

Nuevos conceptos fisiológicos de la enfermedad ácido péptica

New physiologic concepts of the peptic acid disease

Dra. Maritza Martínez Domínguez; Dr. Roberto Reyes Oliva, Dr. Gustavo Guerrero Jiménez; Dr. Alfredo Arredondo Bruce

Hospital Universitario Amalia Simoni. Camagüey, Cuba.

RESUMEN

Fundamento: los trastornos ácido pépticos son el resultado de diferentes mecanismos patogénicos, producidos por un desbalance entre la secreción excesiva de ácido y/o la disminución de la barrera defensiva de la mucosa. Son enfermedades comúnmente presentes en la práctica médica diaria y producto a su cronicidad, representan un costo importante en la atención sanitaria.

Desarrollo: los elementos claves en el éxito de controlar estas enfermedades son el desarrollo de drogas potentes y seguras sobre las bases fisiológicas. Los antagonistas de receptor de histamina II revolucionaron el tratamiento de los trastornos ácido péptico debido a su inocuidad y eficacia. Los inhibidores de bomba de protón representan un avance terapéutico adicional debido a la inhibición más potente de la secreción ácida. Los datos obtenidos de los ensayos clínicos y la experiencia observacional confirman la eficacia de estos agentes en el tratamiento de la enfermedad ácido péptica con eficacia y seguridad. Los paradigmas en su velocidad y duración de acción subrayan la necesidad de nuevas variantes químicas que con sólo una dosis produzca una duración confiable del control ácido, particularmente por la noche.

Conclusiones: esta evaluación provee una valoración del conocimiento en curso de la fisiología de la producción de ácido para poder enfrentar de las enfermedades ácido-pépticas, tanto como los desafíos en curso y las futuras instrucciones en el tratamiento de las enfermedades mediadas por ácido.

DeSC: ANTAGONISTAS DE HISTAMINA; ANÁLISIS DE SECUENCIA DE PROTEINA; FISIOLOGÍA; ÚLCERA PÉPTICA; CALIDAD DE VIDA

ABSTRACT

Background: peptic acid disorders are the result of different pathogenic mechanisms, taken place by a misbalance between the acid excessive secretion and/or the decrease of the mucosa defensive barrier. These are commonly diseases in daily medical practice due to their chronicity; it represents an important cost in sanitary attention.

Development: The key elements in the success of controlling these diseases are the development of potent and safe drugs on the physiologic bases. The histamine-2 receptor antagonists revolutionized the treatment of peptic acid disorders due to their innocuousness and effectiveness. The proton pump inhibitors represent an additional therapeutic advance due to the most potent inhibition in the acid secretion. The obtained data of the clinical trials and the observational experience has confirmed the effectiveness and security of these agents in the treatment of peptic acid disease. Paradigms in their speed and action duration underline the necessity of new chemical variants that just with a single dose produces a reliable duration of the acid control, particularly at night.

Conclusions: this assessment provides a knowledge valuation in course of the physiology of acid production, to be able to face peptic-acid diseases as much as the challenges in course and the future instructions in the treatment of diseases mediated by acid.

DeSC: HISTAMINE ANTAGONISTS; SEQUENCE ANALYSIS PROTEIN; PHYSIOLOGY; PEPTIS ULCER, QUALITY OF LIFE

INTRODUCCIÓN

La enfermedad ácido péptica es producida por diferentes mecanismos patogénicos que involucran los efectos de ácido sobre la mucosa. Las condiciones como el reflujo de ácido, dañan la mucosa del esófago, y también causan potencialmente lesión del tejido laríngeo con el desarrollo sub siguiente de síntomas pulmonares. La úlcera péptica es definida histológicamente como un defecto de la mucosa que se extiende más allá de la muscularis mucosae, debido a la secreción de pepsina y ácido gástrico. La mayoría de las úlceras existen en el estómago y el duodeno proximal mientras que menos comúnmente en el esófago inferior, el duodeno distal o el yeyuno.

Los trastornos ácido pépticos influyen en la calidad de vida y la productividad de los afectados, son causas comunes e importantes de morbilidad y mortalidad. ¹

Aproximadamente el 40 % de adultos en los Estados Unidos se quejan de una crisis de acedia mensual, el 20 % semanal, y aproximadamente el 7 % de acidez diaria.²

Es una enfermedad reflujo esófago-gástrico (GERD), uno los trastornos gastrointestinales (GI) más comunes y con un alto costo, resultante en \$10 mil millones de dólares en los EE.UU, por año. ³ A pesar de que la incidencia de la úlcera péptica disminuye por al incremento de la terapia de erradicación contra *Helicobacter pylori*, aun aflige a varios millones personas todos los años. ⁴

En amplios términos, el desarrollo de potentes y seguras drogas sobre bases fisiológicas, llevan a terapias modernas con un éxito impresionante. Un elemento clave de este éxito es el control del ácido gástrico. Las enfermedades ácido pépticas surgen por diversos mecanismos patogénicos, sin embargo, tienen un mecanismo común en la lesión del tejido por el ácido. La secreción ácido clorhídrica gástrica es ajustada por el estímulo neural y hormonal de receptores sobre la membrana baso lateral, tanto como por la activación de enzimas ubicadas aparentemente en las células parietales. La terapia moderna debe basarse en estas reglas fisiológicas.

Los objetivos de la terapia incluyen el alivio de los síntomas, la curación de la úlcera en la mucosa afectada (esófago, estómago y duodeno) y prevención de la recaída.

Los puntos determinantes en el tratamiento de éstos incluyen:

- El descubrimiento del receptor de H₂ de histamina y sus antagonistas funcionales
- La identificación de la enzima adenosina trifosfatasa (H⁺K⁺-ATPasa) y el desarrollo de inhibidores de la bomba de protones (PPIs)
- Confirmación de H. Pylori como un agente causal de la úlcera péptica con el desarrollo siguiente de los regímenes de erradicación con antibiótico eficaces.

Fisiopatología de la enfermedad ácido-péptica

Históricamente la fisiología de las enfermedades ácido-pépticas se focaliza en las anomalías de la secreción ácida y en la supresión de ácido, como una estrategia de tratamiento. Hoy en día la hipersecreción gástrica, asociada con gastrinoma de Zollinger-Ellison, hiperplasia de las células G, y un aumento de la masa de células parietales, con un desbalance entre la gastrina y la somatostatina, persiste como un punto importante en la enfermedad ácido-péptica. Sin embargo, se conoce que la hipersensibilidad colinérgica y la dominancia parasimpática están relacionadas con la estimulación no solamente del ácido hidroclorehídico sino también con la pepsina, lo cual actúa como un cofactor en el desarrollo de erosiones en la mucosa gástrica. El stress psicológico, fumar, el consumo de alcohol, el uso de AINEs, incluyendo la aspirina, bifosfonatos orales, el cloruro de potasio, medicamentos inmunosupresivos, y la disminución de los niveles de prostaglandinas relacionados con la edad, muestran su contribución a la enfermedad úlcero péptica.⁵ Sin embargo, el aislamiento del *H. pylori* y su identificación lideran las investigaciones acerca del papel de la inflamación y la cascada de citocinas asociada a la secreción gástrica.

El *H. pylori* evade el ataque del sistema inmune causando una inflamación crónica e indolente por varios mecanismos, puede dañar el sistema de defensa de la mucosa y reducir el grosor de la capa de mucus, disminuye el flujo de sangre a la mucosa, e interactúa con el epitelio gástrico a través de los estadios de la inflamación. La infección por *H. pylori* puede también incrementar la secreción de ácido gástrico por la producción de antígenos, factores de la virulencia, y mediadores solubles, induce la inflamación aumentando la masa de células parietales y así la capacidad de secretar ácido. Asociado al gen CagA puede jugar un importante rol interfiriendo las vías de señalización epitelial que regula la respuesta celular y posiblemente contribuya a la disrupción apical de la barrera gástrica, la secreción de interleukina-8, y cambios fenotípicos en las células epiteliales gástricas.⁶

El desconocimiento de la fisiología de la enfermedad ácido-péptica es en ocasiones una encrucijada; los mecanismos de actuar difieren entre el daño gástrico y duodenal, la úlcera duodenal esta esencialmente relacionada con el *H. pylori* y es causada principalmente por un incremento de la secreción de ácido y pepsina, creando una metaplasia gástrica en el bulbo duodenal.⁷ La úlcera gástrica al menos en los países occidentales, se asocia más con la ingestión de AINEs, aunque el *H. pylori* puede estar presente también.⁸ La gastritis crónica superficial y atrófica predomina en pacientes con úlcera gástrica, aunque los niveles de ácido son normales, asociándose con ulceraciones de la mucosa.⁹ En ambas condiciones, la úlcera está asociada a un desbalance entre los factores protectores y agresivos, siendo la inflamación la causa de esta enfermedad.

El aislamiento del *H. pylori* en los comienzos de los 80, fue uno de los importantes avances en la historia de la enfermedad úlcero péptica, cambiando esto dramáticamente el manejo de la úlcera. ¹⁰ La erradicación de la infección por *H. pylori* es ahora la piedra angular del tratamiento de la enfermedad úlcero péptica, y trae como resultado los altos niveles alcanzados en la curación de esta entidad y los bajos niveles de recurrencia, especialmente en individuos con úlcera duodenal. El reconocimiento de los AINEs y la aspirina en el daño del tractus gastrointestinal llevan al desarrollo de la terapéutica y estrategias preventivas que dependen del uso de las drogas anti secretoras, análogas de las prostaglandinas (misoprostol), o inhibidores selectivos de la ciclo oxigenasa 2. (coxibs).

Fisiología de la secreción ácida

El estómago consta de un epitelio formado por los foveólas y glándulas. Las dos zonas funcionales principales son el área de glándulas oxínticas, que representan aproximadamente el 80 % del órgano, y el área de glándulas pilóricas que representan los restantes 20 %. ¹⁰ Las células parietales, que prevalecen en las glándulas oxínticas, segregan ácido clorhídrico y factor intrínseco. Se ubican en los dos tercios más bajos de las glándulas oxínticas y se limitan en gran parte a la región de fundus gástrico. Las células principales ubicadas en la base de las glándulas oxínticas, son responsables de la secreción del pepsinógeno, precursor de una enzima digestiva. Las células neuroendocrinas contienen agentes hormonales y paracrines que regulan la actividad de la célula parietal dentro de las glándulas. Éstos incluyen células D, células similares a las enterocromafines (ECL), células A y células de enterocromafines (EC). ¹¹

Regulación de la secreción ácida

La secreción ácida por la célula parietal se regula por una variedad de factores relacionados con la ingestión de comida, mecanismos centrales, periféricos y celulares. El ácido se genera por la anhidrasa carbónica mediando la catálisis de CO₂ y H₂O para formar iones de H⁺ y HCO₃⁻ los cuales se intercambian por K⁺ gracias a la bomba de H⁺K⁺-ATPasa y luego acoplados iones Cl⁻ para penetrar en la célula parietal desde la sangre a cambio de HCO₃⁻. La mayoría de las fibras vagales que inervan el estómago son aferentes y transmiten la información al cerebro de los cambios mecánicos y químicos en el estómago. ¹⁰⁻³ Las fibras eferentes son neuronas pre ganglionares que no inervan directamente las células parietales, pero hacen sinapsis con neuronas post ganglionares en la pared del estómago. Estas neuronas contienen neurotransmisores, como acetilcolina, péptido de secreción gástrica (GRP), péptido intestinal vasoactivo (VIP), polipéptido activador de la adenilciclasa de la pituitaria, (PACAP) óxido nítrico (ON) y sustancia P A través de estos mensajeros, ¹⁴ las neuronas post ganglionares pueden regular la secreción de ácido,

influyendo directamente en la célula parietal, o indirectamente a través de la secreción hormonal y paracrina. Los receptores simpáticos del estómago consisten en terminales de nervios amielínicos localizados dentro de la capa de músculo liso. Éstos detectan los estímulos químicos, más que los mecánicos, y tienen un papel importante de reflejar la sensación de dolor relacionada con estados inflamatorios como la gastritis.

Los principales estimulantes de la secreción ácida, son la histamina, gastrina y acetilcolina todas segregadas por las neuronas entéricas post ganglionares.¹⁰ Estos elevan los niveles intracelulares de adenosina 3' 5', monofosfato cíclico (cAMP), trifosfato de inositol (IP3), diacilglicerol y calcio.^{10, 15} esta secuencia de eventos produce abundante H⁺K⁺-ATP asa en la porción apical tubulovesicular de la unión de la membrana con el plasma, permitiendo que el H⁺K⁺-ATP asa secrete protones directamente en el lumen de los canáliculos de la célula parietal y luego en el lumen de la glándula gástrica.

Histamina

La histamina es producida en las células de ECL ubicadas en la mucosa oxíntica. Ella es el mayor estimulador paracrino de la secreción de ácido. La histamina es producida en células de ECL por decarboxilación de la L- histidina, producida por la decarboxylase de la histidina (HDC). En el intestino, los receptores H2 en la célula de parietal incrementan la actividad de adenil cyclasa generando cAMP.¹⁶ El promotor de la actividad de HDC es regulado por la gastrina, el *H. Pylori* y PACAP. La alteración del gene de HDC y el receptor H2 demuestran el papel de clave de la secreción de ácido gástrico mediado por hormonas como gastrina o PACAP. La destrucción de HDC en ratones conlleva a una nula o muy disminuida producción de histamina, resultando en una reducción en la producción de ácido y un fracaso en la respuesta a la gastrina.¹⁷ Sin embargo, los antagonistas funcionales del receptor H2 solamente inhiben parcialmente la secreción acida estimulada por los agentes colinérgicos. Los receptores de H2 están localizados en músculo liso y los miocitos cardíacos, lo que puede explicar por qué han sido observadas arritmias a la inyección rápida de antagonistas de H2 intravenosos. Los agonistas p estimulan la secreción de ácido indirectamente por la inhibición de la secreción de la histamina inducida por somatostatina.¹⁸⁻²⁰ No existe ninguna droga acreditada específicamente con acción en el receptor p.

Gastrina

La gastrina, es el principal estimulante de la secreción ácida durante las comidas,⁵ es producido en respuesta a los aminoácidos derivados de la dieta. Inicialmente, la gastrina es sintetizada como un precursor molecular que es dividido en péptidos estimuladores de ácido, entre los cuales la gastrina 17 y 35 son los más abundantes, y los fragmentos terminales del nitrógeno (N), de los cuales dominan pro gastrina 1 - 35 y pro gastrina 1 -

19. ²¹ La gastrina es el estimulante endógeno más potente de la secreción de ácido gástrico, favoreciendo la síntesis y secreción de histamina de por las células de ECL.

La gastrina es muy similar a la colecistokinina (CCK), al poseer una secuencia idéntica del pentapéptido C terminal. Se han caracterizado dos clases principales de receptores de gastrina / CCK; CCK-1 y CCK-2, los receptores CCK - 1 son específicos para CCK mientras que CCK -2 reconocen tanto CCK como la gastrina. Cuando los receptores CCK-2 son estimulados por las células parietales y ECL, activan la fosfolipasa C, que segregan el calcio intracelular. ²²⁻⁴ La gastrina es regulada a través de la secreción de histamina y por el aumento de la actividad del gene de transcripción del HDC. ²⁵ La gastrina tiene también un efecto trófico en la mucosa oxíntica, particularmente en las células ECL, y puede inducir hiperplasia, hipertrofia y cambios carcinoides en ratas. ¹¹ Un gran número de neoplasias son sensibles a la gastrina, incluyendo el carcinoma gástrico, y otros cánceres de estómago, colon, páncreas y pulmón. ²⁶ Esta observación surge de los conceptos de la carcinogenesis humana producida por la hipergastrinemia secundaria al uso de PPI por largos periodos de tiempo. Sin embargo, la observación por largos periodos en humanos no ha anotado estas aseveraciones. ^{27, 28}

En el estómago, la gastrina media sus efectos principalmente a través del receptor CCK – 2. Las vías de estimulación para la secreción de gastrina son tanto centrales como periféricas, y las vías neurales para las células G son tanto inhibitorias como activadoras. Las vías periféricas se inician por la presencia de alimentos en el estómago por la distensión mecánica, el pH y la presencia de aminas y aminoácidos específicos. Cuando el pH del lumen gástrico cae debajo de tres, un mecanismo de reacción negativa que involucra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina inhibe la secreción de gastrina, mientras que iones de hidrógeno también pueden alterar los aminoácidos y reducir su absorción por las células de G. El pH intra gástrico activa células sensoriales, aumentando la secreción de somatostatina que actúa como un agente de paracrina para suprimir la secreción de gastrina. ²⁹⁻³²

Acetilcolina

La acetilcolina segregada por las vías eferentes parasimpáticas modula la secreción basal de ácido. Ella es segregada por las neuronas post ganglionares del sistema nervioso entérico y estimula directamente la secreción del ácido por los receptores muscarínicos (M3) de las células parietales. La acetilcolina también puede estimular la secreción de ácido indirectamente impidiendo la secreción de somatostatina a través de la activación de los receptores M2 y M4 de las células D. ¹⁰ La importancia de acetilcolina en la EUP (enfermedad úlcero péptica) se ha convertido en un objetivo farmacológico. Sin embargo,

las dosis generalmente requeridas para inhibir la secreción de ácido son relacionadas con el desarrollo de efectos secundarios no deseados, como boca seca, visión borrosa y retención urinaria.

Somatostatina

La somatostatina es el inhibidor fisiológico muy importante de la secreción ácida.¹⁰ Es segregada en dos formas. La somatostatina se encuentra principalmente en el estómago, páncreas y neuronas de entéricas, mientras que la²⁸ es la forma más importante presente en el intestino delgado. La somatostatina ejerce efectos inhibitorios sobre las células parietales, sin embargo, los efectos más importantes son logrados por la inhibición la secreción de histamina y gastrina en las células ECL y las células G,³³⁻³⁶ la secreción de somatostatina se incrementa por el ácido gástrico y la gastrina. Es inhibida por la activación colinérgica, y activada por el péptido intestinal vaso activo. El octreotido, un análogo de la somatostatina que tiene un potencial teórico en el tratamiento del sangramiento digestivo alto, pero su eficacia no ha sido demostrado definitivamente.³⁷⁻⁹

Otros reguladores de la secreción ácida

El ghrelin es un estimulante de la secreción de ácido que involucra el nervio vago y la secreción de histamina.^{40, 41} Otros neurotransmisores, como el neuro péptido GRP se relaciona con la estimulación de secreción acida por alimentos. La GRP media sus efectos por la secreción de gastrina y también podría ser un neurotransmisor importante por la vía colinérgica del vago, se ha demostrado que los antagonistas como el BIM26226 de GRP, obstruyen la secreción de ácido a través del vago, muy similar a la atropina.⁴²¹ El CCK también podría funcionar como un inhibidor fisiológico producido por la presencia de nutrientes en el intestino.^{43, 44} Otros inhibidores de la secreción de ácido que estimulan la secreción de somatostatina incluyen el glucagón, CCK, VIP, leptina, amilina y EGF.

La H⁺K⁺-ATP asa, también llamada comúnmente la bomba de protones, es el motor molecular de la secreción de ácido gástrico y es la única responsable de la secreción de iones de hidrógeno en el lumen de las glándulas gástricas y el estómago. Esto representa el último paso en la secreción del ácido gástrico. La bomba de protón lleva el intercambio de K⁺ luminal para H⁺ citoplásmico a través de hidrólisis del ATP. El cual está compuesto de dos sub unidades: α y β glicolizada. La sub unidad α realiza las funciones catalíticas y de transporte de la enzima, reacciona con la ATP, definiendo las propiedades de unión de los cationes, hidroliza la ATP, y es el sitio de unión de los PPIs.⁴⁵ La pequeña sub unidad glicolisada β , protege la enzima de la degradación y es esencial para la estabilidad funcional de la ATP asa.18 Además, parece tener un papel clave en la función de la bomba en la zona apical de la membrana, para el desarrollo del reciclaje de la bomba en la mucosa, y del

canalículo secretor activo, a la membrana túbulo vesicular en estado de reposo. ⁴⁶ Interesantemente, cada sub unidad es crítica para la actividad enzimática. ⁴⁷

El H⁺K⁺-ATP asa es una enzima que se encuentra solamente en la membrana secretora de las células parietales, que en el estado de reposo, se encuentran en estructuras membranosas ricas en H⁺K⁺-ATP asa en forma de microtubulos, vesículas y túbulo vesículas. Cuando se estimula la secreción de HCl gástrico hay una transformación morfológica que resulta en la emigración de las túbulo vesículas de la membrana apical, facilitando la secreción por el H⁺K⁺-ATP asa de protones directamente en la luz gástrica. Para el cese de la secreción, las bombas son recuperadas de la membrana apical y llevadas nuevamente al compartimiento de túbulo vesicular.

Direcciones futuras

En el pasado la infección por *H. pylori* y el uso de AINEs dominaron las investigaciones de la enfermedad ácido-péptica, y modelaron su diagnóstico y tratamiento. Así la infección por *H. pylori* pudo ser controlada con éxito con las terapias existentes, existe ahora una seria necesidad de la erradicación con monoterapias que simplifiquen el tratamiento, incrementando los niveles de erradicación.

Las técnicas moleculares continúan ayudándonos en la identificación de factores genéticos que pronostiquen el desarrollo de las gastropatías ácidas. La identificación del gen del *H. pylori* que promueve el desarrollo de úlceras duodenales, ha introducido un nuevo marcador para identificar pacientes con alto riesgo de desarrollar úlcera duodenal y reducir el riesgo de gastritis atrófica y cáncer. El arribo de factores predisponentes, es sin embargo predominantemente orientador hacia el portador; por las características genéticas del paciente. La existencia de diferencias de huésped en la fisiología de la secreción ácida puede llevar a la identificación de marcadores genéticos asociados con la enfermedad úlcera péptica. Así en el futuro los marcadores, ayudaran a identificar pacientes con alto riesgo o con susceptibilidad a la enfermedad.

CONCLUSIONES

Descubrir la infección por *H. Pylori*, el uso solapado de AINEs y la posibilidad de hipersecreción ácida, son consideraciones importantes en el diagnóstico de la enfermedad ácido-péptica y determinar su terapia. La erradicación del *H. pylori* y/o las terapias anti-secretoras son la piedra angular actualmente en las estrategias de tratamiento. En el futuro, los avances en biología molecular y la ingeniería genética ayudaran en el manejo de esta

entidad. Así la prevalencia de estas entidades que aumentara con la edad, y se espera que esta común enfermedad continúe teniendo una significación global en la salud, economía de salud y calidad de vida de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shin JM, Vagin O, Munson K, Kidd M, Modlin IM, Sachs G. Molecular mechanisms in therapy of acid-related diseases. *Cell Mol Life Sci* 2008;65:264-281.
2. Sandler RS, Everhart JE, Donowitz M. The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology* 2002;122:1500-1511.
3. Cappell MS. Clinical presentation, diagnosis, and management of gastroesophageal reflux disease. *Med Clin North Am* 2005;89:243-291.
4. Yuan Y, Padol IT, Hunt RH. Peptic ulcer disease today. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:80-89.
5. Yuan Y, Hunt RH. Treatment of non-NSAID and non H. pylori gastroduodenal ulcers and hypersecretory states. In: Wolfe MM, Yuan Y, editors. *Therapy of digestive disorders*. 2ed. London: Elsevier; 2006.p.315-336.
6. Tummala S. Update on the immunologic basis of Helicobacter pylori gastritis. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;20:592-597.
7. Dore MP, Graham DY. Pathogenesis of duodenal ulcer disease: the rest of the story. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;14:97-107.
8. Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastrointest Endosc Clin Am* 2006;6:489-504.
9. Wolfe MM, Soll AH. The physiology of gastric acid secretion. *N Engl J Med* 2007;319:1707-1715.
10. Schubert ML, Peura DA. Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology* 2008;134:1842-1860.
11. Cui G, Waldum HL. Physiological and clinical significance of enterochromaffin-like cell activation in the regulation of gastric acid secretion. *World J Gastroenterol* 2007; 28:493-496.
12. Cervero F. Sensory innervation of the viscera: peripheral basis of visceral pain. *Rev Physiol* 1994;74:95-138.
13. Hirschowitz BI, Keeling D, Lewin M. Pharmacological aspects of acid secretion. *Dig Dis Sci* 1995;40(S2):S3-23.

14. Smith VC, Dhatt N, Buchan AM. The innervation of the human antro-pyloric region: organization and composition. *Can J Physiol Pharmacol* 2001;79:905-918.
15. Sachs G, Shin JM, Vagin O, Lambrecht N, Yakubov I, Munson K, et al. ATPase as a drug target: past, present, and future. *J Clin Gastroenterol* 2007;(S41):S226-242.
16. Soll AH, Wollin A. Histamine and cyclic AMP in isolated canine parietal cells. *Am J Physiol* 1979;237:444-450.
17. Chen D, Aihara T, Zhao CM, Hakanson R, Okabe S. Differentiation of the gastric mucosa. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;291:539-544.
18. Schubert ML. Gastric secretion. *Curr Opin Gastroenterol* 2003;19:519-525.
19. Prinz C, Zanner R, Gratzl M. Physiology of gastric enterochromaffin-like cells. *Rev Annu Physiol* 2003;65:371-382.
20. Lindstrom E, Hakanson R. Prostaglandins inhibit secretion of histamine and pancreastatin from isolated rat stomach ECL cells. *Br J Pharmacol* 1998;124:1307-1313.
21. Hou W, Schubert ML. Gastric secretion. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22:593-598.
22. Kulaksiz H, Arnold R, Goke B. Expression and cell-specific localization of the cholecystinin B/gastrin receptor in the human stomach. *Cell Tissue Res* 2000;299:289-298.
23. Schmitz F, Goke MN, Otte JM. Cellular expression of CCK-A and CCK-B/gastrin receptors in human gastric mucosa. *Rev Regul Pept* 2001;102:101-110.
24. Tari A, Kamiyasu T, Yonei Y. Role of gastrin/CCK-B receptor in the regulation of gastric acid secretion in rat. *Dig Dis Sci* 1997;42:1901-1907.
25. Zanner R, Hapfelmeier G, Gratzl M, Prinz C. Intracellular signal transduction during gastrin-induced histamine secretion in rat gastric ECL cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002;282:C374-C382.
26. Malfertheiner P, Fass R, Quigley EM. Review article: from gastrin to gastro-oesophageal reflux disease—a century of acid suppression. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;15:683-690.
27. Orlando LA, Lenard L, Orlando RC. Chronic hypergastrinemia: causes and consequences. *Dig Dis Sci* 2007;52:2482-2489.
28. Peghini PL, Annibale B, Azzoni C. Effect of chronic hypergastrinemia on human enterochromaffin-like cells: insights from patients with sporadic gastrinomas. *Gastroenterology* 2002;123: 68-85.
29. Brand SJ, Stone D. Reciprocal regulation of antral gastrin and somatostatin gene expression by omeprazole-induced achlorhydria. *J Clin Invest* 1988;82:1059-1066.

30. Manela FD, Ren J, Gao J, McGuigan JE, Harty RF. Calcitonin gene-related peptide modulates acid-mediated regulation of somatostatin and gastrin release from rat antrum. *Gastroenterology* 1995;109:701-706.
31. Wu SV, Giraud A, Mogard M, Sumii K, Walsh JH. Effects of inhibition of gastric secretion on antral gastrin and somatostatin gene expression in rats. *Am J Physiol* 1990;258: G788-G793.
32. Schubert ML, Jong MJ, Makhlof GM. Bombesin/GRP-stimulated somatostatin secretion is mediated by gastrin in the antrum and intrinsic neurons in the fundus. *Am J Physiol* 1991;261:G885-G889.
33. Athmann C, Zeng N, Scott DR, Sachs G. Regulation of parietal cell calcium signaling in gastric glands. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;279:G1048-G1058.
34. Schubert ML, Hightower J, Makhlof GM. Linkage between somatostatin and acid secretion: evidence from use of pertussis toxin. *Am J Physiol* 1989;256:G418-G422.
35. Schubert ML, Edwards NF, Arimura A, Makhlof GM. Paracrine regulation of gastric acid secretion by fundic somatostatin. *Am J Physiol* 1987;252:G485-G490.
36. Nylander O, Bergqvist E, Obrink KJ. Dual inhibitory actions of somatostatin on isolated gastric glands. *Acta Physiol Scand* 1985;125:111-119.
37. Nikolopoulou VN, Thomopoulos KC, Katsakoulis EC, Vasilopoulos AG, Margaritis VG, Vagianos CE. The effect of octreotide as an adjunct treatment in active nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:243-247.
38. Leontiadis GI, Howden CW. Pharmacologic treatment of peptic ulcer bleeding. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007;10:134-142.
39. Leontiadis GI, Sreedharan A, Dorward S. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding. *Health Technol Assess* 2007;11(51):1-164.
40. Levin F, Edholm T, Ehrstrom M. Effect of peripherally administered ghrelin on gastric emptying and acid secretion in the rat. *Regul Pept* 2005;131:59-65.
41. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ. Exogenous and endogenous ghrelin in gastroprotection against stress-induced gastric damage. *Regul Pept* 2004;120:39-51.
42. Hildebrand P, Lehmann FS, Ketterer S. Regulation of gastric function by endogenous gastrin releasing peptide in humans: studies with a specific gastrin releasing peptide receptor antagonist. *Gut* 2001;49:23-28.
43. Lloyd KC, Wang J, Solomon TE. Acid inhibition by intestinal nutrients mediated by CCK-A receptors but not plasma CCK. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;281:G924-G930.

44. Fung L, Pokol-Daniel S, Greenberg GR. Cholecystokinin type A receptors mediate intestinal fat-induced inhibition of acid secretion through somatostatin-14 in dogs. *Endocrinology* 1994;134:2376-2382.
45. Caplan MJ. The future of the pump. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:S217-S222.
46. Asano S, Kawada K, Kimura T, Grishin AV, Caplan MJ, Takeguchi N. The roles of carbohydrate chains of the B-subunit on the functional expression of gastric H(+),K(+)-ATPase. *J Biol Chem* 2000;274:8324-8330.
47. Yao X, Forte JG. Cell biology of acid secretion by the parietal cell. *Annu Rev Physiol* 2003;65:103-131.

Recibido: 1 de octubre de 2009

Aprobado: 22 de diciembre de 2009

Dra. Maritza Martinez Dominguez. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesor Instructor. Hospital Universitario Amalia Simoni. Camagüey, Cuba. *E-mail:* mroliva@finlay.cmw.sld.cu