



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Regulación por el óxido nítrico del complejo motor migratorio
Regulation of the migrating motor complex by nitric oxide

Autor

Jorge Víctor Orós Medrano

Directores

Miguel Ángel Plaza Carrión

María Pilar Arruebo Loshuertos

Facultad de Veterinaria

Año 2020

ÍNDICE:

1. RESUMEN / ABSTRACT	2
2. INTRODUCCIÓN	4
2.1. El complejo motor migratorio (CMM)	4
2.2. Control del CMM	7
2.2.1. Control nervioso	7
2.2.2. Control neurohormonal	10
2.3. El óxido nítrico (NO)	13
3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	14
4. METODOLOGÍA	14
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	15
5.1. Papel del NO en la regulación de la motilidad gastrointestinal	15
5.2. Papel del NO en la regulación del CMM en periodo de ayunas	15
5.3. Papel del NO en la regulación del CMM en periodo postprandial	17
5.4. Papel del NO en la regulación del CMM en rumiantes	19
5.5. Participación de las isoformas de la sintetasa del NO (NOS)	20
5.6. Participación del NO en los CMM de origen gástrico e intestinal	21
5.7. Características de los CMM inducidos por inhibidores de la NOS	22
6. CONCLUSIONES / CONCLUSIONS	23
7. VALORACIÓN PERSONAL	24
8. BIBLIOGRAFÍA	24

1. RESUMEN/ ABSTRACT

El complejo motor migratorio (CMM) es un patrón de la motilidad del intestino delgado que consiste en tres fases. La fase III es un grupo de contracciones consecutivas que recorre el intestino delgado desde el píloro a la válvula íleocecal. Le sigue la fase II, en la que se producen contracciones distribuidas de forma irregular; y finalmente la fase I, que es un período de reposo. El CMM tiene un importante papel en evitar el sobrecrecimiento bacteriano y eliminar secreciones y restos de alimentos de la luz intestinal en los periodos interdigestivos. El CMM presenta diferencias entre los animales monogástricos y los rumiantes y en función del tipo de patrón de ingestión de alimento. Por ello su regulación puede presentar grandes diferencias de unos animales a otros. Entre los agentes neuromoduladores que se han implicado en la regulación de la motilidad digestiva se encuentra el óxido nítrico (NO), un neurotransmisor gaseoso liberado por las neuronas del sistema nervioso entérico. En el sistema digestivo, el NO es el principal neurotransmisor no adrenérgico no colinérgico, siendo responsable de la relajación tónica de la musculatura gastrointestinal. Por ello el objetivo de este trabajo ha sido recopilar y resumir la información existente en cuanto a la participación del NO en la regulación del CMM en los distintos tipos de animales.

En especies tan diferentes como el ser humano, el perro, la rata, el pollo o la oveja, la inhibición de la sintetasa del NO (NOS) estimula la aparición del CMM, mientras que las moléculas que liberan NO bloquean este patrón motor, por lo que el NO parece ser un agente que, de forma fisiológica, se encuentra inhibiendo el CMM. Además, el NO podría participar en la interrupción del CMM inducido por la ingestión de alimento ya que la inhibición de la NOS acorta esta interrupción en perro, o transforma el periodo postprandial en ratas en uno similar al ayuno. Además, el NO exógeno cambia el ciclo del CMM en ratas en ayunas por un patrón similar al postprandial. Se puede concluir, que independientemente de la especie animal de que se trate, el NO es un agente modulador que está inhibiendo de forma tónica los CMM. Los resultados sugieren que el NO participa fundamentalmente en la aparición de las fases 3 que se originan en el duodeno. Este NO liberado de forma tónica parece estar producido por la nNOS en neuronas del sistema nervioso entérico.

ABSTRACT

The migratory motor complex (MMC) is a pattern of motility of the small intestine consisting of three phases. Phase III is a set of consecutive contractions that runs through the small intestine from the pylorus to the ileocecal valve. Phase II follows, in which irregularly distributed contractions occur; and finally the phase I, which is a quiescent period. MMC has an important role in preventing bacterial overgrowth and removing secretions and food debris from the intestinal lumen in the interdigestive periods. MMC presents differences between monogastric and ruminant animals and depending on the type of food ingestion pattern. Therefore, its regulation can show great differences from one animal to another. Among the neuromodulatory agents that have been implicated in the regulation of digestive motility we can find nitric oxide (NO), a gaseous neurotransmitter released by neurons in the enteric nervous system. In the digestive system, NO is the main non-adrenergic non-cholinergic neurotransmitter, being responsible for the tonic relaxation of the gastrointestinal muscle. For this reason, the aim of this work was to collect and summarize the existing information regarding the participation of NO in the regulation of MMC in different types of animals.

In species as different as humans, dogs, rats, chicken or sheep, the inhibition of NO synthetase (NOS) stimulates the appearance of MMC, while molecules releasing NO block this motor pattern, so NO appears to be an agent that, in physiological conditions, is inhibiting MMC. Furthermore, NO could participate in the disruption of the MMC induced by feeding since the inhibition of NOS shortens this interruption in dogs, or transforms the postprandial period in rats into one similar to fasting. In addition, exogenous NO changes the fasting rat MMC cycle by a pattern similar to the postprandial one. It can be concluded that regardless of the animal species in question, NO is a modulating agent that is tonically inhibiting the MMC. The results suggest that NO mainly participates in the appearance of phases 3 that originate in the duodenum. This tonically released NO seems to be produced by nNOS in neurons of the enteric nervous system.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. EL COMPLEJO MOTOR MIGRATORIO (CMM)

El complejo motor migratorio o complejo mioeléctrico migratorio (CMM) es un patrón cíclico y específico de la motilidad gastrointestinal (GI) que se observa en mamíferos y aves y que se caracteriza por la aparición de un grupo de contracciones regulares que migra lentamente desde el estómago o intestino proximal hasta las partes más distales del intestino delgado.

Para el estudio de los CMM resultaron fundamentales los avances en el campo de la electromiografía producidos a partir de la década de 1960. De este modo, Ruckebusch y Laplace en 1967 utilizando técnicas de electromiografía, identificaron en el intestino de la oveja unos ciclos de aumento de actividad que se producían aproximadamente 16 veces al día. Además, se demostró que existía una buena correlación entre las salvas de potencial y las contracciones de la musculatura GI, por lo que la representación de la actividad mioeléctrica era directamente proporcional a la amplitud de las contracciones (Ruckebusch, 1970). Gracias a este hallazgo, se pudo utilizar la electromiografía como estimación de la motilidad GI.

Otros autores, utilizando también técnicas de electromiografía, describieron por primera vez el carácter continuo e ininterrumpido del complejo mioeléctrico migratorio en el perro. Al mismo tiempo demostraron que el CMM migraba a lo largo de todo el intestino delgado, de manera que cuando un frente de actividad alcanzaba el íleon, otro nuevo se estaba iniciando ya en el duodeno (Szurszewski, 1969, Code y Marlett, 1975). Basándose en estos estudios dividieron la actividad intestinal del CMM en tres fases consecutivas:

- **Fase I** (fase de quiescencia o inactividad): en esta fase, no se produce ninguna salva de potencial sobre las ondas lentas y por tanto no hay contracciones.
- **Fase II** (fase de actividad irregular): en la que algunas ondas lentas presentan salvas de potencial y otras no, de manera que se producen contracciones, pero de forma aislada y se propagan poco.
- **Fase III** (fase de actividad regular): en la que todas las ondas lentas llevan asociadas salvas de potencial. Consiste en un grupo de contracciones peristálticas que se propagan en sentido caudal. La fase III puede finalizar bruscamente o bien continuar con contracciones intermitentes durante un corto periodo, que algunos autores denominan fase IV y que da paso e nuevo a la fase I.

Dependiendo de la especie animal, los CMM pueden iniciarse en el estómago o en el intestino. Por ejemplo, en el hombre y en el perro, la actividad motora del estómago presenta cambios cíclicos que van asociados a los CMM intestinales, con una fase III gástrica que comienza antes que la duodenal. Por otra parte, en animales como la rata, el cerdo y la oveja, la fase III comienza en el duodeno, mientras que en el conejo empieza en el yeyuno. Además, en cerdo y oveja las contracciones gástricas se inhiben coincidiendo con la fase III duodenal, mientras que en rata y conejo la motilidad gástrica no fluctúa con el CMM.

Existen diferencias importantes entre las distintas especies según se trate del periodo postprandial o del interdigestivo (Fig. 1). En la mayoría de las especies monogástricas (hombre, perro y rata), la ingesta de alimentos interrumpe los CMM y aparece en su lugar una actividad continua de tipo irregular muy similar a una fase II del CMM. Por ello, en estas especies los CMM sólo se observan en los periodos interdigestivos. La duración de esta interrupción depende de la especie, de la cantidad de alimento ingerido y de las propiedades físicas y químicas del mismo. Cuando los CMM reaparecen tras una comida, generalmente lo hacen en el yeyuno o íleon y los ciclos posteriores comienzan ya normalmente en el duodeno o estómago. En estas especies el mayor flujo de contenido del intestino delgado se produce durante la interrupción postprandial de la actividad cíclica. La función de los CMM podría ser la de limpiar el tracto GI de los residuos de alimento, secreciones y descamaciones celulares, propulsando estos contenidos digestivos residuales hacia el colon y evitando así el sobrecrecimiento bacteriano (Buéno y Ruckebusch, 1978).

Se ha visto que en el cerdo con alimentación *ad libitum* no se interrumpen los CMM e incluso tras una comida única y abundante, la interrupción es transitoria. En el otro extremo se encuentran los rumiantes y conejos, en los cuales estos ciclos de actividad no se interrumpen nunca, debido a que siempre tienen contenido digestivo en el estómago (independientemente de cuándo ingieran el alimento) y por eso se produce un vaciamiento gástrico ininterrumpido durante todo el día. En estas especies los CMM juegan un importante papel en el transporte del contenido a lo largo del tracto GI (Buéno y Ruckebusch, 1978).

De Wever et al (1978) evaluaron el efecto de la interrupción de los CMM en perros tras la toma de alimento. La administración equicalórica de aceite de arachis, sacarosa o proteínas de leche tenían diferentes efectos en dicha interrupción. La administración de aceite de arachis causó la interrupción más larga, y las mezclas de los distintos componentes provocaban periodos de interrupción predecibles por el cálculo del efecto individual de cada componente o por el cálculo de las calorías de las mezclas, sugiriendo que la composición físico-química del alimento determina la duración de la interrupción postprandial del CMM.

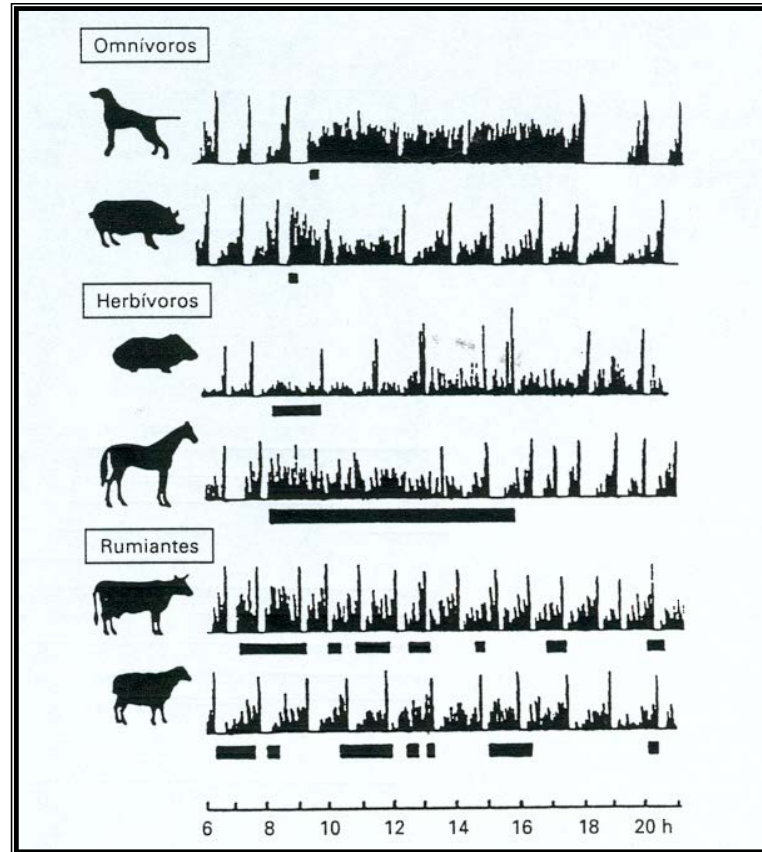


Figura 1. Perfil motor del duodeno tras la ingestión de alimento en distintas especies. El alimento se administraba una vez al día y se dejaba *ad libitum*. Los trazos negros horizontales indican los periodos en los que el animal ingiere alimento. Tomada de Ruckebusch y cols., 1981.

Los residuos de comida indigestible, bacterias y restos celulares pueden permanecer en la luz gastrointestinal durante el período interdigestivo, al igual que las secreciones digestivas, como por ejemplo jugo gástrico, pancreático, bilis y secreciones intestinales. En estas condiciones, la existencia de algunas contracciones activas impide el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado proximal. Por otra parte, el transporte aboral del quimo protege la mucosa gastrointestinal y disminuye la frecuencia de reflujo. Los movimientos de mezcla en esta fase interdigestiva son menos intensos que en periodo postprandial y la propulsión se ajusta a la escasa cantidad de quimo del intestino. Además, el período de quiescencia permite el reposo y regeneración de la musculatura y las fases activas aseguran la correcta función de la musculatura lisa.

Hay diversas necesidades fisiológicas para mantener la motilidad durante el período interdigestivo, de forma que se produzca correctamente la mezcla, transporte, digestión y absorción de cantidades relativamente pequeñas del contenido luminal. Por otra parte, los movimientos de la pared gastrointestinal facilitan el flujo linfático y sanguíneo intramural y la

correcta función de la musculatura lisa. Otro aspecto sea probablemente la liberación del contenido hormonal desde las células endocrinas de la mucosa. Además, el patrón motor interdigestivo permite mantener el balance entre los procesos secretores y absortivos en el estado de ayuno, previniendo la acumulación de los jugos digestivos y evitando trastornos gastrointestinales.

2.2. CONTROL DEL CMM

La regulación del CMM está ejercida por el sistema nervioso y el sistema hormonal.

2.2.1. Control nervioso

El control nervioso es fundamental para la iniciación y modulación de los CMM. En dicho control pueden actuar mecanismos centrales y periféricos, con influencia del sistema nervioso central (SNC), sistema nervioso extrínseco y sistema nervioso intrínseco o entérico.

A. Control nervioso central

Se ejerce fundamentalmente desde las áreas del sistema nervioso central (SNC) que controlan las respuestas del sistema nervioso autónomo o vegetativo. Estas respuestas están mediadas a su vez por la inervación extrínseca del estómago y del intestino delgado a través de los nervios simpáticos y del nervio vago, que responden a determinados estímulos periféricos que llegan fundamentalmente desde el tracto gastrointestinal.

Existen numerosas evidencias acerca del papel del SNC en el control del CMM. Así, se ha observado que la administración central por vía intracerebroventricular de determinadas sustancias farmacológicas u hormonas, tales como neurotensina, colecistocinina o somatostatina pueden modular los CMM. Asimismo, el sistema límbico puede ejercer un importante control central de la función intestinal y juega un papel fundamental en las emociones relacionadas con el estrés. Se ha observado que el estrés prolongado inhibe los ciclos del CMM en distintos grados según el tipo de estrés y la intensidad y duración de éste. Si el agente estresante es importante, la inhibición del ciclo resulta más evidente (Romanski, 2009).

B. Control extrínseco

El sistema nervioso autónomo participa en la regulación de los CMM, siendo fundamental en dicha regulación el nervio vago. En 1977, Ruckebusch y Buéno sugirieron que

el nervio vago estaba involucrado en la regulación del inicio y duración de la interrupción postprandial del CMM, en relación con la cantidad de contenido digestivo.

Para evaluar el papel del nervio vago, diversos autores han estudiado el patrón motor antes y después de la vagotomía en diferentes especies. En los perros, una vagotomía transtorácica bilateral bloqueaba el patrón de los CMM gástricos, mientras que no alteraba dicho patrón en el intestino delgado (Takakuwa, 1982). De manera similar se demostró en los perros que el bloqueo del nervio vago por medio de un enfriamiento vagal reversible interrumpía sólo el patrón del CMM en el estómago, pero no en el intestino delgado proximal (Hall et al, 1982). Se observaba que, aunque existía actividad en el intestino delgado proximal, se producía una ausencia de fases II, tanto en el duodeno como en el yeyuno. La duración de la actividad de la fase III del intestino delgado durante el bloqueo era similar a la del complejo normal, mientras que, la duración de la fase I se prolongaba, sin alterarse la duración total del CMM (Chung y Diamant, 1987). A este patrón de contracciones que permanecían en el intestino delgado proximal tras la vagotomía se le denominó complejo independiente del vago (VIC). Otros estudios han confirmado estos hallazgos y muestran que las fases III del duodeno continúan observándose después de la vagotomía troncal y se asocian con aumentos cíclicos en los niveles plasmáticos de motilina, que se suprimen con la alimentación y la insulina (Yoshiya et al 1985, Lemoyne et al 1984).

También se ha estudiado el papel del nervio vago en el mantenimiento del patrón de motilidad postprandial. En los perros, el bloqueo vagal durante o antes de la ingesta de alimentos abolía el típico patrón postprandial y lo reemplazaba por una quiescencia en el estómago y un VIC en el intestino delgado proximal (Hall et al, 1986). Durante este VIC, los niveles de motilina en plasma aumentaban durante la fase III, al igual que sucede en los CMM normales. El bloqueo vagal postprandial, disminuía los niveles plasmáticos de gastrina y polipéptido pancreático. Sin embargo, cuando se revertía el bloqueo vagal al cesar el enfriamiento, se normalizaban los niveles plasmáticos de gastrina, motilina y polipéptido pancreático y se producía un retorno al patrón normal de motilidad postprandial. Por lo tanto, es necesario el nervio vago intacto para mantener el patrón postprandial y las fluctuaciones en los niveles plasmáticos de motilina, gastrina y polipéptido pancreático asociadas al mismo (Chung et al, 1992).

En cuanto al papel del nervio vago en el control de los niveles plasmáticos de motilina, gastrina y polipéptido pancreático en perros, se ha demostrado que las fluctuaciones del polipéptido pancreático y de la gastrina durante el CMM están bajo control vagal, mientras

que las variaciones de la motilina son independientes del vago, aunque tras la vagotomía el pico de motilina en plasma era significativamente mayor y más corto en comparación con los animales control (Hall et al, 1983b). Por otra parte, la concentración plasmática de somatostatina durante el enfriamiento vagal estaba por debajo de los niveles basales de un CMM normal y durante el VIC no se producían variaciones en los niveles de somatostatina, lo que indica que tanto el nivel basal como las fluctuaciones de la somatostatina dependen del nervio vago (Chung et al, 1995).

En humanos, después de la vagotomía se inhibe la actividad motora gástrica. Sin embargo, todavía están presentes las fases III en el intestino delgado. Estos estudios indican que el nervio vago tiene una contribución limitada en el control de los CMM en el intestino delgado y sugiere un papel importante para el sistema nervioso entérico (DeLoose et al, 2012).

C. Control intrínseco

Dicho control es ejercido por sistema nervioso entérico.

Las células del músculo liso del tracto gastrointestinal tienen despolarizaciones periódicas de su potencial de membrana que se denominan ondas lentas. Estas ondas lentas son generadas por las células intersticiales de Cajal, que actúan como marcapasos y producen fluctuaciones eléctricas lentas espontáneas (Hanani y Freund, 2000). Sin embargo, esta despolarización no es suficiente para alcanzar el umbral excitatorio, por lo que no se produce contracción. Para lograr una contracción, debe producirse simultáneamente una onda lenta y la liberación de un neurotransmisor excitador de una neurona motora del sistema nervioso entérico.

Durante la fase I del CMM, están presentes las ondas lentas, pero no hay estímulo excitador concurrente de las neuronas motoras. Durante las fases II y III, están presentes las ondas lentas y los neurotransmisores excitadores, lo que provoca la generación de contracciones. Por ello, el estímulo excitador cíclico que crea el CMM está producido por las neuronas entéricas, que responden a un mecanismo de marcapasos interno y cuyas acciones son inhibidas por la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal proximal (Romanski, 2009). Dicho marcapasos interno puede ser alterado por hormonas o agentes farmacológicos que induzcan fases III o las supriman, dependiendo del tipo de agente.

En un estudio en perros sanos con electrodos implantados en el yeyuno, se realizaron perfusiones intraarteriales locales en los vasos del yeyuno con atropina (antagonista colinérgico muscarínico), hexametonio (antagonista del receptor de acetilcolina nicotínico) y

tetrodotoxina (un antagonista del canal de sodio dependiente de voltaje). Se observó que la administración de estos agentes en el lugar perfundido, bloqueaba la propagación de las contracciones de la fase III. Además de bloquear la propagación de las contracciones de fase III existentes, la tetrodotoxina podía inducir nuevas contracciones de fase III que se propagaban distalmente. (Sarna, 2002). Ello demuestra que, al manipular el sistema nervioso entérico con agentes farmacológicos, puede modificarse el inicio y la propagación de los CMM y que en dicho control participaría una red de neuronas intrínsecas colinérgicas.

2.2.2. Control neurohormonal

Diversas hormonas gastrointestinales y sustancias relacionadas pueden afectar al CMM, y sus principales efectos se reflejan en la tabla 1, modificada de Deloos et al, 2012.

Tabla 1 Efecto de las hormonas gastrointestinales y neurotransmisores sobre el CMM	
Hormona	Efecto sobre el CMM
Motilina	Inducción de contracciones de fase III de origen gástrico en perros y humanos
Eritromicina	En perros: inducción de contracciones de fase III de origen gástrico En humanos: dosis bajas (40 mg) inducen contracciones de fase III de origen gástrico; dosis altas (200 mg) inducen contracciones antrales
Atropina	Inhibición de contracciones de fase III de origen gástrico en conejos y humanos
Grelina	Inducción de contracciones de fase III de origen gástrico en rata, ratón y humano No induce contracciones de fase III en perros
Somatostatina	Inhibición de las contracciones de fase III gástrica en perros Inducción de contracciones de fase III de origen duodenal en humanos
Polipéptido pancreático	Redirige el origen de la fase III del estómago al duodeno en perro Ningún efecto en humanos
Insulina	No ejerce efecto en perro ni en cerdo
Serotonina	En perros: sin efecto por vía intraduodenal; la administración intravenosa aumenta la frecuencia y la velocidad de migración de las contracciones de fase III En humanos: sin efecto por vía intraduodenal; la administración intravenosa aumenta la frecuencia y la velocidad de migración de las contracciones de fase III En ratas: inducción de contracciones de fase III en el duodeno
Xenina	Inducción de contracciones de fase III de origen duodenal en humanos
Colecistocinina	Estimulación de la actividad motora e interrupción del CMM en el intestino delgado del perro

Motilina: La motilina es una hormona polipeptídica producida en las células endocrinas del duodeno y el yeyuno y en el plexo mientérico. La motilina y otras sustancias que actúan sobre los receptores de la motilina, como la eritromicina, juegan un papel importante en la iniciación de la fase III del CMM en el hombre y el perro, aunque no en el cerdo (Vantrappen y Peeters, 1989; Hasler, 2006). La motilina fluctúa en concordancia con las fases del CMM, con la

mayor concentración presente justo antes de la aparición de la fase III. El descubrimiento de receptores de motilina localizados en la musculatura lisa GI sugería que la motilina podría inducir directamente la fase III, pero se ha descrito que el sistema nervioso entérico coopera con la motilina para inducir la fase III en la región gastroduodenal. Los receptores antrales de motilina se localizan principalmente en los nervios y la motilina ejercería su efecto a través de la liberación de acetilcolina que actuaría sobre receptores colinérgicos muscarínicos localizados en neuronas, dado que la administración de atropina bloquea los efectos de la motilina y de la eritromicina sobre el CMM (Tack, 1995; Nelson et al, 1996). Se puede concluir que la motilina es la principal hormona iniciadora de la fase III del CMM.

Polipéptido pancreático (PP): El polipéptido pancreático es un polipéptido producido por una subpoblación específica de células en el páncreas endocrino. La administración del polipéptido pancreático disminuye los niveles plasmáticos de motilina, mientras que el aumento postprandial del polipéptido pancreático se ha implicado en la inhibición de las fases III del CMM que se produce tras la toma de alimento (Hall et al, 1983a). La secreción del polipéptido pancreático es inhibida por somatostatina, y esta inhibición se asocia con la estimulación de las contracciones de fase III de origen duodenal (Peeters et al, 1983).

Somatostatina: La somatostatina es un péptido que se produce en el núcleo periventricular del hipotálamo para inhibir la secreción adenohipofisaria de la hormona del crecimiento. Además, la somatostatina es secretada por las células endocrinas en el tracto gastrointestinal (estómago, intestino y células delta del páncreas) y se produce en las interneuronas descendentes del sistema nervioso entérico (Portbury et al, 1995). La somatostatina inhibe la liberación de diversas hormonas gastrointestinales (gastrina, colecistocinina [CCK], secretina, motilina, péptido intestinal vasoactivo, polipéptido inhibidor gástrico y enteroglucagón) y hormonas pancreáticas como la insulina y el glucagón. El efecto de la somatostatina sobre el CMM es diferente en perros y en humanos. En perros, la administración de somatostatina anula completamente la actividad de fase III, mientras que en humanos provoca un cambio de las contracciones de fase III de origen gástrico hacia las contracciones de fase III que se originan en el intestino delgado (Peeters et al, 1983). La somatostatina influye en el origen de la fase III en humanos al inhibir el pico de motilina en plasma, mientras que en perros induce una inhibición completa de las contracciones de fase III tanto en el antro como en el duodeno.

Grelina: Es otra hormona peptídica que se descubrió en 1999 en el estómago de la rata. Al igual que la motilina, la administración exógena de grelina induce contracciones

prematuras de fase III en humanos, que son de origen gástrico y no están acompañadas por un pico de motilina. Ello sugiere que la grelina ejerce un efecto directo sobre los CMM (Tack, 2006). A diferencia de la motilina, la grelina también produce contracciones prematuras de fase III en rata y ratón, aunque no lo hace en el perro (Ohno et al, 2006).

Insulina: Es una hormona pancreática protéica, asociada al estado postprandial. Aunque los niveles de insulina fluctúan con los CMM, no se ha demostrado su participación fisiológica en la interrupción postprandial de los mismos. De hecho, cuando se administra glucosa por vía endovenosa, que es un estímulo muy potente para la liberación de insulina, no se produce una interrupción de los CMM. Se ha observado además en perros que las concentraciones de insulina en plasma en relación al CMM varían en función de los niveles de motilina. Esta variación relacionada con los niveles de motilina es controlada a través de una vía colinérgica muscarínica vagal, dado que la atropina y la vagotomía eliminan el aumento de insulina en respuesta a la motilina en perros (Suzuki et al, 1998).

Serotonina: La 5-hidroxitriptamina (5-HT o serotonina) es un neurotransmisor presente en el tracto gastrointestinal, las plaquetas y el sistema nervioso central. En el tracto gastrointestinal es producida por las células enterocromafines. En el perro y en humanos no ejerce efecto cuando se administra por vía intraduodenal pero su administración endovenosa aumenta la frecuencia y la velocidad de migración de las contracciones de fase III (Suzuki et al, 1998). Por otra parte, en ratas induce contracciones de fase III en el duodeno (Tack, 2006). Aunque la 5-HT actúa sobre diferentes receptores en diferentes especies, está claro que su administración exógena aumenta la actividad de la fase III en todas las especies.

Xenina: En 1992, se descubrió este péptido gastrointestinal en la mucosa gástrica humana. Cuando se inyecta intraventricularmente en ratas y ratones, la xenina reduce significativamente la ingesta de alimentos (Leckstrom et al, 2009). En humanos, la concentración plasmática de xenina aumenta después de una comida y su concentración plasmática también fluctúa con los CMM, con un pico asociado a la actividad duodenal de fase III. También se ha descubierto que la administración de xenina exógena en humanos induce contracciones prematuras de fase III en el duodeno (Feurle et al, 2001).

Colecistocinina (CCK): La función principal de CCK es la estimulación de la contracción de la vesícula biliar y de la secreción pancreática para mejorar la digestión de grasas, proteínas y carbohidratos. Con respecto a la regulación de los CMM, se ha observado que la administración intravenosa de CCK interrumpe los CMM en el intestino delgado del perro (Thor et al, 1988).

2.3. EL ÓXIDO NÍTRICO (NO)

En 1980, Furchgott y Zawadzki demostraron que la acetilcolina producía relajación en los vasos sanguíneos a través de la liberación por células endoteliales de una sustancia que denominaron factor relajante derivado del endotelio (EDRF). En 1987, se demostró que el EDRF era el NO (Palmer y cols., 1987, Ignarro y cols., 1987).

El NO está presente en toda la escala evolutiva desde las bacterias hasta los mamíferos y actúa como neurotransmisor, pero es muy distinto a otras moléculas reguladoras. Se trata de un gas incoloro, que en disolución tiene una vida media inferior a 10 segundos, debido a que se oxida rápidamente a nitratos y nitritos inorgánicos. Además, el NO se puede unir a proteínas que contienen el grupo hemo, como la oxihemoglobina, lo que le hace perder de su actividad biológica. Así, en los sistemas biológicos, el NO tiene una vida media inferior a 5-6 segundos (Palmer y cols., 1987).

El NO se forma gracias a la acción de la enzima Oxido Nítrico Sintetasa (NOS) a partir del grupo guanidino del aminoácido L-arginina, dando lugar a NO y L-citrulina. Para su síntesis se requiere la presencia de cofactores como: flavin mononucleótido (FMN), flavin adenina dinucleótido (FAD), tetrahidrobiopterina (H4B) y NADPH y calmodulina. El NO se puede sintetizar en múltiples tejidos como vasculares, neuronas, plaquetas, células epiteliales renales, células del sistema inmune, etc.

La NOS presenta tres isoformas, dos de ellas se expresan de forma constitutiva: la NOS neuronal (nNOS) y la endotelial (eNOS), presentes sobre todo en neuronas y células endoteliales respectivamente, aunque también se pueden encontrar en otros tejidos. El NO producido por la nNOS, participa como neurotransmisor, siendo sintetizado a demanda, ya que no puede ser almacenado en vesículas sinápticas. El NO liberado por las células endoteliales está implicado entre otros en la vasorelajación, inhibición de la agregación plaquetaria, adhesión leucocitaria, broncodilatación y mecanismos de homeostasis cardiovascular (Palmer y Moncada, 1989). Por otra parte, se encuentra la NOS inducible (iNOS), que está presente en diversos tipos celulares. En condiciones fisiológicas apenas se encuentra expresada, pero en respuesta a una estimulación de células inmunitarias inmunitario, aumenta su expresión para liberar grandes cantidades de NO, que es un agente antimicrobiano y contribuirá a mantener el proceso inflamatorio (Nathan, 1997).

El mecanismo de acción del NO no implica receptores de membrana, sino que actúa a nivel citoplasmático activando la guanilato ciclasa soluble, la cual produce el segundo

mensajero intracelular GMPc. Este GMPc activa a la proteína cinasa G (PKG) que, mediante fosforilación de diversos sustratos, regula los niveles de calcio intracelular (Lau y cols., 2003).

En el sistema digestivo, al igual que el VIP y el ATP, el NO actúa como un neurotransmisor inhibitorio no adrenérgico no colinérgico, siendo responsable de la relajación tónica de la musculatura gastrointestinal (Boeckxstaens y cols., 1990).

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El complejo motor migratorio es un patrón de la motilidad gastrointestinal con una gran importancia para evitar el sobrecrecimiento bacteriano y eliminar residuos presentes en la luz intestinal procedentes de alimentos no digeridos, así como restos de secreciones.

Por otra parte, existe una gran diferencia en el patrón del CMM dependiendo de si se trata de animales monogástricos o rumiantes. Estas diferencias se acentúan en cuanto a la regulación de este ciclo motor. La complejidad aumenta al estar regulado por una gran diversidad de factores, entre los que se encuentran agentes moduladores liberados por el sistema nervioso, por el sistema endocrino e incluso el sistema inmunitario.

Por ello, el presente trabajo se plantea como objetivo realizar un estudio bibliográfico que resuma la participación del óxido nítrico en la regulación de la motilidad gastrointestinal, centrándose en uno de los patrones motores más característicos: el complejo motor migratorio.

4. METODOLOGÍA

Este trabajo se ha llevado a cabo mediante una revisión bibliográfica mediante la búsqueda de artículos científicos relacionados con el óxido nítrico y el complejo motor migratorio. Se han consultado bases de datos como: Pubmed, Web of Science, Scopus, Dialnet o Google Scholar. También se han revisado libros y revistas científicas especializadas.

Para la búsqueda de artículos de interés se han introducido las siguientes palabras clave: “gastrointestinal motility”, “migrating motor complex”, “migrating myoelectric complex”, “interdigestive motor complex”, “nitric oxide” y “nitric oxide synthase”. En cuanto a la gestión de las referencias bibliográficas, se ha llevado a cabo con el programa Mendeley.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. PAPEL DEL NO EN LA REGULACIÓN DE LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL

El NO modula el grado de activación de la motilidad digestiva. Desde que Wood y Marsh sugirieron en 1970 que el músculo circular del intestino delgado estaba sujeto a la inhibición tónica, ha habido un trabajo extenso para tratar de identificar los neurotransmisores responsables de esta inhibición (Wood, 1987), siendo las neuronas que liberan NO las más abundantes (Belai et al., 1992). Así, estudios *in vivo* han mostrado que la perfusión intravenosa (i.v.) de donadores de NO, agentes químicos que liberan NO, como el nitroprusiato sódico disminuye la motilidad intestinal. Por el contrario, la administración i.v. de inhibidores de la NOS como el L-NNA (N- ω -nitro-L-arginina) o el L-NAME (N- ω -nitro-L-arginina metil éster) incrementa la intensidad de las contracciones del intestino delgado en perros, ratas, ovejas, pollos y gatos (Ehrstrom et al., 2003; Maczka et al., 1993; Onaga et al., 2000; Castro et al.; Rodríguez-Membrilla et al., 1995; Gustafsson y Delbro, 1993). Estos efectos son revertidos por la administración de donadores de NO, los cuales disminuyen la motilidad intestinal. Experimentos *in vitro* en intestino de perro muestran que los inhibidores de la NOS inhiben la liberación tónica de péptido intestinal vasoactivo (VIP), mientras que los donadores de NO la aumentan (Daniel et al., 1994). Los autores concluyen que existe una liberación tónica de NO de neuronas del sistema nervioso entérico que reduce la motilidad intestinal, tanto directamente, como indirectamente a través de la liberación de VIP.

5.2. PAPEL DEL NO EN LA REGULACIÓN DEL CMM EN PERIODO DE AYUNAS

En experimentos realizados en perros en ayunas se observa que la inyección i.v. del inhibidor de la NOS L-NNA acorta el ciclo del CMM un 25% mientras aumenta la actividad en espiga. Además, la inyección i.v. de L-arginina, el sustrato que emplea la NOS para producir NO, es capaz de disminuir la motilidad intestinal e inhibe el CMM, ya que aumenta la duración de este ciclo. Además, la L-arginina, que compite con el L-NNA y el L-NAME por el sitio activo de la enzima NOS, bloquea el efecto del L-NNA. Todos estos datos indican que, en el perro, el NO actúa inhibiendo los CMM (Maczka et al., 1993).

Resultados equivalentes, aunque algo diferentes, se obtuvieron en perros en ayunas utilizando otro inhibidor de la NOS, el L-NAME, mediante perfusión continua i.v. en lugar de inyección i.v. En estas condiciones, el L-NAME induce un CMM prematuro que se inicia en el

duodeno proximal, con una duración más corta que el CMM espontáneo (Fig. 2), pero posteriormente se interrumpe el ciclo del CMM durante el resto del día. En los días posteriores, la frecuencia del CMM permanece aumentada. Todos estos efectos del L-NAME son bloqueados por la L-arginina i.v. (Sarna et al., 1993), por lo que los autores llegaron a la misma conclusión que Maczka et al.

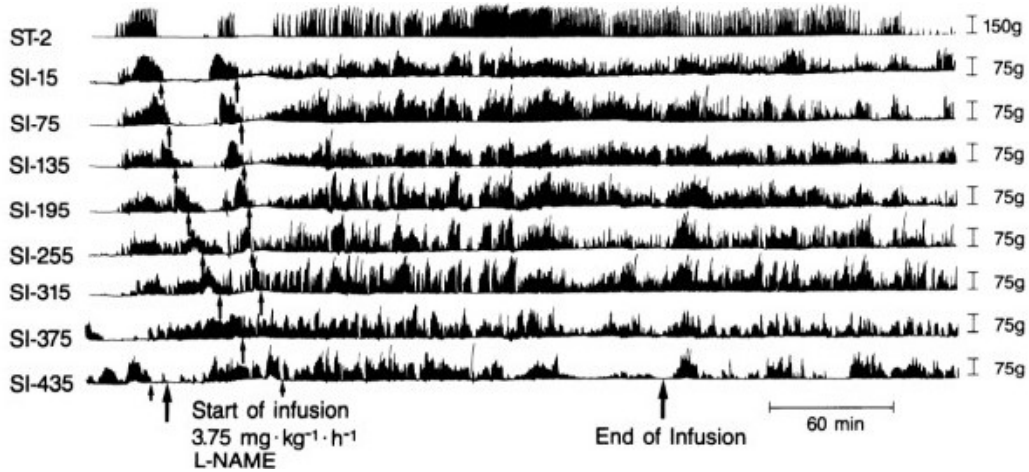


Figura 2. Efecto de la administración intravenosa de L-NAME en perros en ayunas. Tomada de Sarna et al., 1993.

Como el NO es un agente vasorrelajante, existía la posibilidad de que el NO inhibiera la generación de CMM de forma indirecta a través de su acción sobre el flujo sanguíneo y no de forma directa en la regulación de la motilidad gastrointestinal. Sin embargo, la infusión i.v. de angiotensina II en perros en ayunas, a dosis que incrementaban la presión media, no tuvo efectos significativos sobre el ciclo del CMM (Sarna et al., 1993). De esta manera quedaba claro que los efectos de los inhibidores de la NOS sobre el CMM no eran a través de cambios en el sistema circulatorio.

Experimentos realizados en ratas en ayunas, mostraron que el L-NNA incrementa la frecuencia de los CMM, disminuyendo también la duración de las fases 1 y 2. La L-arginina, administrada i.v. a dosis que no afectan al CMM, bloquea el efecto de este inhibidor de la NOS. Sin embargo, la D-arginina, que es el isómero inactivo de la enzima NOS, no produce ningún efecto. Todo ello demuestra que el L-NNA actúa a través de la inhibición de la NOS para aumentar la frecuencia del CMM. Por ello en ratas, al igual que en perros, el NO está inhibiendo de forma tónica el CMM. Por otra parte, el donador de NO nitroprusiato sódico interrumpe el CMM y en su lugar se observa una actividad irregular similar al patrón postprandial, reapareciendo el patrón del CMM inmediatamente tras finalizar la perfusión del agente. Por ello, postulan que el CMM es el patrón motor básico del intestino delgado,

mientras que la intensidad de los estímulos postprandiales es lo que determina la interrupción total o la permanencia del CMM (Rodríguez-Membrilla et al., 1995).

Por su parte, en otras especies también se ha observado la regulación nitrérgica del CMM. Así, en pollos en ayunas, la administración i.v. de L-NAME también induce frentes de actividad similares a fases 3 del CMM en el duodeno (Martínez et al., 1993). En el ser humano se ha observado que la perfusión i.v. de otro inhibidor de la NOS, el L-NMMA, induce una fase III prematura del CMM que se originaba en el antro o en el duodeno (Russo et al., 1999). Todo ello indica que el NO, liberado de forma tónica estaría inhibiendo la aparición del CMM y que cuando esta inhibición es eliminada por bloqueo de la NOS, reaparecen los CMM.

5.3. PAPEL DEL NO EN LA REGULACIÓN DEL CMM EN PERIODO POSTPRANDIAL

Los distintos grupos de animales presentan aparatos digestivos distintos adaptados a su tipo de dieta. Ello condiciona la fisiología digestiva, y en concreto la motilidad gastrointestinal. Así, en perros y ratas alimentados una vez al día se muestran dos patrones motores digestivos netamente diferenciados. Durante el ayuno, la motilidad gastrointestinal está estructurada en ciclos de CMM, actividad que es interrumpida por la ingestión de alimento y es reemplazada por una de actividad irregular durante el periodo postprandial, que dura varias horas (Szurszewski, 1969; Ruckebusch y Fioramonti, 1975). Para que se produzca esta interrupción es necesaria una estimulación intensa del tracto digestivo, pues la infusión de nutrientes en la luz intestinal en perros prolongó la fase II pero no llegó a interrumpir el CMM. La motilidad de la fase II del CMM y la actividad irregular postprandial presentan un patrón motor similar (Ehrlein et al., 1992). Por el contrario, en animales donde la alimentación es continua a lo largo del día, como en pollos, rumiantes y cerdos, el ciclo del CMM no se ve interrumpido por la alimentación (Clench et al., 1989; Grivel y Ruckebusch, 1972; Rayner y Wenham, 1986).

La infusión de L-NAME en perros que han ingerido alimento, acorta la interrupción postprandial del CMM, un efecto que es bloqueado por L-arginina a dosis que no modifican la motilidad gastrointestinal (Sarna et al., 1993). Experimentos realizados en ratas también tras la ingestión de alimento muestran que el L-NNA, cambia el patrón irregular postprandial del intestino delgado por un patrón organizado similar al CMM del período de ayuno. No obstante, los CMM inducidos tenían una duración menor, debido a que las fases 1 y 2 eran más cortas que en el CMM espontáneo. Sin embargo, las fases 3 inducidas por el L-NNA eran similares a las del CMM (Fig. 3). La posible implicación de alteraciones en el flujo sanguíneo en los efectos

del L-NNA queda descartada, ya que la infusión i.v. de angiotensina I, a dosis que aumentan la presión arterial, no modifica la actividad eléctrica postprandial del intestino delgado (Rodríguez-Membrilla et al., 1995).

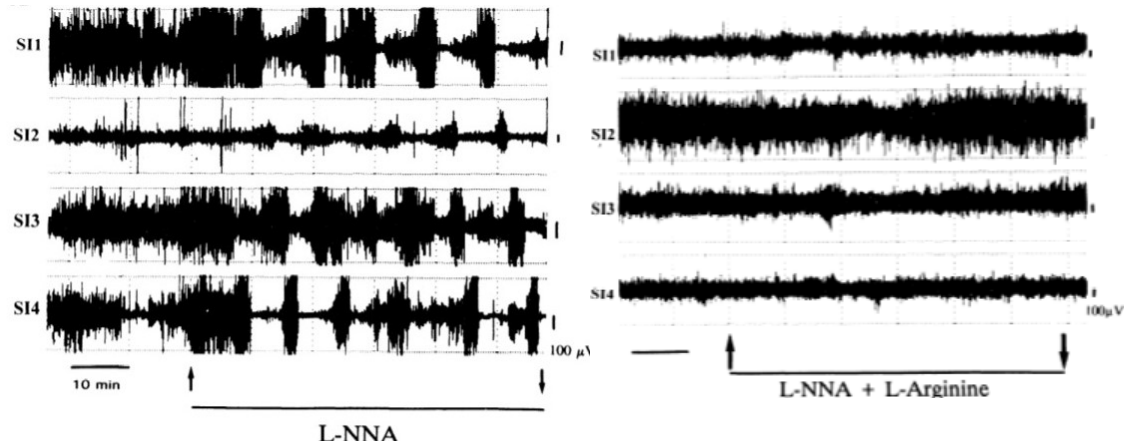


Figura 3. Efecto de la administración intravenosa de L-NNA en ratas en periodo postprandial y bloqueo por la L-arginina. Tomada de Rodríguez-Membrilla et al., 1995.

En el pollo en periodo postprandial tanto el L-NAME como el L-NNA reducen la duración del CMM (Fig. 4) mediante la disminución en la duración de la fase II. A diferencia de lo que ocurre en las ratas, la fase I no se modifica, mientras que aumenta la duración de la fase III. El patrón inducido por los inhibidores de la NOS se asemeja al ciclo del CMM en periodo de ayunas, salvo que los CMM inducidos por el L-NNA tienen menor duración. Estos efectos eran revertidos por la administración de L-arginina, pero no por D-arginina (Rodríguez-Membrilla et al. (1995).

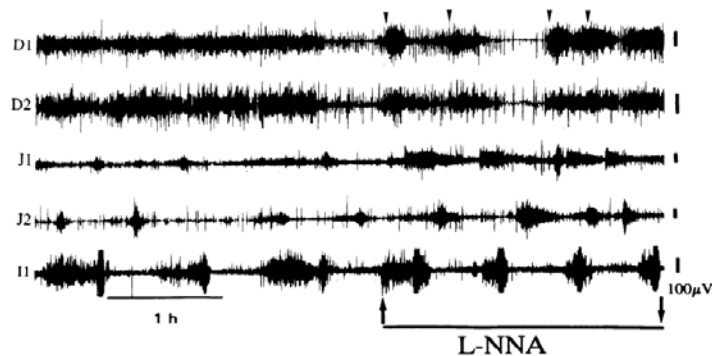


Figura 4. Efecto de la administración intravenosa de L-NNA en pollos en periodo postprandial. Tomada de Rodríguez-Membrilla et al., 1995.

También se ha observado que, en seres humanos tras la ingestión de alimento, la

administración i.v. de L-NMMA reemplaza rápidamente el patrón motor postprandial por fases 3 duodenales que se propagaban rápidamente (Kuiken et al., 2002).

Estos estudios realizados en varias especies en ayunas y en periodo postprandial sugieren que el NO podría participar en la interrupción de los CMM por la ingestión de alimento. Así, donadores de NO interrumpen el CMM en ratas en ayunas e inducen una actividad irregular similar al patrón postprandial (Rodríguez-Membrilla et al., 1995). Existe una interrelación entre el NO y la CCK, una hormona que se libera durante la digestión y participa en la alteración del CMM en el estado postprandial. Así, en perros, la inhibición de la NOS con L-NNA bloquea la interrupción del CMM inducido por la ceruleína, agonista de los receptores de la CCK (Maczka et al., 1993).

Por otra parte, un péptido liberado por neuronas del sistema nervioso entérico, la orexina inhibe el CMM en ratas e induce un patrón postprandial probablemente a través de la liberación de NO de neuronas nitrérgicas (Ehrstrom et al., 2003). Este resultado es muy interesante, ya que la orexina se trata de un neuropéptido que regula los niveles plasmáticos de glucosa en estado de ayuna ya que aumenta la secreción de glucagón e inhibe la de insulina (Ouedraogo et al., 2003).

5.4. PAPEL DEL NO EN LA REGULACIÓN DEL CMM EN RUMIANTES

Por su parte, también se han realizado experimentos en rumiantes, donde el periodo de ayuno no existe como tal, ya que independientemente de cuándo se realice la ingestión de alimento, la presencia de los preestómagos impide que el intestino delgado se encuentre vacío. De hecho, la ingestión de alimento en la oveja no interrumpe el ciclo del CMM. En esta especie, la perfusión i.v. de L-NAME incrementa la frecuencia de los CMM (Fig. 5), efecto revertido por L-arginina. Sin embargo, el D-NAME y la D-arginina, que son los isómeros que no afectan a la NOS, no ejercieron ningún efecto. Además, la administración i.v. de angiotensina II, a dosis que aumentan la presión arterial en la oveja, no altera la motilidad gastrointestinal, demostrando que los efectos del NO no son atribuidos a la alteración del flujo sanguíneo. Por otra parte, el donador de NO nitroprusiato sódico abole completamente el ciclo del CMM mientras dura la perfusión y bloquea totalmente los efectos inducidos por el L-NAME (Fig. 6) (Castro et al., 2012).

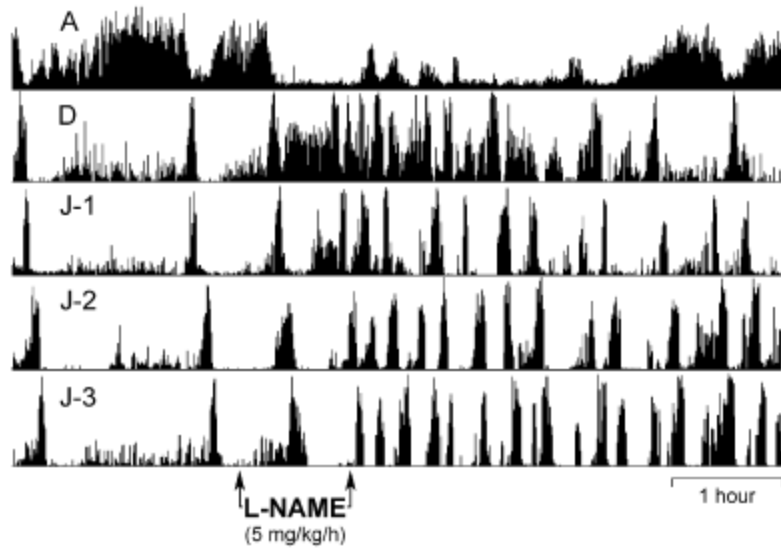


Figura 5. Efecto de la administración intravenosa de L-NAME en la oveja. Tomada de Castro al., 2012.

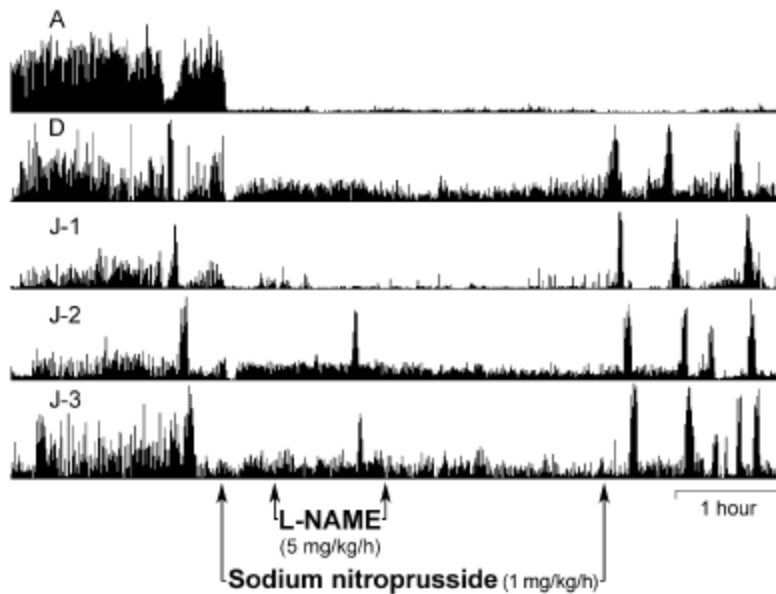


Figura 6. Efecto de la administración intravenosa de L-NAME y de nitroprusiato sódico en la oveja. Tomada de Castro al., 2012.

5.5. PARTICIPACIÓN DE LAS ISOFORMAS DE LA SINTETASA DEL NO (NOS)

Experimentos realizados en oveja muestran que la administración i.v. de inhibidores específicos de la nNOS como el 7-nitroindazol reproducen los efectos de inhibidores no selectivos como el L-NAME. El efecto del 7-nitroindazol es bloqueado por la L-arginina y por el

nitroprusiato sódico, corroborando sus efectos inhibitorios sobre la NOS. Sin embargo, inhibidores selectivos de la eNOS como el L-NIO o inhibidores de la iNOS, como la aminoguanidina y la S-metilisotiourea, no producen ningún efecto. Además, mediante inmunohistoquímica se observa expresión de la nNOS en neuronas del sistema nervioso entérico. Estos resultados sugieren que, al menos en la oveja, el NO que está inhibiendo de forma tónica es producido por la isoforma nNOS presente en neuronas del sistema nervioso entérico (Castro et al., 2012).

5.6. PARTICIPACIÓN DEL NO EN LOS CMM DE ORIGEN GÁSTRICO E INTESTINAL

En cuanto al sitio de inicio de la fase III del CMM, parece que los de origen gástrico y los de origen duodenal tienen regulación diferente. De hecho, los CMM cuya fase III se inicia en el estómago dependen de la regulación vagal, mientras que aquellos CMM cuya fase III se inicia en el intestino son generados en el sistema nervioso entérico. Parece ser que los CMM de origen intestinal son menos sensibles a la ingestión de alimento. Así, en perros que han ingerido alimento, el primer CMM en volver tras la interrupción postprandial comenzaba normalmente en el yeyuno (Sarna et al., 1993). Además, después de la infusión de nutrientes en el intestino todavía se siguen observando CMM, pero las fases 3 se originan en el intestino (Poitras et al., 1980).

En el perro, la mayoría de las fases 3 del CMM espontáneo comienzan en el estómago, sin embargo, la administración de inhibidores de la NOS en perros en ayunas induce fases III que comienzan en el duodeno proximal, ya que en el estómago se observan series casi continuas de contracciones gástricas. Además, el primer CMM que se observa en perros en periodo postprandial tras la administración de L-NAME se inicia en el duodeno (Sarna et al., 1993). En pollos en estado de ayunas, las fases 3 del CMM se inician en el duodeno. Cuando ingieren alimento se pueden seguir observando CMM, pero éstos se inician en el yeyuno. La perfusión de L-NNA o L-NAME en pollos en estado postprandial induce fases 3 que se originan en el duodeno, tal como se observa en los CMM espontáneos en ayunas (Rodríguez-Membrilla et al., 1995). Por su parte, en el ser humano, al igual que lo que ocurre en el perro, el CMM espontáneo tiene su origen en el estómago; y nuevamente, la perfusión de L-NMMA en el estado postprandial induce fases 3 en el duodeno en lugar de en el estómago. En especies donde el CMM es de origen duodenal como la oveja, también es allí donde se inician los inducidos por la inhibición de la NOS (Castro et al., 2012). Además, en especies donde también se inician los CMM de forma espontánea en el duodeno, como la rata y el pollo, cuando se

administran inhibidores de la NOS en periodo de ayuno también se inician fases 3 en el duodeno (Martínez et al., 1995; Rodríguez-Membrilla et al., 1995). Por todo ello, parece ser que el lugar de inicio de los CMM inducidos por la inhibición de la liberación de NO es el duodeno.

La regulación de los CMM que se originan en el estómago depende de un aumento en los niveles de motilina, mientras que los que se originan en el intestino delgado son independientes de la motilina; de hecho, algunos de los cuales pueden seguir ocurriendo después de la infusión de nutrientes en el intestino (Poitras et al., 1980). Por su parte, la somatostatina (Peeters et al., 1983) y los opioides (Jimenez et al., 1993; Sarna et al., 1982) son ejemplos de péptidos capaces de inducir una actividad cíclica en el intestino similar a la fase III del CMM cuando se administran por vía i.v. De forma interesante, se ha observado que la somatostatina y los opiodes disminuyen la producción de NO (Fox-Threlkeld et al., 1993), por lo que podrían utilizar esta vía para inducir la estimulación del intestino del perro.

5.7. CARACTERÍSTICAS DE LOS CMM INDUCIDOS POR INHIBIDORES DE LA NOS

La fase III inducida por la administración de L-NAME en perros en ayunas presentaba unos parámetros de duración, amplitud máxima de las contracciones y velocidad de propagación similares a los de la fase III del CMM espontáneo (Sarna et al., 1993). Experimentos en rata, tanto en ayunas como en periodo postprandial, también muestran que la velocidad de propagación de la fase III no se modifica significativamente por el tratamiento con L-NNA. Sin embargo, en el ser humano en periodo postprandial las fases 3 duodenales inducidas por L-NMMA se propagan más rápidamente que las del CMM espontáneo (Kuiken et al., 2002). En pollos se ha observado que los CMM en estado postprandial se propagan más lentamente que los ciclos CMM que se desarrollan en ayunas. Curiosamente se da la circunstancia de que cuando se administra L-NMMA en pollos que han ingerido alimento, las fases 3 inducidas se propagan con mayor rapidez, alcanzando la velocidad de propagación observada en ayunas (Rodríguez-Membrilla, 1995). No se tiene constancia de cuál es la causa de los diferentes resultados dependiendo de las especies. La fase III inducida por los opioides tanto en perros como en pollos también es de migración más rápida que la fase III espontánea (Jimenez et al., 1993; Sarna et al., 1982).

La modulación de la secreción tónica de NO en el tracto gastrointestinal podría ser responsable de los cambios de motilidad observados entre los estados de ayuno y

postprandial. Un aumento de la liberación de NO podría inducir un aumento de la duración de la fase II y, por lo tanto, el alargamiento o la interrupción del CMM. Estos cambios son similares a los de la infusión con NaNP, apoyando esa función para el NO endógeno. Por el contrario, una inhibición de la producción de NO podría inducir un patrón de motilidad en ayunas. En resumen, los estudios llevados a cabo demuestran que el NO podría ser un modulador de los patrones de motilidad intestinal. Se puede concluir que el papel del NO como regulador del CMM parece ser un mecanismo general, apoyado en estudios con especies separadas filogenéticamente y diferentes comportamientos de alimentación.

7. CONCLUSIONES/ CONCLUSIONS

- Este trabajo pone de manifiesto que, a pesar de las grandes diferencias entre las distintas especies animales en cuanto a su aparato digestivo, a la regulación de la motilidad gastrointestinal y al patrón de ingestión de alimento, en todas ellas participa el NO como agente modulador del CMM.
- En condiciones fisiológicas, en todas las especies estudiadas, se produce una liberación tónica de NO que se encuentra inhibiendo el ciclo del CMM.
- En ciertas especies monogástricas, el NO podría estar implicado en la interrupción de los CMM provocada por la ingestión de alimento.
- El NO parece modular las fases 3 del CMM que se originan en el duodeno.
- El NO liberado de forma tónica parece estar producido por la isoforma nNOS en neuronas del sistema nervioso entérico.

CONCLUSIONS

- This work shows that, despite the great differences between the different animal species in terms of their digestive system, the regulation of gastrointestinal motility and the pattern of food intake, NO participates as a modulating agent of the MMC.
- Under physiological conditions, in all the species studied, a tonic release of NO occurs, which is inhibiting the MMC cycle.

- In certain monogastric species, NO could be involved in the disruption of the CMM induced by feeding.
- NO seems to modulate phases 3 of the MMC that originate in the duodenum.
- NO tonically released seems to be produced by nNOS isoform in neurons of the enteric nervous system.

7. VALORACIÓN PERSONAL

Me ha enseñado a aprender el manejo de herramientas de búsqueda bibliográfica y desarrollar mi capacidad de síntesis en un tema tan complicado como es el complejo motor migratorio, usando los conocimientos sobre fisiología obtenidos durante la carrera.

Comprender los mecanismos que regulan este patrón de motilidad y el papel del óxido nítrico en él, es muy importantes para la prevención, diagnóstico precoz e incluso el tratamiento de múltiples patologías digestivas.

8. BIBLIOGRAFÍA

Belai, A., Schmidt, H. H. H. W., Hoyle C. H. V., Hassall C. J. S., Saffrey M. J., Moss J., Fiirstermann U., Murad F., y Burnstock G. (1992). Colocalization of nitric oxide synthase and NADPH-diaphorase in the myenteric plexus of the rat gut. *Neurosci. Lett.*, 143, 60-64.

Boeckxstaens, G. E., Pelckmans, P. A., Bult, H., De Man, J. G., Herman, A. G., y Van Maercke, Y.M. (1990). Non-adrenergic non-cholinergic relaxation mediated by nitric oxide in the canine ileocolonic junction. *Eur J Pharmacol.*, 190, 239-246.

Buéno, L., y Ruckebusch, Y. (1978). Migrating myoelectrical complexes: disruption, enhancement and disorganisation. En: Dutie, H. (ed.). *Gastrointestinal Motility in Health and Diseases* (83-91). Lancaster, MTP Press.

Castro, M., Muñoz, J. M., Arruebo, M. P., Murillo, M. D., Arnal, C., Bonafonte, J. I., y Plaza, M. A. (2012). Involvement of neuronal nitric oxide synthase (nNOS) in the regulation of migrating motor complex (MMC) in sheep. *Vet. J.*, 192, 352-358.

Chung, S. A., y Diamant, N. E. (1987). Small intestinal motility in fasted and postprandial states:

effect of transient vagosympathetic blockade. *Am. J. Physiol.*, 252, G301-G308.

Chung, S. A., Greenberg, G. R., y Diamant, N. E. (1992). Relationship of postprandial motilin, gastrin, and pancreatic polypeptide release to intestinal motility during vagal interruption. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 70, 1148-1153.

Chung, S. A., Greenberg, G. R., y Diamant, N. E. (1995). Vagal control of fasting somatostatin levels. *Neurogastroenterol. Motil.*, 7, 73-78.

Clench, M. H., Pineiro-Carreiro, V. M., y Mathias, J. R. (1989). Migrating myoelectric complex demonstrated in four avian species. *Am. J. Physiol.*, 256, 598-603.

Code, C. F., y Marlett, J. A. (1975). The interdigestive myo-electric complex of the stomach and small bowel of dogs. *J. Physiol.*, 246, 289-309.

Daniel, E. E., Haugh, C., Woskowska, Z., Cipris, S., Jury, J., y Fox-Threlkeld, J. E. T. (1994). Role of nitric oxide-related inhibition in intestinal function: relation to vasoactive intestinal polypeptide. *Am. J. Physiol.*, 266, 31-39.

Deloose, E., Janssen, P., Depoortere, I., y Tack, J. (2012). The migrating motor complex: control mechanisms and its role in health and disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 9, 271-285.

De Wever, I., Eeckhout, C., Vantrappen, G., y Hellemans, J. (1978). Disruptive effect of test meals on interdigestive motor complex in dogs. *Am. J. Physiol.*, 235, 661-665.

Ehrlein, H. J., Schmid, H. R., y Feinle C. (1992). Characteristic motor patterns of phase II and behavior of phase III in the fed state. *J. Gastrointest. Motil.*, 4, 317-327.

Ehrstrom, M., Naslund, E., Ma, J., Kirchgessner, A. L., y Hellström, P. M. (2003). Physiological regulation and NO-dependent inhibition of migrating myoelectric complex in the rat small bowel by OXA. *Am. J. Physiol.*, 285, 688-695.

Feurle, G. E., Pfeiffer, A., Schmidt, T., Dominguez-Muñoz E., Malfertheiner, P., y Hamscheret, G. (2001). Phase III of the migrating motor complex: associated with endogenous xenin plasma peaks and induced by exogenous xenin. *Neurogastroenterol. Motil.*, 13, 237-246.

Fox-Threlkeld, J. E. T., Daniel, E. E., Watson, E., Vergara, P., Cipris, S., y Woskowska, Z. (1993). Motility responses during differential release of VIP and NO to peptides (Abstract). *J. Gastrointest. Motil.*, 5, 191.

Furchgott, R., y Zawadzki, J. V. (1980). The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 288, 373-376.

Grivel, M. L., y Ruckebusch, Y. (1972). The propagation of segmental contractions along the small intestine. *J. Physiol. Lond.*, 227, 611-625.

Gustafsson, B. I., y D. S. Delbro. (1993). Tonic inhibition of small intestinal motility by nitric oxide. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 44, 179-187.

Hall, K. E., El-Sharkawy, T. Y., y Diamant, N. E. (1982). Vagal control of migrating motor complex in the dog. *Am. J. Physiol.*, 243, G276-G284.

Hall, K. E., El-Sharkawy, T. Y., y Diamant, N. E. (1986). Vagal control of canine postprandial upper gastrointestinal motility. *Am. J. Physiol.*, 250, G501-G510.

Hall, K. E., Diamant, N. E., El-Sharkawy, T. Y. y Greenberg, G. R. (1983a). Effect of pancreatic polypeptide on canine migrating motor complex and plasma motilin. *Am. J. Physiol.* 245, G178-G185.

Hall, K. E., Greenberg, G. R., El-Sharkawy, T. Y., y Diamant, N. E. (1983b). Vagal control of migrating motor complex-related peaks in canine plasma motilin, pancreatic polypeptide, and gastrin. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 61, 1289-1298.

Hanani, M., y Freund, H. (2000). Interstitial cells of Cajal. Their role in pacing and signal transmission in the digestive system. *Acta Physiol. Scand.* 170, 177-190.

Hasler, W. L. (2006). Small intestinal motility. En LR Johnson (ed.). *Physiology of the gastrointestinal tract* (935). Amsterdam: Elsevier.

Ignarro, L. J. Buga, G. M., Wood, K. S., Byrns, R. E., y Chaudhuri, G. (1987). Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 84, 9265-9269.

Jimenez, M., Martinez, V., Goñalons, E., y Vergara, P. (1993). In vivo modulation of gastrointestinal motor activity by met-enkephalin, morphine and enkephalin analogs in chickens. *Regul. Pept.*, 44, 71-83.

Kuiken, S. D., Tytgat, G. N. J. y Boekxstaens, G. E. E. (2002). Role of endogenous nitric oxide in regulating antropyloroduodenal motility in humans. *Am. J. Gastroenterol.*, 97, 1661-1667.

Lau, K. L., Kong, S. K., Ko, W. H., Kwan, H. Y., Huang, Y., y Yao, X. (2003). cGMP stimulates

endoplasmic reticulum Ca(2+)-ATPase in vascular endothelial cells. *Life Sci.*, 73, 2019-2028.

Leckstrom, A., Kim, E. R., Wong, D., y Mizuno, T. M. (2009). Xenin, a gastrointestinal peptide, regulates feeding independent of the melanocortin signaling pathway. *Diabetes*, 58, 87-94.

Lemoyne, M., Wassef, R., Tasse, D., Trudel, L., y Poitras, P. (1984). Motilin and the vagus in dogs. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 62, 1092-1096.

Maczka, M., Thor, P., Lorens, K., y Konturek, S. J. (1993). Nitric oxide inhibits the myoelectric activity of the small intestine in dogs. *J. Physiol. Pharmacol.*, 44, 31-42.

Martinez, V., Jimenez, M., Gonalons, E., y Vergara, P. (1993). Mechanism of action of CCK in avian gastroduodenal motility: evidence for a nitric oxide involvement. *Am. J. Physiol.*, 265, 842-850.

Nathan, C. (1997). Inducible nitric oxide synthase: what difference does it make? *J. Clin. Investig.*, 100, 2417-2423.

Nelson, D. K., Pieramico, O., Dahmen, G., Dominiquez-Munoz, J. E., Malfertheiner, P., y Adler, G. (1996). M1-muscarinic mechanisms regulate interdigestive cycling of motor and secretory activity in human upper gut. *Dig. Dis. Sci.*, 41, 2006.

Ohno, T., Kamiyama, Y., Aihara, R., Nakabayashi, T., Mochiki, E., Asao T., Kuwano H. (2006). Ghrelin does not stimulate gastrointestinal motility and gastric emptying: an experimental study of conscious dogs. *Neurogastroenterol. Motil.*, 18, 129-135.

Onaga, T., Nagashima, C., Sakata, y T. (2000). Effect of nitric oxide synthase inhibitors on the temporal coordination and pancreatic exocrine secretion in sheep. *J. Comp. Physiol. B.*, 170, 469-479.

Ouedraogo R., Näslund E., y Kirchgessner A. L. (2003). Glucose regulates the release of orexin-A from the endocrine pancreas. *Diabetes*, 52, 111-117.

Palmer, R. M. J, Ferrige, A.G., y Moncada, S. (1987). Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*, 327, 524-526.

Palmer, R. M. J., y Moncada, S. (1989). A novel citrulline-forming enzyme implicated in the formation of nitric oxide by vascular endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 158, 348-352.

Peeters, T. L., Janseens, J., y Vantrappen, G. (1983). Somatostatin and the interdigestive

migrating motor complex in man. *Reg. Pept.*, 5, 209-217.

Poitras, P., Steinbach, J. H., VanDeventer, G., Code, C. F., y Walsh, J. H. (1980). Motilin-independent ectopic fronts of the interdigestive myoelectric complex in dogs. *Am. J. Physiol.*, 239, 215-220.

Portbury, A. L., Pompolo, S., Furness, J. B., Stebbing, M. J., Kunze, W. A., Bornstein, J. C., y Hughes, S. C. (1995). Cholinergic, somatostatin-immunoreactive interneurons in the guinea pig intestine: morphology, ultrastructure, connections and projections. *J. Anat.*, 187 (Pt 2), 303-321.

Rayner, V., y Wenham, G. (1986). Small intestinal motility and transit by electromyography and radiology in the fasted and fed pig. *J. Physio. Lond.*, 379, 245-255.

Rodríguez-Membrilla, A., Martínez, V., Jiménez, M., Goñalons, E., y Vergara, P. (1995). Is nitric oxide the final mediator regulating the migrating myoelectric complex? *Am. J. Physiol.*, 268, 207-214.

Romanski, K., y Peeters, T. L. (1989). Bile acids and the electrical activity of canine stomach and small bowel during the interdigestive period. *Pol. Arch. Wet.*, 29, 126-137.

Romanski, K. W. (2009). Mechanisms controlling the gastrointestinal migrating motor complex. *J. Pre-Clin. Clin. Res.*, 3, 11-19.

Ruckebusch, Y. (1970). The electrical activity of the digestive tract of the sheep as an indication of the mechanical events in various regions. *J. Physiol.*, 210, 857-864.

Ruckebusch, M., y Fioramonti, J. (1975). Electrical spiking activity and propulsion in small intestine in fed and fasted rats. *Gastroenterology*, 68, 1500-1508.

Ruckebusch, Y., Laplace, J.P. (1967). Intestinal motility in sheep: mechanical and electrical phenomena. *C. R. Seances Soc. Biol. Fil.*, 161, 2517-2523.

Ruckebusch, Y., y Bueno L. (1977). Migrating myoelectrical complex of the small intestine. An intrinsic activity mediated by the vagus. *Gastroenterology*, 73, 1309-1314.

Ruckebusch, Y., Bueno, L., y Fioramonti (1981). *Techniques d'étude. En: La mécanique digestive chez les mammifères*. Paris: Ed. Masson.

Russo, A., Fraser, R., Adachi, K., Horowitz, M., y Boeckxstaens, G. (1999). Evidence that nitric oxide mechanisms regulate small intestinal motility in humans. *Gut*, 44, 72-76.

- Sarna, S. K. (2002). Myoelectrical and contractile activities of the gastrointestinal tract. En: Schuster, M. M., Crowell, M. D., y Koch, K. L. (eds.). *Schuster atlas of gastrointestinal motility in health and disease* (1-18). Hamilton: B.C. Decker, Inc.
- Sarna, S.K., Northcott, P., y Belbeck, L. (1982). The mechanisms of cycling of migrating myoelectric complexes. *Am. J. Physiol.*, 242, 588-595.
- Suzuki, H., Mochiki, E., Haga, N., Satoh, M., Mizumoto, A. e Itoh, Z. (1998). Motilin controls cyclic release of insulin through vagal cholinergic muscarinic pathways in fasted dogs. *Am. J. Physiol.*, 274, G87-G95.
- Szurszewski, J. H. (1969). A migrating electric complex of the canine small intestine. *Am. J. Physiol.*, 217, 1757-1763.
- Tack, J. (1995). Georges Brohee Prize 1994. Motilin and the enteric nervous system in the control of interdigestive and postprandial gastric motility. *Acta Gastroenterol. Belg.*, 58, 21-30.
- Tack, J., Depoortere, I., Bisschops, R., Delporte, C., Coulie, B., Meulemans. A., Janssens, J., y Peeters, T. (2006). Influence of ghrelin on interdigestive gastrointestinal motility in humans. *Gut*, 55, 327-333.
- Takakuwa, K. (1982). Effects of vagotomy on gastrointestinal myoelectric pattern of the conscious dog. *Nippon Heikatsukin Gakkai Zasshi*, 18, 19-38.
- Thor, P., Laskiewicz, J., Konturek, P., y Konturek, S. J. (1988). Cholecystokinin in the regulation of intestinal motility and pancreatic secretion in dogs. *Am. J. Physiol.*, 255, G498-G504.
- Vantrappen, G., y Peeters, T. (1989). Motilina. En Schultz, S. G. (ed.). *Handbook of Physiology. The Gastrointestinal System. Vol. II. American Physiological Society* (545-558). Bethesda MD.
- Wood, J. D. (1987). Physiology of the enteric nervous system. En: Johnson, L. R. (ed.). *Physiology of the Gastrointestinal Tract* (67-109). New York: Raven press.
- Wood, J. D., y Marsh, D. R. (1970). Effects of atropine, tetradotoxin and liocaine on rebound excitation of guinea pig small intestine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 184, 590-602.
- Yoshiya, K., Yamamura, T., Ishikawa, Y., Utsunomiya, J., Mori, K., Seino, Y., Imura, H., y Yanaihara, N. (1985). The failure of truncal vagotomy to affect motilin release in dogs. *J. Surg. Res.*, 38, 263-266.