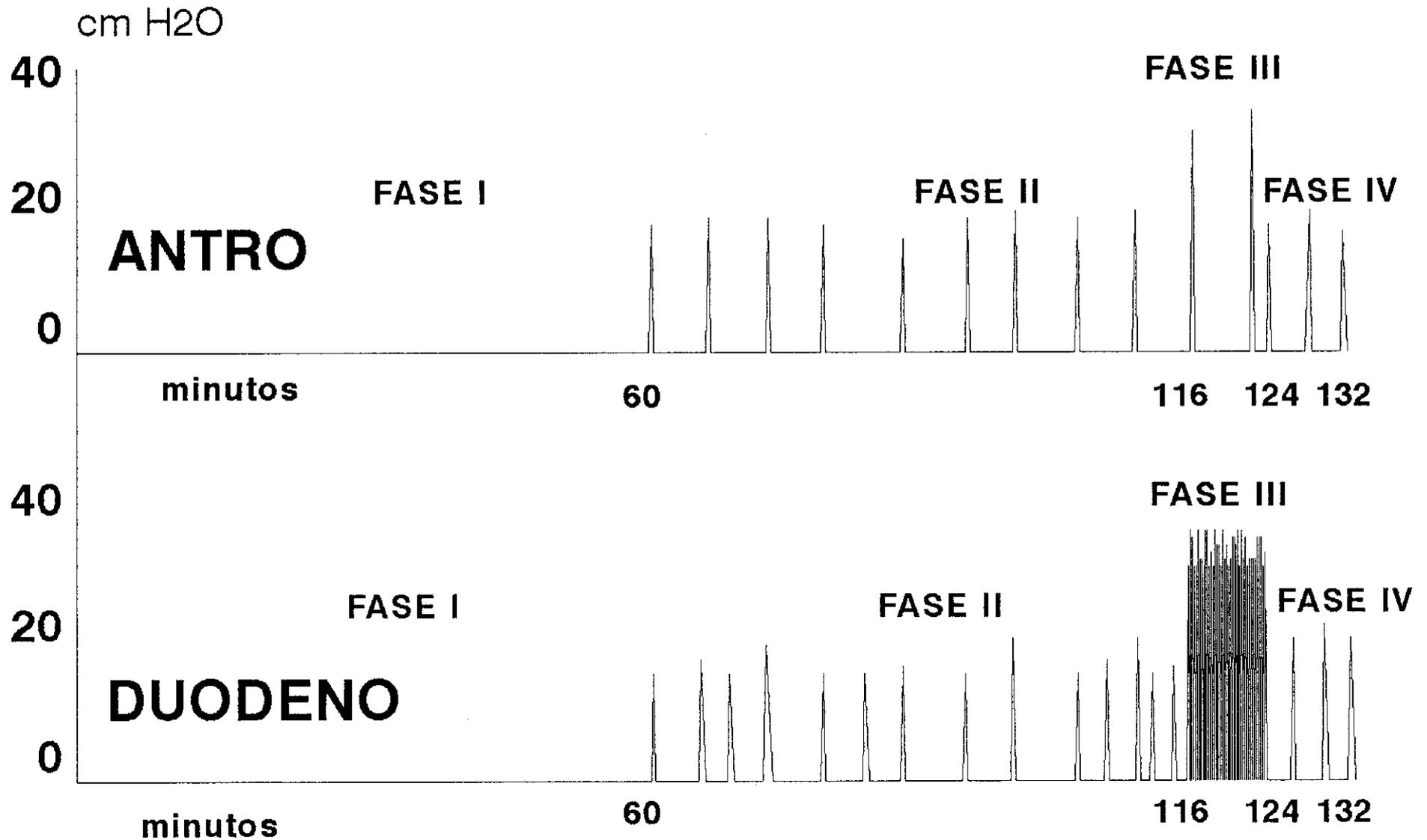
Vel. Av: 3 cm/m

CARACTERISTICAS DEL COMPLEJO MOTOR INTERDIGESTIVO (IDMC) 2 Con reflujo duodenogástrico - Postoperatorio



CARACTERISTICAS DEL COMPLEJO MOTOR INTERDIGESTIVO (IDMC)

3 Con reflujo duodenogástrico (no fase III en antro) - Postoperatorio



Vel. Av. retrógrado: 5 cm/m

DISCUSSION

1.- Reflujo duodenogástrico interdigestivo

El reflujo duodenogástrico es un hecho común durante el período interdigestivo (14) y se observa normalmente tanto en el perro (1) como en el hombre (2).

A tenor de los resultados de nuestro estudio, parece que la presencia de ácidos biliares en el jugo gástrico en mayor o menor cantidad es la norma durante el período interdigestivo, al menos en el perro, puesto que la observamos en todos los animales en el período preoperatorio. Por tanto, la presencia de ács. biliares en el jugo gástrico, como tal, no puede tomarse como un "marcador natural" del reflujo duodenogástrico; en todo caso su presencia en una concentración y con una determinada frecuencia (3, 4).

En condiciones normales, la secreción biliar hacia el duodeno se comporta de forma cíclica en relación con el complejo motor interdigestivo (2, 4, 28), siendo máxima hacia el final de la fase II del IDMC. Esto se corresponde con el patrón cíclico que se observa en el reflujo duodenogástrico: escaso durante la fase I, aumenta progresivamente durante la fase II hasta hacerse máximo al final de la misma, y disminuye significativamente durante las fases III y IV (2, 28).

En nuestro estudio se observó que la frecuencia del reflujo duodenogástrico interdigestivo en el período preoperatorio fue de un 31,25 % (10/32) durante la fase I, de un 50% (16/32) durante la fase II, 6,25% (2/32) durante la fase III y 9,37 % (3/32) durante la fase IV. Las concentraciones medias de ács. biliares en el jugo gástrico de la diferentes fases del IDMC en el período preoperatorio fueron 77,17 $\mu\text{mol/l}$ en la fase I; 127,89 $\mu\text{mol/l}$ en la fase

II; 25,99 $\mu\text{mol/l}$ en la fase III, y 37,24 $\mu\text{mol/l}$ en la fase IV. La cantidad de reflujo duodenogástrico interdigestivo fue de 36,68 $\mu\text{mol/h}$ en la fase I; 40,58 $\mu\text{mol/h}$ en la fase II; 3,17 $\mu\text{mol/h}$ en la fase III, y 4,14 $\mu\text{mol/h}$ en la fase IV.

Estos resultados confirman que la cantidad y la frecuencia del reflujo duodenogástrico interdigestivo son mayores durante la fase II, y que disminuyen de forma significativa durante las fases III y IV. Sin embargo, también demuestran que existe una cantidad y frecuencia de reflujo interdigestivo notable durante la fase I, período de quiescencia motora y secretora, a diferencia de lo observado por otros autores (2, 4, 14, 28).

En la práctica totalidad de los estudios revisados se hace referencia a la frecuencia y cantidad de reflujo duodenogástrico durante el ciclo motor interdigestivo. Suponemos que existe una referencia implícita a la fase II del IDMC o que se toma como valor de referencia al valor medio de todas las muestras de jugo gástrico obtenidas a lo largo de un ciclo motor interdigestivo completo. Sea como fuere, la frecuencia de reflujo duodenogástrico interdigestivo preoperatorio que nosotros obtenemos en la fase II del IDMC (50% de los casos), se encuentra dentro del rango obtenido por otros autores (1, 2, 5, 14, 28, 269). Asimismo, la concentración media de ács. biliares en el jugo gástrico (67,07 $\mu\text{mol/l}$) y la cifra de reflujo duodenogástrico medio interdigestivo (44,71 $\mu\text{mol/h}$) en el período preoperatorio, se ajustan a los valores observados por otros autores en voluntarios o animales de experimentación tomados como grupos control (1, 5, 14, 19, 23, 30, 37, 293, 294, 301).

2.- Reflujo duodenogástrico interdigestivo postcolecistectomía

Se había afirmado que la colecistectomía aumentaba de forma considerable la frecuencia y/o cantidad del reflujo duodenogástrico interdigestivo, sobre todo cuando se extirpaba una vesícula funcionante (5, 6, 15, 16, 18, 20, 23, 37, 292, 293, 298. 301).

En nuestro estudio se observó un aumento muy significativo en la concentración media de los ács. biliares en el jugo gástrico, tanto en el valor global de todo el período de registro como en el de cada una de las fases constitutivas del mismo. La concentración media de los ács. biliares en el jugo gástrico aumentó unas 16 veces con respecto a los valores preoperatorios (de 67,07 $\mu\text{mol/l}$ a 1077,33 $\mu\text{mol/l}$). En la fase I aumentó aproximadamente unas 16 veces (de 77,17 $\mu\text{mol/l}$ a 1228,82 $\mu\text{mol/l}$), en la fase II unas 12 veces (de 127,89 $\mu\text{mol/l}$ a 1513,66 $\mu\text{mol/l}$), en la fase III unas 27 veces (de 25,99 $\mu\text{mol/l}$ a 706,10 $\mu\text{mol/l}$), y en la fase IV unas 23 veces (de 37,24 $\mu\text{mol/l}$ a 860,73 $\mu\text{mol/l}$). El aumento de la concentración media de ács. biliares en el jugo gástrico en aproximadamente unas 16 veces tras la colecistectomía, es similar al observado por otros autores (5, 37, 298).

También hemos observado un aumento en la frecuencia del reflujo duodenogástrico interdigestivo. Si tomamos como punto de referencia la fase II del IDMC, la frecuencia aumentó 1,75 veces con respecto al valor preoperatorio (de un 50% a un 87,50% de los casos). No obstante, hay que resaltar que este incremento en la frecuencia del reflujo duodenogástrico tras la colecistectomía resultó aún mayor en las otras tres fases del complejo motor interdigestivo: 2,5 veces en la fase I (de un 31,25% a un 78,12%); 9,5 veces en la fase II (de un 6,25% a un 59,37%), y 6,7 veces en la fase IV (de un 9,37% a un

62,63%).

La cantidad de reflujo duodenogástrico interdigestivo aumentó unas 12 veces tras la colecistectomía (de un 44,71 $\mu\text{mol/h}$ a 543,19 $\mu\text{mol/h}$). En la fase I aumentó unas 15 veces (de 36,68 $\mu\text{mol/h}$ a 561,16 $\mu\text{mol/h}$), en la fase II unas 14 veces (de 40,58 $\mu\text{mol/h}$ a 564,85 $\mu\text{mol/h}$), en la fase III unas 18 veces (de 3,17 $\mu\text{mol/h}$ a 56,37 $\mu\text{mol/h}$), y en la fase IV unas 19 veces (de 4,14 $\mu\text{mol/h}$ a 76,89 $\mu\text{mol/h}$).

La cifra y la tasa de aumento del reflujo duodenogástrico interdigestivo tras la colecistectomía también resultan similares a los observados por otros autores (23, 293).

La pérdida del reservorio biliar tras la colecistectomía hace que la bilis fluya de forma continua al duodeno durante el período interdigestivo, sin aparente regulación por mecanismos nerviosos ni hormonales (6, 20). Sin embargo, se ha observado que tras la colecistectomía se siguen presentando pequeños picos en el flujo biliar hacia el duodeno, que se producen en la fase II tardía del IDMC, inmediatamente antes de iniciarse la fase III (6); es decir, que el flujo de bilis hacia el duodeno se sigue correlacionando con el IDMC tras la intervención (9).

La presencia continua de bilis en el duodeno, capaz de refluir hacia el estómago, resulta un factor predisponente para la aparición de reflujo duodenogástrico durante el período interdigestivo, tanto en el ser humano como en los animales de experimentación (1, 2, 5, 6, 13, 15, 16, 17, 18, 20, 23, 37, 293, 298); pero no explicaría por sí misma la aparición de un reflujo duodenogástrico patológico en los sujetos colecistectomizados. Lo que sí parece justificar es la presencia de un reflujo duodenogástrico en todas las fases

del complejo motor interdigestivo.

Aunque algunos autores (1, 14, 17) descartan la responsabilidad del segmento pilórico en la producción del reflujo duodenogástrico, no debería descartarse una disfunción pilórica como causa del aumento en cantidad y frecuencia tras la colecistectomía (5, 6, 15, 16, 23, 293). La sincronía motora entre el píloro y el duodeno es a menudo imperfecta (237, 250, 257), en el sentido de que durante las fases II y III la contracción duodenal se produciría antes de que el píloro se encontrase cerrado. Ahora bien, el mecanismo primario en la producción de tal falta de sincronía entre ambos acontecimientos es lo que permanece sin ser aclarado. Se han invocado alteraciones en la calidad de la bilis (7, 22, 23), en la liberación de péptidos gastrointestinales (24) o en la regulación neurógena (25, 26), tras la colecistectomía. Cualquiera de estos mecanismos primarios, por separado o actuando conjuntamente varios de ellos, podrían dar lugar a la producción de una disquinesia duodenal durante las fases II y III del IDMC, que ocasionaría una incoordinación entre la contracción duodenal y el cierre del esfínter pilórico (5, 6, 15, 16, 23).

Por otra parte, la función del esfínter pilórico y la cantidad de bilis capaz de refluir presente en el duodeno juegan un papel importante en la producción del reflujo duodenogástrico cuando se alteran simultáneamente (14). En condiciones normales de secreción biliar (secreción cíclica en relación con el IDMC), la resistencia del píloro durante la fase I no sería importante en el control del reflujo, debido a que en esta fase apenas existiría bilis en el duodeno capaz de refluir, al menos teóricamente; pero cuando durante la fase I está presente en el duodeno una gran cantidad de bilis capaz de refluir, como ocurre tras la

colecistectomía, la resistencia del píloro sería fundamental para impedir el paso de bilis hacia el estómago. Sin embargo, durante las fases II, III y IV, la resistencia antral y, sobre todo, la duodenal, predominarían sobre la pilórica (14).

Nosotros hemos observado un incremento notable de la frecuencia y la cantidad del reflujo duodenogástrico interdigestivo en la fase I tras la colecistectomía, proporcionalmente mayores que durante la fase II.

La alteración de la resistencia antroduodenal al reflujo duodenogástrico tampoco explicaría por sí misma el aumento del reflujo tras la colecistectomía.

Algunos autores (14, 237, 250) observaron que el reflujo era mayor durante la última parte de la fase II, cuando la resistencia antroduodenal era elevada; y, por otra parte, durante la fase I, aunque la resistencia antroduodenal era baja, el reflujo era menor. Además, según estos mismos autores, durante la fase III del IDMC el reflujo duodenogástrico de bilis era muy escaso, encontrándose una baja concentración de ács. biliares en el jugo gástrico; y, esto, posiblemente se debería a varios factores: 1) la acción de "limpieza" de la fase III antral sobre el contenido refluido desde el duodeno durante la fase II previa; 2) una actividad motora antroduodenal bien coordinada durante la fase III, que propulsaría el contenido intraluminal en dirección aboral, y 3) el aumento de la resistencia al reflujo duodenogástrico en el área antroduodenal durante la fase III.

Para MÜLLER- LISSNER y cols. (1), en el perro en ayunas sería el peristaltismo retropulsivo duodenal el determinante

del reflujo duodenogástrico aumentado, y no la disfunción pilórica. Según SCHULZE-DELRIEU (166), cuando las contracciones duodenales se van haciendo más potentes serían capaces de producir un flujo retrógrado por retropulsión, suceso que tendría lugar durante la fase II tardía del IDMC.

En condiciones normales, el factor que contribuye de manera primordial a la aparición o incremento del reflujo duodenogástrico interdigestivo es la actividad motora antroduodenal durante la fase II del IDMC, que ocurriría probablemente de modo incoordinado (14, 237, 250). Nosotros podemos añadir que la actividad motora antroduodenal incoordinada durante la fase III aumentaría el reflujo y mantendría el material refluido en el estómago, al perderse la acción de "limpieza" y de propulsión.

3.- Alteraciones en la coordinación motora antroduodenal tras la colecistectomía

La incoordinación motora antroduodenal ha sido propuesta como el principal mecanismo responsable del aumento de frecuencia y/o cantidad del reflujo duodenogástrico interdigestivo tras la colecistectomía (1, 2, 4, 5, 6, 15, 16, 21, 23, 28, 34, 227).

Algunos autores han postulado que cambios en la calidad de la bilis podrían ocasionar un papel importante en el aumento del reflujo duodenogástrico interdigestivo postcolecistectomía, al producir una disquinesia duodenal (7, 22, 23).

Otros autores (4) han observado que una fase II anormalmente prolongada podría inducir un aumento de la cantidad y frecuencia del reflujo duodenogástrico

interdigestivo; y, por otra parte, un retraso o ausencia de la aparición de la fase III a nivel antral disminuiría la capacidad de aclaramiento del estómago distal para eliminar el contenido duodenal refluido.

MIRANDA y cols. (21), en un estudio en pacientes con reflujo duodenogástrico, encontraron una disminución significativa de la motilidad antral durante la fase II, ausencia de fase III en todos los niveles del registro en un 30% de los casos y un inicio en duodeno proximal o más distalmente de la fase III, que no aparecía en antro, en un 60% de los casos.

TESTONI y cols. (4) observaron en otro estudio que la duración media del IDMC se encontraba significativamente aumentada en sujetos con reflujo duodenogástrico en comparación con los sujetos control, y que la duración y frecuencia de aparición de la fase III antral se encontraban significativamente reducidos.

En un estudio reciente (227) se concluyó que un enlentecimiento en la migración duodenal de la fase III y una disminución de la actividad antral en las fases II y III, podrían contribuir a la existencia de un reflujo duodenogástrico aumentado en frecuencia y/o cantidad en los pacientes colecistectomizados.

En nuestro estudio se observó que tras la colecistectomía se produjo un aumento significativo en la duración media del IDMC con respecto al período preoperatorio. Tan sólo 2 casos (6,25%) mostraron una duración media \leq 90 min., esto es, a la duración media del IDMC preoperatorio; mientras que en ningún caso en el período preoperatorio hubo una duración media igual o superior a la del período postoperatorio (119 min.).

Tras la colecistectomía, la duración media de la fase I aumentó unos 13 min., y unos 17 min. la de la fase II. La duración media de la fase III disminuyó 1,5 min. y la de la fase IV se mantuvo similar.

Por tanto, parece que el aumento en la duración media del IDMC tras la colecistectomía se produce fundamentalmente a expensas de un alargamiento de la fase II, que llega a representar un 36,67% de la duración media total del IDMC, mientras que en el período preoperatorio representaba un 29,19%. Aunque la fase I también aumenta su duración media tras la colecistectomía, su porcentaje prácticamente se mantiene, pasando de un 47,26% a un 45,74%.

Por otra parte, se observó una significativa disminución en la duración media de la fase III tras la colecistectomía, no tanto en valores absolutos (de 11,00 min. pasa a 9,50 min.) como en el porcentaje que representaba en la duración media total del IDMC (de 12,22% pasa a 8,35%).

Se observó una fuerte correlación entre la duración de la fase II y el comienzo de la fase III, tanto en el período preoperatorio como tras la colecistectomía. Asimismo se observó una correlación notable entre la concentración de ács. biliares en el jugo gástrico en las fases II y III y el momento de aparición de la fase III, correlación que resultó más nítida tras la colecistectomía. No hubo correlación entre la concentración plasmática de ningún péptido en las fases II y III, y el momento de aparición de la fase III.

La fase III comenzó en antro y siguió en duodeno en el 78% de los casos en el período preoperatorio, y en el 22% restante comenzó antes en el duodeno y siguió en antro. En 6 de los 7 casos (86%) en los que la fase III comenzó antes en

el duodeno, este patrón se mantuvo tras la colecistectomía; mientras que en 1 caso (14%) la fase III duodenal no se siguió de una fase III a nivel del antro.

Tras la colecistectomía, la fase III comenzó en antro y siguió en duodeno en el 37% de los casos; comenzó en duodeno y siguió en antro en el 47% de los casos, y apareció tan sólo en duodeno en el 16% de los casos. En 12 casos (37%) se mantuvo el patrón preoperatorio de comienzo en antro; en 9 casos (28%) el patrón de comienzo en antro cambió a comienzo en duodeno, y en 4 casos (12%) el patrón de comienzo en antro cambió hacia aparición tan sólo en duodeno.

Por tanto, tras la colecistectomía parece producirse un desplazamiento aboral en el lugar de comienzo del complejo motor migrador interdigestivo (MMC) o fase III (78% de comienzos en antro en el período preoperatorio, frente a 73% de comienzos en duodeno tras la colecistectomía). Por otra parte, en un 15,6% de los casos (5 de 32) no apareció una fase III antral.

4.- Concentración de péptidos intestinales en plasma tras la colecistectomía

WILSON y cols. (24) consideraron que el flujo de bilis hacia el duodeno que ocasionaba la pérdida del reservorio biliar podía contribuir al aumento del reflujo duodenogástrico en los pacientes colecistectomizados, pero el mecanismo fisiopatológico del mismo no quedaba totalmente explicado. Una motilidad antroduodenal anormal, la incompetencia del esfínter pilórico o ambos, podrían estar relacionados con la aparición del reflujo duodenogástrico interdigestivo postcolecistectomía.

La actividad motora gastrointestinal está regulada en última instancia por hormonas y neuropéptidos gastrointestinales en conjugación con el sistema nervioso entérico intrínseco (25), por lo que la alteración en la coordinación motora antroduodenal durante el período interdigestivo en los pacientes colecistectomizados podría implicar a alguno de estos péptidos gastrointestinales, cuya liberación se alterase tras la intervención.

En el estudio de WILSON y cols. (24) en sujetos con reflujo duodenogástrico primario, los niveles de Gastrina, CCK, Secretina, Motilina, PYY, PP y Glucagón fueron similares a los de los sujetos control en el período interdigestivo. Sin embargo, encontraron alteraciones en las concentraciones plasmáticas de determinados péptidos en el período postprandial, lo que llevó a sugerir a estos autores que cambios adaptativos de los péptidos gastrointestinales reguladores podrían estar relacionados con una actividad motora antroduodenal incoordinada, y que la determinación de péptidos gastrointestinales podría llegar a ser un método útil en el diagnóstico del reflujo duodenogástrico primario.

En nuestro estudio determinamos la concentración plasmática de determinados péptidos gastrointestinales antes y después de la colecistectomía, en la esperanza de observar alguna modificación tras la extirpación de una vesícula funcionante.

La Secretina produce una inhibición parcial de la actividad motora gástrica y duodenal en perros (19) y en humanos (207). La Gastrina y la CCK parece que inhiben la actividad motora interdigestiva en el perro (19).

En el perro, la Motilina presenta receptores

exclusivamente en los nervios intrínsecos entéricos, y su liberación produce una liberación de Ach, que actúa a nivel nicotínico y muscarínico (202, 215). La presencia de jugo alcalino biliopancreático en el duodeno, así como la estimulación vagal o de los nervios intrínsecos entéricos, provocan la liberación de Motilina en el perro (218). La concentración plasmática de Motilina mantiene una estrecha relación con la actividad motora interdigestiva (218) y está implicada en el control de la secuencia periódica de los frentes de actividad o fases III (217). En el perro, los valores plasmáticos máximos de Motilina se han observado coincidiendo con la aparición de la fase III, produciéndose un incremento gradual durante la fase II, una disminución gradual durante la fase IV y un nivel mínimo durante la fase I (217, 221).

Nosotros hemos observado que la concentración plasmática de Motilina en el período preoperatorio muestra un pico máximo al comenzar la fase III, una disminución progresiva durante la fase IV, un nivel mínimo durante la fase I y un incremento progresivo durante la fase II. Sin embargo, no se produjeron alteraciones significativas en el comportamiento de la concentración plasmática de Motilina tras la colecistectomía, manteniéndose un patrón casi idéntico al del período preoperatorio.

La concentración plasmática de Gastrina en el período preoperatorio parece mostrar un pico máximo durante la fase II y una disminución progresiva hasta alcanzar un nivel mínimo en la fase III, pero no se observan alteraciones significativas en este patrón tras la colecistectomía. El comportamiento de la CCK y la Secretina resultó similar al de la Gastrina, y tampoco se observaron alteraciones significativas tras la colecistectomía.

La correlación entre la concentración de los ács. biliares en el jugo gástrico y la concentración de los diversos péptidos en plasma resultó débil en todas las fases de ambos períodos pre y postoperatorio.

5.- Posible aplicación clínica

Estos resultados, obtenidos en animales y en condiciones de experimentación, podrían tener una importante aplicación clínica.

La mayoría de las colecistectomías representan un éxito, por el alivio de los síntomas conseguido tras la intervención. Sin embargo, en un 10-30% de los pacientes colecistectomizados los síntomas reaparecen o se desarrollan nuevas molestias dispépticas con el tiempo, denominadas en conjunto síndrome postcolecistectomía (6, 33, 34, 35, 36, 306). En una gran mayoría de estos casos se llega a identificar una causa que pueda justificar la sintomatología (cálculos biliares residuales, pancreatitis recurrente, úlcus péptico gastroduodenal o colon irritable), pero en algunos casos no se identificará una causa obvia que justifique las molestias. En estos casos, la presencia de un reflujo biliopancreático aumentado en frecuencia y/o cantidad, bien por sí mismo (inhibición de la actividad de la pepsina por los ács. biliares refluídos) (307) o a través de un efecto lesivo sobre la mucosa gástrica (gastritis por reflujo alcalino biliopancreático) (13, 15, 16, 20, 23, 31, 32), podría ser un factor responsable de los síntomas dispépticos que constituyen el síndrome postcolecistectomía.

Los nuevos métodos de monitorización continua del pH intragástrico durante 24 h. de forma ambulatoria, y de manometría ambulatoria durante 24 h. para registro de la

actividad motora antroduodenal, permitirán de forma cómoda y fiable el estudio de aquellos pacientes colecistectomizados con síntomas dispépticos no atribuibles a una causa concreta que justifique sus molestias, en los que, muy probablemente, el reflujo duodenogástrico tenga un papel relevante, y las alteraciones en la coordinación motora antroduodenal sean responsables de la producción y perpetuación de aquél.

Por último, estamos de acuerdo con WILSON y cols. (24) en el sentido de que la determinación de péptidos gastrointestinales podría llegar a ser con el tiempo un método útil en el diagnóstico y explicación del reflujo duodenogástrico primario y, por supuesto, en el reflujo duodenogástrico interdigestivo postcolecistectomía. Aunque nuestro estudio no demuestra modificaciones en el comportamiento de determinados péptidos tras la colecistectomía, a pesar de la existencia de reflujo duodenogástrico y alteraciones motoras antroduodenales interdigestivas, el estudio de alguno de los numerosos péptidos que han sido relacionados en la actualidad con la función motora gastroduodenal, podría iluminar la comprensión de los acontecimientos motores causantes del reflujo duodenogástrico.

CONCLUSIONES

1.- La colecistectomía produce un aumento importante del reflujo duodenogástrico de ácidos biliares durante el período interdigestivo, en una fase tan precoz como a las 6 semanas de la intervención, cuando se extirpa una vesícula funcionante.

2.- La cantidad y la frecuencia del reflujo duodenogástrico aumentan de forma muy significativa tras la colecistectomía, tanto en sus valores medios totales como en los de cada una de las fases del complejo motor interdigestivo.

3.- La cantidad y frecuencia del reflujo duodenogástrico siguen siendo mayores, en valores absolutos, durante la fase II del complejo motor interdigestivo tras la colecistectomía. No obstante, se observa un mayor incremento porcentual de la cantidad y la frecuencia del reflujo durante la fase III, así como que existe un reflujo importante durante el período de quiescencia motora (fase I).

4.- Tras la colecistectomía se observan una serie de alteraciones en la secuencia normal del complejo motor interdigestivo:

* Aparece un aumento significativo en la duración media del ciclo motor interdigestivo en la práctica totalidad de los casos.

* El aumento en la duración media del ciclo motor interdigestivo se produce fundamentalmente a expensas de un aumento en la duración media de la fase II, que incrementa de forma muy significativa su porcentaje en la duración total del complejo motor interdigestivo.

* La fase I, aunque aumenta en su duración media, mantiene

prácticamente invariable su porcentaje en la duración total del complejo motor interdigestivo.

* La fase III acorta de forma significativa su porcentaje en la duración media del complejo motor interdigestivo.

* Existe una fuerte correlación entre la duración de la fase II y el momento de aparición de la fase III, al permanecer prácticamente invariable el intervalo que representa la fase I.

* Existe una fuerte correlación entre la concentración de los ácidos biliares en el jugo gástrico en las fases II y III y el momento de aparición de la fase III.

* Se produce un desplazamiento aboral en el lugar de comienzo de la fase III, que tiende a iniciarse en el duodeno.

5.- No se observa ningún cambio significativo en la concentración plasmática de Motilina, Gastrina, CCK ni secretina tras la intervención, conservándose prácticamente sin alteraciones el patrón preoperatorio.

6.- No se observa correlación entre la concentración de ácidos biliares en el jugo gástrico y la concentración plasmática de las diversas hormonas estudiadas.

7.- El reflujo duodenogástrico interdigestivo postcolecistectomía parece, por tanto, deberse a una alteración en la coordinación motora antroduodenal en las fases II y III del complejo motor interdigestivo en el sentido de una prolongación anormal de la fase II y de un retraso o ausencia en la aparición de la fase III a nivel

antral; además de a la presencia permanente de una cantidad importante de bilis en el duodeno dispuesta a refluir hacia el estómago.

RESUMEN

El reflujo duodenogástrico interdigestivo es un acontecimiento normal en el perro.

Tras la colecistectomía se produce un aumento considerable y cantidad del reflujo duodenogástrico interdigestivo.

La presencia continua de bilis en el duodeno capaz de refluir al estómago, una disfunción pilórica durante la contracción duodenal en las fases II y III, y una alteración en la coordinación motora antroduodenal, son los mecanismos intermedios que se han invocado para justificar la presencia de este reflujo duodenogástrico aumentado tras la colecistectomía.

Parece que la presencia continua de bilis en el duodeno podría explicar un aumento del reflujo duodenogástrico durante la fase de quiescencia motora; pero durante las fases de actividad del ciclo motor interdigestivo el papel fundamental en el aumento del reflujo duodenogástrico correría a cargo de la actividad motora antroduodenal, mal coordinada.

Tras la colecistectomía se observa un aumento significativo de la duración media del ciclo motor interdigestivo, fundamentalmente a expensas de una fase II anormalmente prolongada. Por otra parte, se produce una disminución significativa en la duración media de la fase III, que perdería así parte de su papel de "limpieza" del contenido refluido hacia el estómago. Por último, se produce un desplazamiento aboral hacia el duodeno en el comienzo de la fase III y, con frecuencia, una ausencia de la misma a nivel del antro, por lo que las contracciones duodenales podrían encontrar abierto el píloro y favorecer el reflujo por peristaltismo retropulsivo.

Aunque no se produce un cambio en el comportamiento de la concentración plasmática de los péptidos estudiados, no se puede descartar que el mecanismo primario de la alteración de la coordinación motora antroduodenal sea un trastorno en la liberación de alguno de los múltiples péptidos que en la actualidad se han invocado con algún tipo de efecto sobre la misma, bien por sí mismos o en conjunción con el sistema nervioso intrínseco entérico.

BIBLIOGRAFIA

1. Müller-Lisner S.A., Schattenmann G, Schenker G., Sonnenberg A., Hollinger A., Siewert J.R., Blum A.L.: "Duodenogastric reflux in the fasting dog: Role of pylorus and duodenal motility". Am. J. Physiol., 241: G159-G162, 1.981.

2. Keane F.G., Di Magno E.P., Malagelada J.R.: "Duodenogastric reflux in humans: Its relationship to fasting antroduodenal motility and gastric, pancreatic and biliary secretion". Gastroenterol. 81: 726-731, 1.981.

3. Heading R.C.: "Duodenogastric reflux". Gut, 24: 507-509, 1.983.

4. Testoni P.A., Fanti L., Passaretti S., Masci E., Guslandi M., Tittobello A.: "Interdigestive motility pattern in subjects with duodenogastric bile reflux". Scand. J. Gastroenterol., 22: 757-762, 1.987.

5. Svensson J.O., Gelin J., Svanvik J.: "Gallstones, cholecystectomy, and duodenogastric reflux of bile acid". Scand. J. Gastroenterol., 21: 181-187, 1.986.

6. Luján J.A., Robles R., Parrilla P., Lirón R., Torralba J.A., Cifuentes J.: "Duodenogastric reflux in patients with biliary lithiasis before and after cholecystectomy". Surg. Gynecol. Obstet., 176: 116-118, 1.993.

7. Malagelada J.R., Go V.L.W., Summerskill W.H.J., Gamble W.S.: "Bile acid secretion and biliary bile acid composition altered by cholecystectomy". Am. J. Dig. Dis., 18 (5): 455-459, 1.973.

8. Traynor O.J., Dozois R.R., Di Magno E.P.: "Canine interdigestive and postprandial gallbladder motility and emptying". Am. J. Physiol., 246: 426-432, 1.984.

9. Peeters T.L., Van Trappen G., Janssen S.J.: "Bile acid output and the interdigestive migrating motor complex in normals and in cholecystectomized patients". Gastroenterol., 79: 678-681, 1.980.

10. Fisher R.S., Cohen S.: "Physiological characteristics of the human pyloric sphincter". Gastroenterol., 64: 65-67, 1.973.

11. Valenzuela J.E., Defilippi C.: "Pyloric-sphincter studies in peptic ulcer patients". Dig. Dis. Sci., 21: 229-232, 1.976.

12. Taylor T.V.: "Postvagotomy and cholecystectomy syndrome". Ann. Surg., 194: 625-629, 1.981.

13. Brough W.A., Taylor T.V., Torrance H.B.: "The effect of cholecystectomy on duodenogastric reflux in dogs and humans". Scand. J. Gastroenterol., 19 (Suppl. 92): 242-244, 1984.

14. Mearin F.: "Resistencia al flujo ejercida por el área antroduodenal: influencia en el control del reflujo duodenogástrico". Tesis doctoral, Universidad Autónoma de Madrid, 1.985.

15. Kalima T., Sjöberg J.; "Bile reflux after cholecystectomy". Scand. J. Gastroenterol., 16 (Suppl. 67): 153-156. 1.981.

16. Buxbaum K.L.: "Bile gastritis occurring after

cholecystectomy". Am. J. Gastroenterol., 77(5): 305-311, 1982.

17. Brough W.A., Taylor T.M., Taylor J.: "The surgical factor influencing duodenogastric reflux". Br. J. Surg., 71: 770-773, 1.984.

18. Brown T.H., Walton G., Cheadle W.G., Larson G.M.: "The alkaline shift in gastric pH after cholecystectomy". Am. J. Surg., 157: 58-65. 1.989.

19. Ehrlein H.J.: "Gastric and duodenal motility in relation to duodenogastric reflux in healthy dogs". Scand. J. Gastroenterol., 16 (Suppl.67): 23-27, 1.981.

20. Warshaw A.L.: "Bile gastritis without prior gastric surgery: Contributing role of cholecystectomy". Am. J. Surg., 137: 527-531, 1.979.

21. Miranda M., Defilippi C., Valenzuela J.E.: "Abnormalities of interdigestive motility complex and increased duodenogastric reflux in gastric ulcer patients". Dig. Dis. Sci., 30 (1): 16-21. 1.985.

22. Gadacz T.R., Zuidema G.D.: "Bile acid composition in patients with and without symptoms of postoperative reflux gastritis". Am. J. Surg., 135: 48-52, 1.978.

23. Lorusso D., Mangini V., Misciagna G., Messa C., Giorgio P., Caruso M.L., Lacatena M., Giorgio I.: "Pre-and postcholecystectomy duodenogastric reflux". Dig. Surg., 3: 305-310, 1.986.

24. Wilson P., Welch N.T., Hinder R.A., Anselmino M.,

Herrington M.K., De Meester T.R., Adrian T.F.: "Abnormal plasma gut hormones in pathological duodenogastric reflux and their response to surgery". Am. J. Surg., 165: 169-177, 1.993.

25. Thompson J.C.: "Humoral and nervous control of gut function". Am. J. Surg., 161: 6-18, 1.991.

26. Grace P.A., Pitt H.A.: "Cholecystectomy alters the hormonal response of the sphincter of Oddi". Surgery., 102: 186-194, 1.987.

27. Wyatt A.P.: "The relationship of the sphincter of Oddi to the stomach, duodenum, and gallbladder". J. Physiol. (Lond), 193: 225-243, 1.967.

28. Rees W.D.W., Go V.L.W., Malagelada J.R.: "Simultaneous measurement of antroduodenal motility, gastric emptying and duodenogastric reflux in man". Gut., 20: 963-970, 1.979.

29. Khan S.A.: "Bile gastritis after cholecystectomy. A retrospective analysis with comparative non-cholecystectomy groups" (Abstract). Gastroenterol., 84: 1.207, 1.983.

30. Hoare A.M., Keighley M.R.B., Starkey B., Alexander-Williams J.: "Measurement of bile acids in fasting gastric aspirates: an objective test for fasting bile reflux after gastric surgery". Gut., 19: 166-169, 1.978.

31. Johnson A.G.: "Pyloric function and gallstone dyspepsia". Br. J. Surg., 59: 449-454, 1.972.

32. Nahrwold D.L.: "Bile as a gastric secretory stimulant". Surgery., 71: 157-160, 1.972.

33. Bodvall B.: "The postcholecystectomy syndromes". Clin. Gastroenterol., 2: 103-126, 1.973.
34. Ros E., Zambon D.: "Postcholecystectomy symptoms. A prospective study of gallstone patients before and two years after surgery". Gut., 28: 1.500-1.504, 1.987.
35. Moody F.: "Postcholecystectomy syndromes". Surg. Ann., 19: 205-220, 1.987.
36. Lasson A.: "The postcholecystectomy syndrome: Diagnostic and therapeutic strategy". Scand. J. Gastroenterol., 22: 897-902, 1.987.
37. Eyre-Brook I.A., Smythe A., Bird N.C., Mangnall Y., Johnson A.G.: "Relative contribution of bile and pancreatic juice duodenogastric reflux in gastric ulcer disease and cholelithiasis". Br. J. Surg., 74: 721-725, 1.987.
38. Hand B.H.: "Anatomy and function of the extrahepatic biliary system". Clin. Gastroenterol., 2: 3-10, 1.973.
39. O'Brien J.J., Shaffer E.A., Williams L.F.: "A physiological model to study gallbladder function in primates". Gastroenterology., 67: 119-124, 1.974.
40. Pomare E.W., Heaton K.W.: "The effect of cholecystectomy on bile salt metabolism". Gut., 14: 753-762, 1.973.
41. Wheeler H.O.: "Concentrating function of the gallbladder". Am. J. Med., 51: 588-592, 1.971.
42. Diamond J.M., Harrison S.C.: "The effect of membrane

fixed charges on diffusion potentials and streaming potentials". J. Physiol. (Lond), 183: 37-41, 1.966.

43. Gilsdorf R.B. "The effect of simulated gallstones on gallbladder pressures and bile flow in response to eating". Surg. Gynecol. Obstet., 138: 161-164, 1.974.

44. Neri M., Cuccurullo F., Marzio L.: "Effect of somatostatin on gallbladder volume and small intestinal motor activity in humans". Gastroenterology., 98: 316-320, 1.990.

45. Doyle J.S., Farrar J.T.: "A sphincteric mechanism in the cystic duct of dogs". Irish. J. Med., 2: 109-112. 1.969.

46. Scott G.W., Otto W.J.: "Resistance and sphincter-like properties of the cystic duct". Surg. Gynecol. Obstet., 149: 177-180, 1.979.

47. Boyden E.A.: "The sphincter of Oddi in man and certain representative mammals". Surgery., 1: 25-30, 1.937.

48. Boyden E.A.: "The anatomy of the choledochoduodenal junction in man". Surg. Gynecol. Obstet., 104: 641-648, 1.957.

49. Ryan J.P.: "Motility of the gallbladder and biliary tree". En: Johnson L.P., Christensen J., Grossman M.I., et al (eds): Physiology of the Gastrointestinal Tract. New York, Raven Press, p. 473, 1.986.

50. Brooks F.P.: "The secretion of bile". Am. J. Dig. Dis., 14: 343-349, 1.969.

51. Prandi D., Erlinger S., Glasinovic J.C.: "Canalicular

bile production in man". *Digestion*, 8: 437-446, 1.973.

52. Ross H., Silen W.: "The influence of the biliary ducts on the composition of bile". *Gastroenterology*, 54: 1.265-1.270, 1.968.

53. Dowling R.H., Mack E., Small D.M.: "Biliary lipid secretion and bile composition after acute and chronic interruption on the enterohepatic circulation in the rhesus monkey", *J. Clin. Invest.*, 50: 1.917-1.923, 1.973.

54. Metzger A.L., Adler R., Heymsfield S.: "Diurnal variation in biliary lipid composition". *N. Engl. J. Med.*, 288: 333-336, 1.973.

55. Low-Beer T.S., Pomare E.W.: "Can colonic bacterial metabolites predispose to cholesterol gallstones?". *Br. Med. J.*, 1: 438-440, 1.975.

56. Marcus S.N., Heaton K.W.: "Intestinal transit, deoxycholic acid and the cholesterol saturation of bile- three inter-related factors". *Gut.*, 27: 550-558, 1.986.

57. Soloway R.D., Schoenfield L.J.: "Effects of meals and interruption of enterohepatic circulation on flow, lipid composition and cholesterol saturation of bile in man after cholecystectomy". *Am. J. Dig. Dis.*, 20: 99-109, 1.975.

58. Roda E., Aldini R., Mazzella G., Roda A., Sama C., Festi D., Barbara L.: "Enterohepatic circulation of bile acids after cholecystectomy". *Gut.*, 19: 640-649, 1.978.

59. Adler R.D., Metzger A.L., Grundy S.M.: "Biliary lipid secretion before and after cholecystectomy in American

Indians with cholesterol gallstones". *Gastroenterology.*, 66: 1.212-1.217, 1.974.

60. Tamasue N., Inouet T., Juniper K.: "Solubility of cholesterol in bile salt-lecithin model systems". *Am. J. Dig. Dis.*, 18: 1.066-1.070, 1.973.

61. Schragar J., Oates M.D.G., Rosbottom A.: "The isolation and partial characterization of the principal biliary glycoprotein". *Digestion*, 6: 338-343, 1.972.

62. Kimball A., Pertsemlidis D., Panveliwalla D.: "Composition of biliary lipids and kinetics of bile acids after cholecystectomy in man". *Am. J. Dig. Dis.*, 21: 776-781, 1.976.

63. Strasberg S.M., Dorn B.C., Redinger R.N.: "Effects of alteration of biliary pressure on bile composition- a method of study". *Gastroenterology*, 61: 357-361, 1.971.

64. Cowen A.E., Korman M.G., Hofmann A.F., Thomas P.J.: "Plasma disappearance of radioactivity after intravenous injection of labelled bile acids in man". *Gastroenterology*, 68: 1.567-1.573, 1.975.

65. Northfield T.C., Hofmann A.F.: "Biliary lipid secretion in gallstone patients". *Lancet.*, 1: 747-748, 1.973.

66. Low-Beer T.S., Pomare E.W.: "Regulation of bile salt pool size in man". *Br. Med. J.*, 2: 338-340, 1.973,

67. Duane W.C., Hanson K.C.: "Role of gallbladder emptying and small bowel transit in regulation of bile acid pool size in man". *J. Lab. Clin. Med.*, 92(6): 858-872, 1.978.

68. Duane W.C.: "Stimulation of the defect of bile acid metabolism associated with cholesterol cholelithiasis by sorbitol ingestion in man". J. Lab. Clin. Med., 91: 969-978, 1.978.

69. Jazrawi R.P., Northfield T.C.: "Effects of a pharmacological dose of cholecystokinin on bile acid kinetics and biliary cholesterol saturation in man ". Gut, 27: 355-362, 1.986.

70. Haskin J.R., Lyon D.T., Shull S.D.: "Factors affecting delivery of bile to the duodenum in man". Gastroenterology, 74: 560-565, 1.978.

71. Itoh Z., Honda R., Hiwatashi K.: "Motilin induced mechanical activity in the canine alimentary tract". Scand. J. Gastroenterol., 11 (Suppl.39): 93-110, 1.976.

72. Vantrappen G., Janssens J., Peeters T.L.: "Motilin and the interdigestive migrating motor complex in man". Dig. Dis. Sci., 24: 497-500, 1.979.

73. La Russo N.F., Hoffman N.E., Korman M.G.: "Determinants of fasting and postprandial serum bile acids levels in healthy man". Am. J. Dig. Dis., 23: 385-391, 1.978.

74. Di Magno E.P., Hendricks J.C., Go V.L.W., Dozois R.R.: "Relationship among canine fasting pancreatic and biliary secretion, pancreatic duct pressure and duodenal type III motor activity. Boldyreff revisited". Dig. Dis. Sci., 24: 689-693, 1.979.

75. Keane F.B., Di Magno E.P., Dozois R.R., Go V.L.W.: "Relationship among canine interdigestive exocrine pancreatic

and biliary flow, duodenal motor activity, plasma pancreatic polypeptide, and motilin". *Gastroentology.*, 78: 310-316, 1.980.

76. Ponz de Leon M., Sampson D. Murphy G.M., Dowling R.H.: "Physiological factors influencing serum bile acids: Effect of fasting, feeding and gallbladder contraction on peripheral serum bile acid (SBA) levels". (Abstract) *Gut.*, 17: 814-815, 1.976.

77. Vlahcevic Z.R., Bell C.C., Buhac I., Ferrar J.T., Swell I.: "Diminished bile acid pool size in patients with gallstones". *Gastroenterology.*, 59: 165-173, 1.970.

78. Pomare E.W., Heaton K.W.: "Bile salt metabolism in patients with gallstones in functioning gallbladders". *Gut.*, 14: 885-890, 1.973.

79. Redinger R.N., Small D.M.: "Bile composition, bile salt metabolism and gallstones". *Arch. Intern. Med.*, 130: 618-630, 1.972.

80. Arnesjö B., Bodvall B., Stahl E.: "Bile patterns of gallbladder and hepatic bile in patients with and without cholesterol gallstones". *Acta. Chir. Scand.*, 141: 135-138, 1.975.

81. Mc.Dougall R.M., Walker K., Thurston O.G.: "Bile acid alterations in patients with cholesterol gallstones". *J. Surg. Res.*, 21: 233-237, 1.976.

82. Hoffman A.F., Grundy S.M., Lachin J.M.: "Pretreatment biliary lipid composition in white patients with gallstones in the National Cooperative Gallstone Study".

Gastroenterology., 83: 738-752, 1.982.

83. Pomare E.W., Heaton K.W.: "The selective inhibition of chenodeoxycholate synthesis by cholate metabolites in man". Clin. Sci. Mol. Med., 48: 315-321, 1.975.

84. Hoffman A.F., Lachin J.M.: "Biliary bile acid composition and cholesterol saturation". Gastroenterology., 84: 1.075-1.077, 1.983.

85. Hepner G.W., Hofmann A.F., Malagelada J.R., Szczepanik P.A., Klein P.D.: "Increased bacterial degradation of bile acids in cholecystectomized patients". Gastroenterology, 66: 556-564, 1.974.

86. Hepner G.W., Hofmann A.F., Klein P.D.: "Altered bile acid metabolism in cholecystectomized patients" (Abstr) Gastroenterology, 64: 165, 1.973.

87. Pomare E.W., Heaton K.W.: "Increased bacterial degradation of bile salts in cholecystectomized subjects". (Abstr) Gut., 13: 321-322, 1.972.

88. Bell C.C., Almond H.R., Vlahcevic Z.R.: "The effect of cholecystectomy on bile acid pool size, kinetics, and biliary lipid composition in patients with cholesterol gallstones". (Abstr.) Gastroenterology, 64: 879, 1.973.

89. Mosbach E.M.: "Hepatic synthesis of bile acids". Arch. Intern. Med., 130: 478-487, 1.972.

90. Wilson J.D.: "The role of bile acids in the overall regulation of steroid metabolism". Arch. Intern. Med., 130: 493-499, 1.972.

91. Pertselmidis D., Kirshman E.H., Ehrens E.H.: "Regulation of cholesterol metabolism in the dog. Effects of complete bile diversion and of cholesterol feeding on pool sizes of tissue cholesterol measured at autopsy". J. Clin. Invest., 52: 2.368-2.380, 1.973.

92. Grundy S.M., Hofmann A.F., Davignon J.: "Human cholesterol synthesis is regulated by bile acids". J. Clin. Invest., 45: 1.018-1.025, 1.966.

93. Duane W.C., Ginsberg R.L., Bennion L.J.: "Effects of fasting on bile acid metabolism and biliary lipid composition in man". J. Lipid. Res., 17: 211-216, 1.976.

94. Hepner G.W.: "The effect of decreased gallbladder stimulation on enterohepatic cycling and kinetics of bile acids". Gastroenterology, 67: 797-802, 1.974.

95. La Morte W.W., Schoetz D.J., Birkett D.H.: "The role of the gallbladder in the pathogenesis of cholesterol gallstones". Surgery, 98: 445-452, 1.984.

96. Toouli J., Bushell M., Stevenson G., Dent J., Wycherley A., Iannos J.: "Gallbladder emptying in man related to fasting duodenal migrating motor contractions". Aust. Nz. J. Surg., 56: 147-151, 1.986.

97. Worthley C.S., Baker R.A., Iannos J., Saccone G.T.P., Toouli J.: "Human fasting and postprandial sphincter of Oddi motility". Br. J. Surg., 76: 709-714, 1.989.

98. Ryan, J.P.: "Motility of the gallbladder and biliary tree". In: Johnson L.P., Christensen J., Grossman M.I., et al (eds.): Physiology of the gastrointestinal tract. New York,

Raven Press, p. 473, 1.986.

99. Grace P.A., Poston G.J., Williamson R.C.N.: "Biliary motility". *Gut.*, 31: 571-582, 1.990.

100. Hunt D.R., Scott A.J.: "Changes in bile duct diameter after cholecystectomy: 15 years operative study". *Gastroenterology*, 97: 1.485-1.486, 1.989.

101. Torsoli A., Corazziari E., Habib F.I.: "Frequencies and cyclical pattern of the human sphincter of Oddi phasic activity". *Gut.*, 27: 363-368, 1.986.

102. Toouli J., Geenen J.E., Hogan W.J., Dodds W.J., Arndorfer R.C.: "Sphincter of Oddi motor activity: A comparison between patients with common bile duct stones and controls". *Gastroenterology*, 82: 111-117, 1.982.

103. Dodds W.J.: "Biliary tract motility and its relationship to clinical disorders". *Am. J. Roentgenol.*, 155: 247-253, 1.990.

104. Creed K.E., Kuriyama H.: "Electrophysiological properties of the smooth muscle cells of the biliary system of the guinea pig". *Jap. J. Physiol.*, 21: 333-338, 1.971.

105. Becker J.M., Szurszewski J.H.: "Mechanical and intracellular electrical activity of the opossum sphincter of Oddi". *Dig. Dis. Sci.*, 27: 660-671, 1.982.

106. Shearin N.L., Becker J.M., Sharp S.W.: "Analysis of intracellular slow waves recorded from opossum sphincter of Oddi". *Gastroenterology*, 86: 1.246-1.250, 1.984.

107. Zenilman M.E., Parodi J.E., Spitznagel E.: "Time series analysis of myoelectric cycling of the sphincter of Oddi: Evidence of cycling during the fed state". Am. J. Physiol., 259: G511-G518, 1.990.

108. Calabuig R., Ulrich-Baker M.G., Moody F.G.: "The propulsive behavior of the opossum sphincter of Oddi". Am. J. Physiol., 258: G138-G142, 1.990.

109. Lundberg J.M., Hokfelt T., Nilsson G.: "Peptide neurones in the vagus, splanchnic and coeliac nerves". Acta. Physiol. Scand., 104: 499-501, 1.978.

110. Cai W.Q., Gabella G.: "Innervation of the gallbladder and biliary pathways in the guinea-pig". J. Anat. 136: 97-109, 1.983.

111. Behar J., Biancani P.: "Neural control of sphincter of Oddi: Physiologic role of enkephalines on the regulation of basal sphincter of Oddi motor activity in the cat". (Abstract) Gastroenterology, 78: A 1.147, 1.987.

112. Pitt H.A., Dotty J.E., Roslyn J.J., Den Besten L.: "The role of altered extrahepatic biliary function in the pathogenesis of gallstones after vagotomy". Surgery, 90: 418-425, 1.981.

113. Takahashi I., Dodds W.J., Hogan W.J.: "Vagotomy and biliary tract motor activity in the opossum". Dig. Dis. Sci., 33: 481-484, 1.988.

114. Thune A., Saccone G.T.P., Toouli J.: "Distension of the gallbladder inhibits sphincter of Oddi motility in man". Gut, 32: 690-693, 1.991.

115. Strah K.M., Melendez R.L., Pappas T.N.: "Interactions of vasoactive intestinal polypeptide and cholecystokinin octapeptide on the control of gallbladder contraction". *Surgery*, 99: 469-474, 1.986.

116. Bauer A.J., Hanani M., Muir T.C.: "Intracellular recordings from gallbladder ganglia of opossums". *Am. J. Physiol.*, 260: G299-G304, 1.991.

117. Yau W.M., Maklouf G.M., Edwards L.E.: "Mode of action of cholecystokinin and related peptides on gallbladder muscle". *Gastroenterology*, 65: 451-458, 1.973.

118. Ryan J., Cohen S.: "Interaction of gastrin I, secretin, cholecystokinin on gallbladder smooth muscle". *Am. J. Physiol.*, 230: 553-558, 1.976.

119. Kalfin R., Milenov K.: "The effect of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) on the canine gallbladder motility". *Comp. Biochem. Physiol.*, 100: 513-517, 1.991.

120. Yasui A., Naruse S., Yanihara C.: "Corelease of VIP and PHI by vagal stimulation in the dog". *Am. J. Physiol.*, 253: G13-G19, 1.987.

121. Takahashi I., Suzuki T., Aizawa I., Itoh Z.: "Comparison of gallbladder contractions induced by motilin and cholecystokinin in dogs". *Gastroenterology*, 82: 419-424, 1.982.

122. Peeters T.L., Vantrappen G., Janssens J.: "Fasting plasma motilin levels are related to the interdigestive motility complex". *Gastroenterology*, 79: 716-722, 1.980.

123. Parodi J.E., Wyoral S.A., Gleason R.E.: "Immunohistochemical mapping and functional effects of galanin of the opossum sphincter of Oddi". (Abstract.) *Gastroenterology*, 102: A328, 1.992.

124. Fisher R.S., Rock E., Levin G.: "Effects of somatostatin on gallbladder emptying". *Gastroenterology*, 92: 885-890, 1.987.

125. Lonovics J., Varro V., Thompson J.C.: "The effects of cholecystokinin and substance P antagonists on cholecystokinin-substance P-stimulated gallbladder contraction". (Abstract.) *Gastroenterology*, 88: 1.480-1.484, 1.985.

126. Lillemoe K.D., Webb T.H., Pitt H.A.: "Neuropeptide Y: A candidate neurotransmitter for biliary motility". *J. Surg. Res.*, 45: 254-259, 1.988.

127. Conter R.L., Roslyn J.J., Taylor I.L.: "Effects of peptide YY on gallbladder motility". *Am. J. Physiol.*, 252: 736-740, 1.987.

128. Conter R.L., Roslyn J.J., Muller E.L.: "Effect of pancreatic polypeptide on gallbladder filling". *J. Surg. Res.*, 38: 461-464, 1.985.

129. Schjoldager B., Poulsen S.S., Schmidt P.: "Gastrin-releasing peptide is a transmitter mediating porcine gallbladder contraction". *Am. J. Physiol.*, 260: G577-G580, 1.991.

130. Honda R., Toouli J., Dodds W.J.: "Relationship of sphincter of Oddi spike bursts to gastrointestinal

myoelectric activity in conscious opossum", J. Clin. Invest., 69: 770-778, 1.982.

131. Ono K., Watanabe N., Suzuki K., Tsuchida H., Sugiyama Y., Abo M.: "Bile flow mechanism in man" Arch. Surg., 96: 869-874, 1.986.

132. Doty J.E., Pitt H.A., Kuchenbecker S.L.: "Impaired gallbladder emptying before gallstone formation in the prairie dog". Gastroenterology, 85: 168-175, 1.983.

133. Pellegrini C., Ryan T., Broderick W.: "Gallbladder filling and emptying during cholesterol gallstone formation in the prairie dog". Gastroenterology, 90: 143-146, 1.986.

134. Fridhandler T.M., Davison J.S., Shaffer E.A.: "Defective gallbladder contractility in the ground squirrel and prairie dog during the early stages of cholesterol gallstone formation". Gastroenterology, 85: 830-838, 1.983.

135. Roslyn J.J., Den Besten L., Pitt H.A.: "Effects of cholecystikinin on gallbladder stasis and cholesterol formation". J. Surg. Res., 30:200-203, 1.981.

136. Pitt H.A., Roslyn J.J., Kuchenbecker S.L.: "The role of cystic duct resistance in the pathogenesis of cholesterol gallstones". J. Surg. Res., 30: 508-514, 1.981.

137. Hutton S.W., Sievert C.E., Vennes J.A.: "The effect of sphincterotomy on gallstone formation in the prairie dog". Gastroenterology, 81: 663-667, 1.981.

138. Maudgal D.P., Kupfer R.M., Zentler-Munro P.L.: "Postprandial gallbladder emptying in patients with

gallstones". Br. Med. J., 280: 141-143, 1.980.

139. Northfield T.C., Kupfer R.M., Zentler-Munro D.P.: "Gallbladder sensitivity to cholecystokinin in patients with gallstones". Br. Med. J., 280: 143-147, 1.980.

140. Pomeranz I.S., Shaffer E.A.: "Abnormal gallbladder emptying in a subgroup of patients with gallstones". Gastroenterology, 88: 787-795, 1.985.

141. Thompson J.C., Fried G.M., Ogden W.D.: "Correlation between release of cholecystokinin and contraction of the gallbladder in patients with gallstones". Ann. Surg., 195: 670-676, 1.982.

142. Dowling R.H., Mack E., Small D.M.: "Effect of controlled interruption of enterohepatic circulation of bile salts by biliary diversion and by ileal resection on bile salt secretion, synthesis, and poole size in the rhesus monkey ". J. Clin. Invest., 49: 232-242, 1.970.

143. Van der Linden W., Bergman F.: "An analysis of data on human hepatic bile. Relationship between main bile components, serum cholesterol and serum triglycerides". Scand. J. Clin. Lab. Invest., 37: 741-747, 1.977.

144. Hopman W.P.M., Kerstens P.J.S.H., Jansen J.B.M.J., Rosenbusch G.: "Effect of graded physiologic doses of cholecystokinin on gallbladder contraction measured by ultrasonography". Gastroenterology, 89: 242-247, 1.985.

145. Poston G.J., Singh P., Draviam E.: "Early stages of gallstone formation in guinea pig are associated with decreased biliary sensitivity to cholecystokinin". Dig. Dis.

Sci., 37: 1.236-1.240, 1.992.

146. La Morte W.W., Booker M.L., Scott T.E.: "Increases in gallbladder prostaglandin synthesis before the formation of cholesterol gallstones". Surgery, 98: 445-451, 1.985.

147. Gelin J., Rehfeld J.F., Jansson R., Svanvik J.: "CCK-release in gallstone patients before and after removal of a functioning gallbladder". (Abstr.) Gastroenterology, 86 (5): 1.086, 1.984

148. Bergh G.S., Sandblom P., Ivy A.C.: "Effects of removal of the functioning gallbladder". Surg. Gynecol. Obstet., 62: 811-815, 1.936.

149. Le Quesne L.P., Whitside C.G., Hand B.H.: "The common bile duct after cholecystectomy". Br. Med. J., 1: 329-333, 1.959.

150. Bar-Meir S., Halpern H.: " The significance of the diameter of the common bile duct in cholecystectomized patients". Am. J. Gastroenterol., 79: 50-60, 1.984.

151. Hogan W.J., Geenen J.E.: "Biliary dyskinesia". Endoscopy, 20: 177-178, 1.988.

152. Carr-Locke D.L., Gregg J.A.: "Endoscopic monometry of pancreatic and biliary sphincters in man: Basal results in healthy volunteers". Dig. Dis. Sci., 26: 7-13, 1.981.

153. Geenen J.E., Hogan W.J., Dodds W.J.: "Intraluminal pressure recording from the human sphincter of Oddi". Gastroenterology, 78: 317-325, 1.980.

154. Geenen J.E.: "Sphincter of Oddi manometry". Clin. Gastroenterol., 12: 108-124, 1.983.

155. Cannon W.B., Lieb C.M.: "The receptive relaxation of the stomach". Am. J. Physiol., 29: 270-273, 1.911.

156. Azpiroz F., Malagelada J.R.: "Pressure activity patterns in the canine proximal stomach: Response to distension". Am. J. Physiol., 247: G265-G272, 1.984.

157. Schulze-Delrieu K., Shirazi S.S.: "Pressure and length adaptations in the isolated cat stomach". Am. J. Physiol., 15: G92-G99, 1.987.

158. Kelly K.A.: "Motility of the stomach and gastroduodenal junction". En: Johnson L.R. (ed.). Physiology of the Gastrointestinal Tract. Raven Press, New York, 393-410, 1.981.

159. Schulze-Delrieu K., Wall J.P.: "Mechanical activity of muscular patch pouches from cat and rabbit stomachs". Gastroenterology, 88: 1.012-1.019, 1.985.

160. Kelly K.A., Code C.F., Elveback L.R.: "Patterns of canine gastric electrical activity". Am. J. Physiol., 217: 461-470, 1.969.

161. Carlson H.C., Code C.F., Nelson R.A.: "Motor action of the canine gastroduodenal junction: A cineradiographic, pressure, and electric study". Am. J. Dig. Dis., 11: 155-172, 1966.

162. Schulze-Delrieu K., Shirazi S.S.: "Neuromuscular differentiation of the human pylorus". Gastroenterology, 84:

287-292, 1.983.

163. Biancani P., Kerstein M.D., Zabinski M.P.: "Mechanical characteristics of the cat pylorus". Gastroenterology, 78: 301-309, 1.980.

164. Cannon W.B.: "The movement of the intestine studied by means of the roentgen rays". Am. J. Physiol., 6: 251-277, 1.902.

165. Sarr M.G., Kelly K.A., Gladen H.E.: "Electrical control of canine jejunal propulsion". Am. J. Physiol., 240: 355-363, 1.981.

166. Schulze-Delrieu K.: "Clearance patterns of the isolated guinea pig duodenum". Gastroenterology, 102: 849-856, 1.992.

167. Szurszewski J.H.: "Electrical basis for gastrointestinal motility". En: Johnson L.R. (ed.2). Physiology of the Gastrointestinal Tract. Raven Press, New York, pp. 383-422, 1.987.

168. Christensen J.: "A commentary on the morphological identification of the interstitial cells of Cajal in the gut". J. Auton. Nerv. Syst., 37: 75-88, 1.992.

169. Morgan K.G., Szurszewski J.H.: "Mechanism of phasic and tonic actions of pentagastrin on canine gastric smooth muscle". J. Physiol., 301: 229-242, 1.980.

170. Kelly K.A., Code C.F.: "Canine gastric pacemaker". Am. J. Physiol., 220: 112-118, 1.971.

171. Hinder R.A., Kelly K.A.: "Human gastric pacesetter

potential". Am. J. Surg., 133: 29-33, 1.977.

172. Code C.F., Marlett J.A.: "The interdigestive myoelectric complex of the stomach and small bowell of dogs". J. Physiol., 246: 289-309, 1.975.

173. Hermon-Taylor J., Code C.F.: "Location of the duodenal pacemaker and its role in the organization of duodenal myoelectric activity". Gut., 12: 40-47, 1.971.

174. Christensen J., Schedl H.P., Clifton J.A.: "The small intestinal basic electrical rhythm (slow wave) frequency gradient in normal men and in patients with a variety of diseases". Gastroenterology, 50: 309-318, 1.966.

175. Szurszewski J.H., Elveback L.R., Code C.F.: "Configuration and frequency gradient of electric slow wave over canine small bowel". Am. J. Physiol., 218: 1.468-1.475, 1.970.

176. Allen G.L., Poole E.W., Code C.F.: "Relationships between electrical activities of antrum and duodenum". Am. J. Physiol., 207: 906-910, 1.964.

177. Code C.F., Szurszewski J.H.: "The effect of duodenal and mid small bowell transection on the frequency gradient of the pacesetter potential in the canine small intestine". J. Physiol. (Lond.), 207:281-289, 1.970.

178. Berg K.R., Gladen H.E., Kelly K.A.: "Effect of duodenal cooling on small intestinal pacing". Mayo Clin. Proc., 57: 511-515, 1.982.

179. Szurszewski J.H.: "A migrating electric complex of the

canine small intestine". Am. J. Physiol., 217: 1.757-1.763, 1.969.

180. Rees W.D.W., Malagelada J.R., Miller L.J., Go V.L.W.: "Human interdigestive and postprandial gastrointestinal motor and gastrointestinal hormone patterns". Dig. Dis. Sci., 27: 321-329, 1.982.

181. Sarna S.K.: "Cyclic motor activity: Migrating motor complex". Gastroenterology, 89: 894-899, 1.969.

182. Houghton L.A., Heddle R., Read N.W.: "Motor activity of the gastric antrum, pylorus and duodenum under fasting conditions and after a liquid meal". Gastroenterology, 94: 1.276-1.284, 1.988.

183. Ehrlein H.J., Akkermans L.M.A.: "Gastric emptying in gastric and gastroduodenal motility". En: Akkermans L.M.A. et al. (eds.). Gastric and gastroduodenal motility. New York: Preager Scientific, pp 74-84, 1.984.

184. Code C.F., Schlegel T.F.: "The gastrointestinal housekeeper: Motor correlates of the interdigestive myoelectric complex of the dog". En: Daniel F.F. (ed.). Gastrointestinal motility. Mitchell Press, Vancouver. pp 631-633, 1.974.

185. Poitras P., Steinbach J.H., Van Deventer G., Code C.F., Walsh J.H.: "Motilin-independent ectopic fronts of the interdigestive myoelectric complex in dogs". Am. J. Physiol. 216: G215-G220, 1.980.

186. Itoh Z., Takahashi I.: "Periodic contraction of the canine gallbladder during the interdigestive state". Am. J.

Physiol., 240: G183-G189, 1.981.

187. Vantrappen G.R., Peeters T.L., Janssens J.: "The secretory component of the interdigestive migrating motor complex in man". Scand. J. Gastroenterol., 14: 663-667, 1.979.

188. Rees W.D.W., Malagelada J.R., Go V.L.W.: "Human interdigestive motor activity: Effect of saline and liquid nutrient meals". Gastroenterology, 14: 1.083-1.088, 1.978.

189. Carbide V.J., Prokop E.K., Troncale F.J.: "Scintigraphic determination of small intestinal transit time: Comparison with the hydrogen breath technique". Gastroenterology, 86: 714-720, 1.984.

190. Spiller R.C., Trotman I.F., Higgins B.E.: "The ileal brake: Inhibition of jejunal motility after ileal fat perfusion in man". Gut., 25: 365-370, 1.984.

191. Roman C., Gonella J.: "Extrinsic control of digestive tract motility". En: Johnson L.R. et al. (eds.). Physiology of the Gastrointestinal Tract. Raven Press, New York, pp 507-544, 1.987.

192. Daniel E.E. : " Pharmacology of adrenergic, cholinergic, and drugs acting on other receptors in gastrointestinal muscle". En Bertaccini G. (ed.). Handbook of experimental Pharmacology. Springer Verlag, Berlin, pp 249-322, 1.982.

193. Edin R., Lundberg J., Terenius L.: "Evidence for vagal enkephalinergic neural control of the feline pylorus and stomach". Gastroenterology, 78: 492-497, 1.980.

194. Bult H., Boeckstaens G.E., Pelckmans P.A.: "Nitric oxide as an inhibitory non-adrenergic non-cholinergic neurotransmitter". *Nature*, 345: 346-347, 1.990.

195. Sarna S., Condon R.E., Cowles V.: "Enteric mechanisms of initiation of migrating myoelectric complexes in dogs". *Gastroenterology*, 84: 814-822, 1.983.

196. Sarna S., Stoddard C., Belbeck L.: "Intrinsic nervous control of migrating myoelectric complexes". *Am. J. Physiol.*, 241: G16-G23, 1.981.

197. Marlett J.A., Code C.F.: "Effect of celiac and superior mesenteric ganglionectomy on interdigestive myoelectric complex in dogs". *Am. J. Physiol.*, 237: E432-E436, 1.979.

198. Chung S.A., Diamant N.E.: "Small intestinal motility in fasted and postprandial states: Effect on transient vagosympathetic blockade". *Am. J. Physiol.*, 252: G301-G308, 1.987.

199. Tache Y., Garrick T., Raybould H.: "Central nervous system action of peptides to influence gastrointestinal motor function". *Gastroenterology*, 98: 517-524, 1.990.

200. Fox J.E.T.: "Control of gastrointestinal motility by peptides: Old peptides, new tricks, new peptides, old tricks". *Gastroenterol. Clin. N. Am.*, 18: 163-177, 1.989.

201. Dockray G.J.: "Transmission: Peptides 2". En: Burnstock G., Hoyle C.H.V. (eds.). *Autonomic neuroeffector mechanisms*. Harwood Academic Publishers, Chur, Switzerland, pp 409-464, 1.992.

202. Allescher H.D., Ahmad S.: "Postulated physiological and pathophysiological roles on motility". En: Daniel E.E. (ed.). Neuropeptide function in the gastrointestinal tract. CRC Press, Baton Rouge, FL, pp 309-400, 1,990.

203. Bayliss W.M., Starling E.H.: "The movements and innervation of the small intestine". J. Physiol. (Lond.), 24: 99-110, 1.899.

204. Curtis P.J., Rayford P.L., Thompson J.C.: "Determination of secretin levels in duodenal mucosa by radioimmunoassay". Surg. Forum., 27: 428-434, 1.976.

205. Mao Y.K., Burnett W., Coy D.H., Tougas G., Daniel E.E.: "Distribution of vasoactive intestinal polypeptide (VIP)-binding in circular muscle and characterization of VIP-binding in canine small intestinal mucosa". J. Pharmacol. Exp. Therap., 258: 986-991, 1.991.

206. Kaminski D.L., Deshpande Y.G.: "Effect of somatostatin and bombesin on secretin-stimulated ductular bile flow in dogs". Gastroenterology, 85: 1.239-1.245, 1.983.

207. Johnson L.P., Brown J.C., Magee F.: "Effect of secretin and cholecystokinin-pancreozymin extracts on gastric motility in man". Gut., 7: 52-57, 1.966.

208. Brown J.C., Dryburgh J.R.: "A gastric inhibitory polypeptide II: The complete amino acid sequence". Can. J. Biochem., 49: 867-896, 1.971.

209. Jorpes J.E.: "The isolation and chemistry of secretin and cholecystokinin". Gastroenterology, 55: 157-162, 1.969.

210. Marx M., Gómez G., Lonovics J.: "Cholecystokinin". En: Thompson J.C., Greeley G.H., Rayford P.L., et al. (eds.). Gastrointestinal Endocrinology. Mc Graw-Hill, New York, pp 213-222, 1.987.

211. Leeman S.E., Krause J.E., Lembeck F.: "Substance P and related peptides". Ann. NY. Acad. Med., 1.991.

212. Houben H., Deneef C.: "Bombesin receptor antagonists and their use in the evaluation of paracrine and autocrine intercellular communication". En: Agarwall M.K. (ed.). Antihormones in health and disease. Front. Horm. Res., Basel Karger, Basel, pp 176-195, 1.991.

213. Sheikh S.: "Neuropeptide Y and peptide YY: Major modulators of gastrointestinal blood flow and function". Am. J. Physiol., 261: G701-G715, 1.991.

214. Beauchamp R.D., Townsend C.M.: "Neurotensin". En: Thompson J.C., Greeley G.H., Rayford P.L. et al (eds.). Gastrointestinal Endocrinology. Mc Graw-Hill, New York, pp 300-310, 1.987.

215. Mc Intosh C.H.S., Brown J.: "Motilin: Isolation, secretion, actions, and pathophysiology". En: Scarpingnato C., Bianchi Porro G. (eds.). Clinical Investigation of Gastric function. Front Gastrointest. Res., 17: 307-352, 1.990.

216. Brown J.C.: "Presence of a gastric motor-stimulating property in duodenal extracts". Gastroenterology, 52: 225-239, 1.967.

217. Itoh Z., Takeuchi S., Aizawa I., Takayanagi R.: "Effect

of synthetic motilin on gastric motor activity in conscious dogs". Am. J. Dig. Dis., 22: 813-819, 1.977.

218. You Ch. H., Chey W.Y., Lee K.Y.: "Studies on plasma motilin concentration and interdigestive motility of the duodenum in humans". Gastroenterology, 79(1): 62-66, 1.980.

219. Walker J.P., Rayford P.L.: "Motilin". En: Thompson J.C., Greeley G.H., Rayford P.L., et al (eds.). Gastrointestinal Endocrinology. Mc Graw-Hill, New York, pp 311-316, 1.987.

220. Chey W.Y., Lee K.Y., Tai H.H.: "Endogenous plasma motilin concentration and interdigestive myoelectric activity of the canine duodenum". En: Bloom S.R. (ed.). Gut Hormones. Churchill Livingstone Press, Edinburgh, London, and New York., pp 355-358, 1.978.

221. Lee K.Y., Chey W.Y., Tai H.H., Yajima H.: "Radioimmunoassay of motilin: Validation and studies on the relationship between plasma motilin and interdigestive myoelectric activity of the duodenum in dogs". Am. J. Dig. Dis., 23: 788-795, 1.978.

222. Bloom S.R., Mitznegg P., Bryant M.G.: "Measurement of human plasma motilin". Scand. J. Gastroenterol., 11 (Suppl.39): 47-52, 1.976.

223. Itoh Z., Takeuchi S., Aizawa I.: "Changes in plasma motilin concentration and gastrointestinal contractile activity in conscious dogs". Am. J. Dig. Dis., 23: 929-935, 1.978.

224. Wingate D.L., Ruppin H., Green W.E.R.: "Motilin induced

electrical activity in the canine gastrointestinal tract". Scand. J. Gastroenterol., 11 (Suppl.39): 111-118, 1.976.

225. Schindlbeck N.E., Heinrich C.H., Müller-Lissner S.A.: "Relation between fasting antroduodenal motility and transpyloric fluids movements". Am. J. Physiol., 257: G198-G201, 1.989.

226. Malagelada J.R., Stanghellini V.: "Manometric evaluation of functional upper gut symptoms". Gastroenterology, 88: 1.223-1.231, 1.985.

227. Perdakis G., Wilson P., Redmond E.J.: "Performing 24 hour ambulatory recordings reduces intra-individual variability in antroduodenal monometry". Gastroenterology, 104 (Suppl. 4): A565, 1.993.

228. Mathias J.R., Sninsky C.A., Millar H.D., Clench M.H., Davis R.H.: "Development of an improved multipressure-sensor probe for recording muscle contraction in human intestine". Dig. Dis. Sci., 30: 119-123, 1.985.

229. Farrar J.T.: "Gastrointestinal smooth muscle function". Am. J. Dig. Dis., 8: 103-110, 1.963.

230. Ponce J.L., Parrilla P., García D., Martínez F.: "Método de registro de la actividad mecánica del intestino delgado en perros conscientes con microbalones introducidos en la submucosa. Estudio de su correlación con la actividad eléctrica". Cir. Esp., 36: 9-18, 1.982.

231. Ehrlein H.J.: "A new technique for simultaneous radiography and recording of gastrointestinal motility in unanesthetized dogs". Lab. Anim. Sci., 30: 880-884, 1.980.

232. Eyre-Brook I.A., Smallwood R.H., Linhardt G.E., Johnson A.G.: "Timing of pyloric closure in man. Studies with impedance electrodes". *Dig. Dis. Sci.*, 28: 1.106-1.115, 1.983.

233. Ponce J.L., Parrilla P., Romero E., Aguayo J.L., Sánchez F., García D., Martínez J.F.: "Electromiografía intestinal: un método para el estudio de la función motora del intestino". *Cir. Esp.*, 35: 321-333, 1.981.

234. Thomas J.E., Crider J.O.: "Rhythmic changes in duodenal motility associated with gastric peristalsis". *Am. J. Physiol.*, 111: 124-129, 1.935.

235. Bass P., Code C.F., Lambert E.H.: "Electric activity of gastroduodenal junction". *Am. J. Physiol.*, 201: 587-592, 1.961.

236. Allen G.L., Poole E.W., Code C.F.: "Relationship between electrical activities of antrum and duodenum". *Am. J. Physiol.*, 207: 906-910, 1.964.

237. Ehrlein H.J., Hiesinger E.: "Computer analysis of mechanical activity of gastroduodenal junction in unanesthetized dogs". *Q. J. Exp. Physiol.*, 67: 17-19, 1.982.

238. Weisbrodt N.W., Wiley J.N., Overholt B.F., Bass P.: "A relation between gastroduodenal muscle contractions and gastric emptying". *Gut.*, 10: 543-548, 1.969.

239. Bass P., Russell J.: "Gastric emptying of liquids: Role of the small intestine". En: Chey W.Y. (ed.). *Functional Disorders of the Digestive Tract*. Raven Press, New York, pp 157-165, 1.983.

240. Buhner S., Ehrlein H.J.: "Characteristics of postprandial duodenal motor patterns in dogs". *Dig. Dis. Sci.*, 34(12): 1.873-1.881, 1.989.

241. Camilleri M.J., Malagelada J.R., Brown M.L., Becker G., Zinsmeister A.R.: "Relation between antral motility and gastric emptying of solids and liquids in humans". *Am. J. Physiol.*, 249: G580-G585, 1.985.

242. Dooley C.P., Reznick J.B., Valenzuela J.E.: "Variations in gastric and duodenal motility during gastric emptying of liquids meals in humans". *Gastroenterology*, 87: 1.114-1.119, 1.984.

243. Schuurkes J.A.J., Van Nueten J.M.: "Gastroduodenal coordination". En: L.M.A. Akkermans, A.C. Johnson, N.W. Reed (eds.). *Gastric and Gastroduodenal Motility*. Praeger, New York, pp. 103-127, 1.984.

244. Lewis T.D., Collins S.M., J.A.E. Fox, E.E. Daniel: "Initiation of duodenal acid-induced motor complexes". *Gastroenterology*, 77: 1.217-1.224, 1.979.

245. Schulze-Delrieu K, Brown K.: "Gastric emptying as a function of pyloric resistance". *Am. J. Physiol.*, 248: G727-G732, 1.985.

246. Miller J., Elashoff J., Kauffman G.: "Search for resistances controlling gastric emptying of liquids meals". *Am. J. Physiol.*, 241: G403-G425, 1.981.

247. Shirazi S.S., Brown C.K., Schulze-Delrieu K.: "Duodenal resistance to the emptying of various solutions from the isolated cat stomach". *J. Lab. Clin. Med.*, 111: 654-660,

1.988.

248. Schulze-Delrieu K., Wall J.P.: "Determinants of flow across isolated gastroduodenal junction of cats and rabbits". *Am. J. Physiol.*, 245: G257-G264, 1.983.

249. Bortolotti M., Pandolfo N., Nebiacolombo C., Labo G., Mattioli F.: "Modifications in gastroduodenal motility induced by the extramucosal section of circular duodenal musculature in dogs". *Gastroenterology*, 81: 910-914, 1.981.

250. Ehrlein H.J.: "Motility of the pyloric sphincter studied by the inductograph method in conscious dogs". *Am. J. Physiol.*, 254: G650-G657, 1.988.

251. Hinder R.A., San-Garde B.A.: "Individual and combined roles of the pylorus and antrum in the canine gastric emptying of a liquid and a digestible solid". *Gastroenterology*, 84: 281-286, 1.983.

252. Longstreth G.F., Malagelada J.R., Go V.L.W.: "The gastric response to a transpyloric duodenal tube". *Gut*, 16: 777-780, 1.975.

253. Schulze-Delrieu K., Wright B., Lu C., Shirazi S.S.: "Effect of nervous stimulation (NS) on pyloric resistance and configuration". *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 7: 713-719, 1.983.

254. Kaye M.D., Mehta S.J., Showalter J.P.: "Manometric studies of the human pylorus". *Gastroenterology*, 70: 477-480, 1.976.

255. Brink M. Schlegel J.F., Code C.F.: "The pressure

profile of the gastroduodenal junctional zone in dogs". *Gut*, 6: 163-171, 1.965.

256. Mir S.S., Telford G.L., Mason G.R., Ormsbee H.S.: "Noncholinergic nonadrenergic inhibitory innervation of the canine pylorus". *Gastroenterology*, 76: 1.443-1-448, 1.979.

257. White C.M., Poxon V., Alexander-Williams J.: "A study of motility of normal human gastroduodenal region". *Dig. Dis. Sci.*, 26: 609-617, 1.981.

258. Meschan I., Quigley J.P.: "Spontaneous motility of the pyloric sphincter and adjacent regions of the gut in the unanesthetized dog". *Am. J. Physiol.*, 121: 350-357, 1.938.

259. Prove J., Ehrlein H.J.: "Motor function of gastric antrum and pylorus for evacuation of low and high viscosity meals in dogs". *Gut*, 23: 150-156, 1.982.

260. Dozois R.R., Kelly K.A., Code C.F.: "Effect of distal antrectomy on gastric emptying of liquids and solids". *Gastroenterology*, 61: 675-681, 1.971.

261. Ludwick J.R., Wiley J.N., Bass P.: "Pyloroplasty and vagotomy early effects on antral and duodenal contractile activity". *Arch. Surg.*, 99: 553-559, 1.969.

262. Müller-Lissner S.A., Blum A.L.: "To-and-fro movements across the canine pylorus". *Scand. J. Gastroenterol.*, 19: (Suppl.92): 1-3, 1.984.

263. Müller-Lissner S.A., Sonnenberg A., Schattenmann G., Hollinger A., Siewert J.R., Blum A.L.: "Gastric emptying and postprandial duodenogastric reflux in pylorotomized dogs".

Am. J. Physiol., 242: G9-G14, 1.982.

264. Müller-Lissner S.A., Sonnenberg A., Hollinger A., Schattenmann G., Siewert J.R., Blum A.L.: "Gastric emptying and postprandial duodenogastric reflux in dogs with Heineke-Mikulicz pyloroplasty". Br. J. Surg., 69: 323-327, 1.982.

265. Donovan I.A., Sorgi M., Mosimann F., Wolverson R.L., Harding L.K., Alexander-Williams J.: "Does duodenogastric reflux affect the rate of gastric emptying?". Scand. J. Gastroenterol., 19 (Suppl.92): 25-26, 1.984.

266. Sonnenberg A., Müller-Lissner S.A., Schattenmann G., Siewert J.R., Blum A.L.: "Duodenogastric reflux in the dog". Am. J. Physiol., 242: G603-G607, 1.982.

267. Code C.F., Steinbach J.F., Schlegel J.F., Amberg J.R., Hallenbeck G.A.: "Pyloric and duodenal motor contributions to duodenogastric reflux". Scand. J. Gastroenterol., 19: 13-16, 1.984.

268. Kelly K.A., Code C.F.: "Duodenal-Gastric reflux and slowed gastric emptying by electrical pacing of the canine duodenal pacesetter potential". Gastroenterology, 72: 429-433, 1.977.

269. Go V.L.W., Hofmann A.F., Summerskill W.H.J.: "Simultaneous measurements of total pancreatic, biliary and gastric outputs in man using a perfusion technique". Gastroenterology, 58: 321-328, 1.970.

270. Gowen G.F.: "Spontaneous enterogastric reflux gastritis and esophagitis". Ann. Surg., 201: 170-175, 1.985.

271. Lawson H.H.: "Effect of duodenal contents on the gastric mucosa under experimental conditions". *Lancet*, I: 469-472, 1.964.

272. Rhodes J., Bernardo D.E., Phillips S.F.: "Increased reflux of bile into the stomach in patients with gastric ulcer". *Gastroenterology*, 57: 241-252, 1.969.

273. Mackie C.R., Hall A.W., Clark J.: "The effect of isoperistaltic jejunal interposition upon gastric emptying". *Surg. Gynecol. Obstet.*, 153: 813-819, 1.981.

274. Pellegrini C.A., Patti M.G., Lewin M., Way L.W.: "Alkaline reflux gastritis and effect of biliary diversion on gastric emptying of solid food". *Am. J. Surg.*, 150: 166-171, 1.985.

275. De Meester T.R., Fuchs K.H., Ball C.S., Albertucci M., Smyrk T.C., Marcus J.N.: "Experimental and clinical results with proximal end-to-end duodenojejunosomy for pathologic duodenogastric reflux". *Ann. Surg.*, 206: 414-426, 1.987.

276. Cheli R., Giacosa A., Molinari F.: "Chronic atrophic gastritis and duodenogastric reflux". *Scand. J. Gastroenterol*, 16 (Suppl.67): 125-127, 1.981.

277. Buskin F.L., Wichbom G., Deford J.W., Woodward E.R.: "Post-operative alkaline reflux gastritis". *Surg. Gynecol. Obstet.*, 138: 933-939, 1.974.

278. Sekine T., Woodward E.R., Mc Guigan J.E.: "Effects of taurocholic acid on gastric acid secretion and gastrin release". *Gastroenterology*, 78: 57-61, 1.980.

279. Thomas W.E.G.: "Functional changes in acid secretion produced by duodenogastric reflux". *Gut*, 21: 413-417, 1.980.

280. Lorusso D., Misciagna G., Mangini V., Messa C., Cavallini A., Carusso M.L., Giorgio P., Guerra V.: "Duodenogastric reflux of bile acids, gastrin and parietal cells, and gastric acid secretion before and 6 months after cholecystectomy". *Am. J. Surg.*, 159(6): 575-578, 1.990.

281. Harmon J.W., Lewis C.D., Gadacz T.R.: "Bile salt composition and concentration as determinant of canine gastric mucosal injury". *Surgery*, 89: 348-354, 1.981.

282. Stern A., Hogan D., Kahn L., Isenberg J.: "Sodium taurocholate produced similar functional and structural damage to the human gastric mucosa at both acid and neutral pH". (Abstr.) *Gastroenterology*, 84: 1.324, 1.983.

283. Delaney J.P., Broadie T.A., Robbins P.L.: "Pyloric reflux gastritis: The offending agent". *Surgery*, 77: 764-772, 1.975.

284. Silen W., Forte J.G.: "Effects of bile salts on amphibian gastric mucosa". *Am. J. Physiol.*, 228: 637-644, 1.975.

285. Ritchie W.P., Felger T.S.: "Differing ulcerogenic potential of dihydroxy and trihydroxy bile acids in canine gastric mucosa". *Surgery*, 89: 343-347, 1.981.

286. Ehrlein H.J., Prove J., Schweiker W.: "The function of the pyloric sphincter for regulating gastric emptying and for preventing reflux in dogs". En: Christensen J. (ed.). *Gastrointestinal Motility*. Raven Press, New York, pp. 177-

184, 1.980.

287. Defilippi C., Mamani M., Gomez E.: "Relationship between antropyloric and intestinal motility and duodenogastric reflux in fasting dogs". *Dig. Dis. Sci.*, 32: 171-176, 1.987.

288. Burri B., Mosimann F., Diserens H., Fontolliet C., Mirkovitch V., Felber J.P., Jequier E., Mosimann R.: "A long-term study of different types of experimental alkaline reflux and the effects of its suppression in dogs". *Scand. J. Gastroenterol.*, 19 (Suppl.92): 81-86, 1.984.

289. Taylor T.V., Quureshi S., Lambert M.E., Torrance H.B.: "Should cholecystectomy be combined with vagotomy and pyloroplasty?". *Lancet*, 1: 295-298, 1.978.

290. Cheadle W.G., Patti V., Mackie C.R., Cuschieri A.: "Effect of gallbladder function on duodenogastric reflux". *Gut*, 25: 1.138, 1.984.

291. Campbell F.C., Kennedy N.S., Sutton D., Patton G., Cuschieri A.: "Gallbladder function and fasting enterogastric bile reflux". *Br. J. Surg.*, 74(6): 542, 1.987.

293. Cabrol J., Navarro X., Simo-Deu J., Segura R.: "Evaluation of duodenogastric reflux in gallstone disease before and after simple cholecystectomy". *Am. J. Surg.*, 160(3): 283-286, 1.990.

294. Kellosalo J., Alavaikko M., Laitinen S.: "Effect of biliary tract procedures on duodenogastric reflux and the gastric mucosa". *Scand. J. Gastroenterol.*, 26(12): 1.272-1.278, 1.991.

295. Luján J.A., Robles R., Meca P., Sánchez P., Ramírez P., Cifuentes J., Lirón R., Parrilla P.: "Medición del reflujo duodenogástrico en pacientes con coledocoduodenostomía latero-lateral". Comunicación en el XVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Patología Digestiva. Rev. Esp. Enf. Dig., 77 (Supl.1): 54, 1.990

296. Tritapepe R., Piro D, Damilano I.: "Long-term effects in bilio-digestive shunts". (Abstr.) Ital. J. Gastroenterol., 25(8): 425-428, 1.993.

297. Cheng M.F., Wang C.S.: "A prospective study of the effect of cholecystectomy on duodenogastric reflux in humans using 24 h. gastric hydrogen monitoring". Surg. Gynecol. Obst., 175 (1): 52-56, 1.992.

298. Müller-Lissner S.A., Schindlbeck N.E., Heinrich C.: "Bile salt reflux after cholecystectomy". Scand J. Gastroenterol., 22: 20-24, 1.987.

299. Lorusso D., Pezzola F., Montesani C., Giorgio P., Caruso M.L., Cavallini A., Guerra V., Misciagna G.: "Duodenogastric reflux and gastric histolgy after cholecystectomy with or without sphincteroplasty". Br. J. Surg., 77(11): 1.305-1.397, 1.990.

300. Lorusso D., Pezzola F., Cavallini A., Messa C., Giorgio P., Caruso M.L., Piccioli E., Guerra V., Misciagna G.: "A prospective study on duodenogastric reflux and on histological changes in gastric mucosa after cholecystectomy". Gastroenterol. Clin. Biol., 16(4): 328-333, 1.992.

301. Scalon P., Di Mario F., Rugge M., Meggiato T., Baffa

R., Mantovani G., Plebani M, Cutolo M., Del Favero G.: "Morpho-functional characteristics of reflux gastritis in patients after cholecystectomy and without cholecystectomy". *Min. Gastroent. Diet.*, 37(2): 113-116, 1.991.

302. Mekhtikhanov Z.S., Nesterov V.G., Astap'eva O.N.: "Quantitative hepato-biliary scintigraphy in the diagnosis of duodenogastric reflux and dysfunction on the Oddi's sphincter in post-cholecystectomy syndrome". (Abstr.) *Vest. Khir. I.I. Grek.*, 146(1): 25-28, 1.991.

303. Tsypliaev V.A., Karakashly D.N.: "Cholescintigraphy in the evaluation of duodenogastric reflux in cholelithiasis". (Abstr.) *Meditinsk. Radiol.*, 35(3): 36-38, 1.990.

304. Nano M., Palmas F., Giaccone M., Ricci E., Camandona M., Giardino L., Coluccia C., Aloesio R., Fausone G.: "Biliary reflux after cholecystectomy: A prospective study". *Hepat. Gastroent.*, 37(2): 233-234, 1.990.

305. Ashkin J.R., Lyon D.T., Shull S.D., Wagner C.I., Soloway R.D.: "Factors affecting delivery of bile into the duodenum in man". *Gastroenterology*, 74: 560-566, 1.978.

306. Stahlberg M., Jalovaara P., Laitinen S., Alavaikko M., Kairaluoma M.: "Duodenogastric reflux: A cause for postcholecystectomy complaints?". *Surg. Res. Comm.*, 1: 27-35, 1.987.

307. Emmanouilidis A., Nicolopoulou-Stamati P., Manousos O.: "The histologic pattern of bile gastritis". *Gastroenterol. Endosc.*, 30: 179-182, 1.984.

308. Capper W.M., Airth G.R., Kilby J.O.: "A test for

pyloric regurgitation". *Lancet*, 2: 621-623, 1.966.

309. Eckstam E.E., Scudamore H.H., Fencil W.J., Jaramillo C.A.: "Bile reflux gastritis. Results of surgical therapy with Roux-en-Y gastrojejunostomy". *Wisconsin Med. J.*, 73: 75-78, 1.974.

310. Wormsley K.G.: "Aspects of duodeno-gastric reflux in man". *Gut*, 13: 243-250, 1.972.

311. Faber R.G., Russell R.C.G., Royston C.M.S., Whitfield P., Hobsley M.: "Duodenal reflux during insulin-stimulated secretion". *Gut.*, 15:880-884, 1.974.

312. Black R.B., Roberts G., Rhodes J.: "The effect of healing on bile reflux in gastric ulcer". *Gut.*, 12: 552-558, 1.971.

313. Khayat M.H., Christophe J.: "In vitro inactivation of pancreatic enzymes in washings of the rat small intestine". *Am. J. Physiol.*, 217: 923-929, 1.969.

314. Ivey K.J., Den Besten L., Clifton J.A.: "Effect of bile salts on ionic movements across the human gastric mucosa". *Gastroenterology*, 59: 683-690, 1.970.

315. Müller-Lissner S.A., Fimmel C.J., Sonnenberg A., Will N., Müller-Duysing W., Heinzl F., Blum A.L.: "A novel approach to quantify duodenogastric reflux in healthy volunteers and in patients with Type I gastric ulcer". *Gut.*, 24: 510-518, 1.983.

316. Muhammed I., Mc Loughlin G.P., Holt S., Taylor T.V.: "Non-invasive estimation of duodenogastric reflux using

Technetium-99m p-butyl-iminodiacetic acid". Lancet, 2: 1.162-1.165, 1.980.

317. Mackie C.R., Wisbey M.L., Cuschieri A.: "Milk Tc99m-EHIDA test for enterogastric bile reflux". Br. J. Surg., 69: 101-104, 1.982.

318. Fimmel C.J., Etienne A., Cilluffo T.: "Long-term ambulatory gastric pH monitoring: Validation of a new method and effect of H2 antagonists". Gastroenterology, 88: 1.841-1.851, 1.985.

319. Taavitsainen M., Korpi-Tommola T., Kalima T.V.: "Demonstration of duodenogastric reflux with a hepatobiliary tracer and computerized gamma camera recording". (Abstr.) Scand. J. Gastroenterol., 15: 904, 1.980.

320. Shaffer E.A., Mc Ormond P., Duggan H.: "Quantitative cholescintigraphy: Assessment of gallbladder filling and emptying and duodenogastric reflux". Gastroenterology, 79: 899-906, 1.980.

321. Von Bergmann K., Schultheiss H.R., Paumgartner G.: "Effect of cholecystectomy and sphincterotomy on bile acid washout in the dog". Gastroenterology, 67: 833-839, 1974.

322. Simmon S.F., Ross A.P.J., Bouchier I.A.D.: "Alterations in hepatic bile composition after cholecystectomy". Gastroenterology, 63: 466-471, 1.972.

323. Shaffer E.A., Braasch J.W., Small D.M.: "Bile composition at and after surgery in normal persons and patients with gallstones". New. Engl. J. Med., 287: 1.317-1.322, 1.972.

324. Schersten T., Cahlin E., Jönsson S., Lindblad L., Nilsson S.V.: "Supersaturated bile. Is it due to a metabolic disorder or to an impaired gallbladder?". Scand. J. Gastroenterol., 9: 501-506, 1.974.

325. Labo G., Bortolotti P., Vezzadini G., Bonora G., Bersani G.: "Interdigestive gastroduodenal motility and serum motilin levels in patients with idiopathic delay in gastric emptying". Gastroenterology, 90: 20-26, 1.986.

326. Preston D.M., Adrian T.E., Christofides N.D., Lennard-Jones J.E., Bloom S.R.: "Positive correlation between symptoms an circulating motilin, pancreatic polypeptide and gastrin levels in functional bowel disease". Gut, 26: 1.059-1.064, 1.985.

327. Achem-Karam S.R., Funakoshi A., Vinik A.I., Owyang C.: "Plasma motilin concentration and interdigestive migrating motor complex in diabetic gastroparesis: Effect of metoclopramide". Gastroenterology, 88: 492-499, 1.985.

328. Adrian T.E., Long R.G., Fuessl H.S., Bloom S.R.: "Plasma peptide YY (PYY) in the dumping syndrome". Dig. Dis. Sci., 89: 1.145-1.148, 1.985.

329. Sirinek K.R., O'Dorisio T.M., Howe B., Mc Free A.J.: "Neurotensin, vasoactive intestinal peptide, and Roux-en-Y gastrojejunostomy. Their role in the dumping syndrome". Arch. Surg., 120: 605-609, 1.985.

330. Hopman W.P.M., Jansen J.B.M.J., Lamers Ch.H.W.: "Plasma cholecystokinin response to oral fat in patients with Billroth I and Billroth II gastrectomy". Ann. Surg., 199: 276-280, 1.984.

331. Adrian T.E., Savage A.P., Fuessl H.S.: "Release of peptide YY (PYY) after resection of small bowel, colon or pancreas in man". *Surgery*, 17: 95-99, 1987.

332. Penagini R., Spiller R.C., Misiewicz J.J., Frost P.G., Silk D.B.A.: "Effect of cholecystectomy on mouth-to-cecum transit of a liquid meal". *Dig. Dis. Sci.*, 33(1): 19-22, 1.988.

333. Kruis V., Azpiroz F., Phillips S.F.: "Contractile patterns and transit of fluid in canine terminal ileum". *Am. J. Physiol.*, 249: G264-G270, 1.985.

334. Spiller R.C., Trotman I.F., Higgins B.E., Ghati M.A., Grimble G.K., Lee Y.C., Bloom S.R., Misiewicz J.J., Silk D.B.A.: "The ileal brake-inhibition of jejunal motility after ileal fat perfusion in man". *Gut.*, 25: 365-374, 1.984.

335. Mahour G.H., Wakim K.G., Soule E.H., Ferris D.O.: "Effect of cholecystectomy on the biliary ducts in the dog". *Arch. Surg.*, 97: 570-574, 1.968.

336. Longo M.F., Hodgson J.R., Ferris D.O.: "Size of the common bile duct following cholecystectomy". *Ann. Surg.*, 165: 250-253, 1.967.

337. Mahour G.H., Wakim K.G., Ferris D.O., Soule E.H.: "Canine common bile duct: Chronologic changes in caliber after cholecystectomy". *Arch. Sur.*, 98: 239-240, 1.969.

338. Mahour G.H., Wakim K.G., Ferris D.O., Soule E.H.: "The common bile duct after cholecystectomy: Comparison of common bile ducts in patients who have intact biliary systems with those in patients who have undergone cholecystectomy". *Ann.*

Surg., 166: 964-967, 1.967.

339. Wakim K.G., Mahour G.H.: "Pathophysiologic consequences of cholecystectomy". Surg. Gynecol. Obstet., 132: 113-125, 1.967.

340. Toouli J., Roberts-Thompson I.C., Dent J., Lee J.: "Manometric disorders in patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction". Gastroenterology, 88: 1.243-1.250, 1.985.

341. Csendes A., Kruse A., Funch-Jensen P.: "Pressure measurements in the biliary and pancreatic duct systems in controls and in patients with gallstones, previous cholecystectomy, or common bile duct stones". Gastroenterology, 77: 1.203-1.210, 1.979.

342. Gregg J.A., Carr-Locke D.C.: "Endoscopic pancreatic and biliary manometry in pancreatic, biliary, and papillary disease, and after sphincterotomy and surgical sphincteroplasty". Gut, 25: 1.247-1.254, 1.984.

343. Tanaka M., Ikeda S., Nakagama F.: "Change in bile duct responses after cholecystectomy: Loss of gallbladder as a pressure reservoir". Gastroenterology, 87: 1.154-1.159, 1.984.

344. Muller E.L., Lewinski M.A., Pitt H.A.: "The cholecysto-sphincter of Oddi reflex". J. Surg. Res., 36: 277-283, 1.984.

345. Thune A., Thornell E., Svanvik J.: "Reflex regulation of flow resistance in the feline sphincter of Oddi by hydrostatic pressure in the biliary tract". Gastroenterology, 91: 1.364-1.369, 1.986.

346. Kalima T.V.: "Reflux gastritis unrelated to gastric surgery". Scand. J. Gastroenterol., 17 (Suppl.79): 66-71, 1.982.

347. Ritchie W.P.: "Bile acids, the "barrier", and reflux-related clinical disorders of the gastric mucosa". Surgery, 82: 192-200, 1.977.

348. Eastwood G.L.: "Effect of pH on bile salt injury to mouse gastric mucosa. A light-and electron-microscopic study". Gastroenterology, 68: 1.456-1.465, 1.975.

Rey de España, don Alfonso XIII

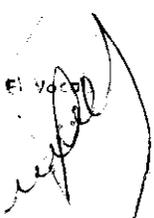
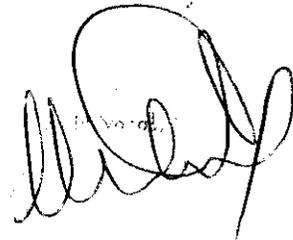
DE LA CIUDAD DE MADRID, DON NARCISO CALERO

RODRIGUEZ

OBTUVO POR ~~...~~ CALIFICACION DE ~~...~~

Madrid, a 12 de Julio de 1996

El Presidente,

El Vocal  El Vocal 
El Vocal  El Vocal Secretario 