

SIMPOSIO

## Las hormonas gastrointestinales\*

### I. INTRODUCCION

LUIS LANDA†

Las células endocrinas del aparato digestivo están diseminadas a lo largo del estómago, intestino, hígado, vías biliares y páncreas. Sumadas, tendrían una masa que excedería a la de cualquier glándula de secreción interna.

La acción de las hormonas gastrointestinales se manifiesta sobre la secreción de enzimas, de agua y electrolitos y de otras hormonas; sobre la motilidad del tubo digestivo y la absorción intestinal; tiene también efecto trófico sobre ciertos órganos y sobre el aparato cardiovascular. El estudio de estos efectos, en la clínica, puede mostrar mayor respuesta del órgano efector, ya sea por aumento en la cantidad de la hormona, o por aumento en la sensibilidad del órgano efector a cantidades normales de la hormona; o menor respuesta del órgano efector, por disminución en la cantidad de la hormona, o por disminución de la sensibilidad del órgano efector, o por aumento de otra hormona con actividad opuesta.

Los descubrimientos más interesantes en la endocrinología intestinal, que se iniciaron en 1902 con el de la secretina, han sido los que relacionan al aparato digestivo con el sistema nervioso, con polipéptidos comunes a ambos sitios, derivados de las crestas neurales del ectodermo y que actúan como

hormonas, como mediadores paracrinos, o como neurotransmisores.

En la actualidad, estas hormonas se agrupan en familias, ya sea por su constitución química o por efectos similares. En general, se aceptan dos grupos:

1. El de la gastrina y colecistoquinina, en que caben también la bombesina y la motilina.

2. El de la secretina, el glucagon, los polipéptidos intestinal vasoactivo (VIP) e inhibidor gástrico (GIP), a los que se han agregado el enteroglucagon, la somatostatina y el polipéptido pancreático (PP).

De las de más reciente adquisición, la bombesina es estimulante de la secreción de gastrina, de la contracción vesicular y de la secreción pancreática de enzimas; activa además el sistema renina-angiotensina y puede secretarse por las mismas células que producen VIP. En cuanto a la motilina, es un polipéptido de 22 aminoácidos, con peso molecular de 2 700 daltones, que se produce principalmente en el yeyuno y en menor proporción en el duodeno y en la parte alta del íleon, en las células enteroendocrinas. Su efecto es directo y produce aumento de la motilidad del estómago y del intestino.

De la segunda familia de hormonas, el glucagon se produce en las células alfa del páncreas; su efecto fisiológico sobre las células hepáticas consiste en la inducción de enzimas para la gluconeogénesis y en activación de la glucogenólisis, así como de la ureogénesis y cetogénesis. En otros segmentos del

\* Presentado en la sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, celebrada el 8 de febrero de 1978.

† Académico numerario. Hospital General. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Cuadro 1. Células APUD neuroendocrinas periféricas

	Tipo celular	Péptido	Amina
Páncreas	B	Insulina	Dopamina o serotonina
	A	Glucagon	
	D	Somatostatina	
Estómago	G	Gastrina	—
	AL	Glucagon	—
Intestino	EC	Motilina	Serotonina
	EG	Entero-glucagon	—
	S	Secretina	—
	I	Colecistoquinina	—
Tiroides	C	Calcitonina	Serotonina

Tomado de *Pearse, A.G.E.*<sup>20</sup>

tubo digestivo, disminuye la secreción ácida del estómago, la motilidad gástrica duodenal, las del intestino delgado y del colon (por lo que se ha usado en la duodenografía hipotónica) y la secreción pancreática. En cambio, aumenta el flujo biliar y el de sangre en el tronco celiaco y las secreciones del duodeno y del intestino delgado. El enteroglucagon es también un polipéptido hiperglucemiante, pero diferente del producido por el páncreas; se secreta en el ilcon y en el colon, después de las comidas y con el tránsito intestinal. Se halla elevado en el síndrome de vaciamiento rápido y en el de intestino corto y disminuido en la desnutrición.

El péptido intestinal vasoactivo (VIP) es también parte de esta familia; está ampliamente distribuido a lo largo del tubo digestivo y también en el cerebro y en el sistema nervioso periférico; combina las propiedades de una hormona con las de un neurotransmisor. Estimula la secreción pancreática de agua y bicarbonato, la secreción de insulina y la del intestino delgado, produce broncodilatación, aumento de ventilación pulmonar, vasodilatación e hipotensión arterial; disminuye la motilidad del estómago, el intestino y la vesícula y aumenta el flujo de la bilis.

El péptido inhibidor gástrico (GIP) se parece químicamente a la secretina y al glucagon; se produce en el duodeno y en el yeyuno y tiene dos efectos: el de enterogastrona, inhibiendo la secreción gástrica y el insulínico. Aumenta después de las comidas, sobre todo con los carbohidratos, razón por la cual hay mayor secreción de insulina después de la ingestión oral de glucosa, que después de la inyección endovenosa de la misma.

La somatostatina se produce en el cerebro, el antro gástrico, el páncreas y el intestino. Posee propiedades inhibitorias para la secreción de la hormona de crecimiento, de la hormona tirotrópica, la insulina, el glucagon, la gastrina y la secreción gástrica, la motilina y el vaciamiento del estómago, la contracción de la vesícula biliar y la producción de enzimas pancreáticas y del polipéptido intestinal vasoactivo. Su efecto es paracrino y de su deficiencia pueden resultar hiperacidez y úlcera péptica.

El polipéptido pancreático (PP) se produce en el páncreas con el estímulo de la ingestión de los alimentos y de la hipoglucemia postinsulina; inhibe la contracción de la vesícula biliar y la secreción pancreática de enzimas y aumenta el tono del códoco (efectos opuestos a los de la colecistoquinina); se le ha encontrado elevado en ciertos tumores del páncreas.

## II. LAS BASES MORFOLOGICAS DE LA SECRECION DE LAS HORMONAS GASTROINTESTINALES

MARÍA TERESA RABIELA\*‡

SILVIA VELÁZQUEZ

LUIS LANDA§‡

En la evolución de la endocrinología del aparato digestivo, se ha andado ya un largo camino, que principia con el hallazgo de células intestinales con afinidad por las sales de cromo, observación hecha por Heidenhain en 1870. Si bien en esa época el descubrimiento no tuvo resonancia, marca el inicio de las observaciones morfológicas que han permitido el enorme desarrollo de la endocrinología del aparato digestivo. Fue Feyter, patólogo austriaco, el que en 1938 inició la publicación de sus observaciones sobre un sistema de "células claras" predominantemente gastrointestinales, a las que asignó funciones endocrinas y paracrinas y a quien con justeza puede calificarse como el fundador de esta disciplina.<sup>1</sup>

Los siguientes son hechos relevantes en esta evolución:

1. Schmidt (1905) interpretó el hallazgo del Heidenhain como debido a afinidad celular por las sales de cromo y en 1907, Ciaccio acuñó

\* Sección de Neuropatología. División de Patología. Unidad de Investigación Biomédica. Centro Médico Nacional.

‡ Hospital General. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

§ Académico numerario.

la denominación de células enterocromafines (EC).<sup>2, 3</sup>

2. Masson, en 1914, señaló diferencias entre las células enterocromafines y las de la médula suprarrenal y fue quien descubrió la argentafinidad de ambas.<sup>3</sup>
3. Cordier y Lisson, en 1930, descubrieron derivados intracitoplásmicos de catecolaminas<sup>3</sup> y más tarde, Ersparmer y Asero identificaron serotonina.<sup>2, 4, 5</sup>
4. Pearse, en 1969, acuñó el término APUD, para un sistema de células localizadas en todo el organismo y con base en estudios embriológicos, propuso a la cresta neural como origen de ellas, desde la cual migran hacia su sitio definitivo en diversos órganos.<sup>6-11</sup>
5. El uso de técnicas histológicas ideadas por investigadores, principalmente de las escuelas italiana, británica, belga, escandinava y japonesa, logradas con apoyo en una infraestructura tecnocientífica muy sólida y avanzada, ha llevado a la caracterización de esta serie de células, con rasgos comunes, pero de alguna manera diferentes entre sí, agrupándolas en subtipos celulares, de acuerdo con sus distintas características morfológicas.
6. A las observaciones con el microscopio de luz transmitida, usado en el inicio de las investigaciones morfológicas, se añadieron posteriormente las logradas con el microscopio electrónico. Fue así posible observar gránulos de secreción intracitoplasmáticos de morfología variada, lo que permitió definir los subtipos celulares.<sup>3, 6, 12-15</sup>
7. Con el uso de elaboradas técnicas histoquímicas, de fluorescencia e inmunohistoquímicas con antisueros específicos para hormonas o polipéptidos individuales, se han identificado con certeza algunas de las hormonas elaboradas por las diferentes células del grupo APUD.<sup>16, 17</sup>
8. Mediante la combinación de hallazgos puramente morfológicos con los inmunohistoquímicos logrados posteriormente, es posible relacionar en algunos casos la morfología de los gránulos de secreción con una hormona determinada, es decir, establecer correlación entre morfología y función.<sup>18</sup>

Investigadores de esta rama de la endocrinología han discutido sus trabajos y logros en varias reuniones, como las de Wiesbaden (1969), Bolonia (1963), Naito (1976), entre otras. En 1977 se publicaron los trabajos presentados en el Simposio de la Fundación Naito en Japón un año antes y que son de gran interés. Del contenido de esa publicación vale la pena destacar lo que sigue.

Hay acuerdo unánime para aceptar las demostraciones experimentadas de Le Dovanin<sup>19</sup> sobre el origen neuroectodérmico de algunas de las células APUD y en las que este origen es aun hipótesis de

Cuadro 2. Células neuroendocrinas periféricas

	Tipo celular	Péptido (presuncional)	Amina
Páncreas	D <sub>1</sub>	—	—
Estómago	ECL	—	Histamina
	EC	Sustancia P	Serotonina
Intestino	D	Somatos-tatina	—
	H	VIP	—
	K	GIP	—
	D <sub>1</sub>	—	—
	G	Gastrina	—
	EC	Sustancia P	Serotonina
Cuerpo carotídeo	I	—	Noradrenalina o dopamina
Piel	Mb	—	No identificada
Suprarrenales	A	—	Adrenalina
	NA	—	Noradrenalina
Pulmón	F	VIP	—
Urogenital	EC	—	Serotonina
	U	—	—

Tomado de Pearse, A.G.E.<sup>20</sup>

trabajo.<sup>20</sup> Es relevante también la proposición de Fujita, siguiendo la línea de Pearse, de llamar "paraneuronas" a estas células "hermanas de las neuronas", dice, productoras de polipéptidos y proteínas que pueden ser considerados como neurotransmisores modificados.<sup>5, 20</sup>

La expansión del sistema APUD, para comprender en él a células situadas en estructuras nerviosas tales como el hipotálamo, ganglios y nervios autónomos, así como algunas de las células de la hipófisis, la epífisis, de quimiorreceptores<sup>6, 19</sup> y últimamente de la placenta,<sup>21, 22</sup> permite hablar de un sistema neuroendocrino difuso.<sup>22</sup>

En la literatura sobre el tema, subsisten diferencias que no pocas veces confunden y enredan la comprensión de los problemas expuestos. Así por ejemplo, es frecuente que se señale a un mismo grupo celular con diferente nombre y situación o que en los trabajos publicados se tomen como referencia investigaciones efectuadas en diversos animales de experimentación, no obstante haber variaciones de especie. El cuadro 1 muestra las células APUD según la clasificación aceptada en Wiesbaden, modificada y publicada por Pearse en 1976.<sup>20</sup> En



Fig. 1. Intestino humano. Células APUD argentafines. Fontana-Masson. X 160.

ésta se indican los péptidos y aminas cuya existencia se considera ya como probada suficientemente. No figura todavía el VIP (péptido intestinal vasoactivo), recientemente incorporado y que tiene ya aceptación general.<sup>23, 25</sup> El cuadro 2 presenta los péptidos y las aminas atribuidas presuncionalmente a los diferentes tipos celulares.<sup>20</sup>

### Tecnología

El estudio de estas células con microscopio de luz transmitida, permitió apreciar células pequeñas, aisladas, granulosa, esparcidas entre las del epitelio del aparato digestivo. Las técnicas histológicas usadas principalmente fueron modificaciones de las impregnaciones argentícas y crónicas clásicas, a las que más adelante se añadieron otras, cuyos resultados son indicadores de la función celular.<sup>2, 26</sup>

Las técnicas que emplean sales de cromo<sup>2</sup> demuestran a las indolaminas.<sup>27</sup> En el grupo de las técnicas argentícas hay dos importantes variaciones que revelan una, la argentafinidad y la otra, argirofilia. La primera pone de manifiesto la capacidad celular para reducir las soluciones alcalinas de plata sin adición de un agente reductor; se habla entonces de argentafinidad. La argirofilia en cambio, consiste en la



Fig. 3. Intestino humano. Células APUD. Hematoxilina de plomo. X 40.

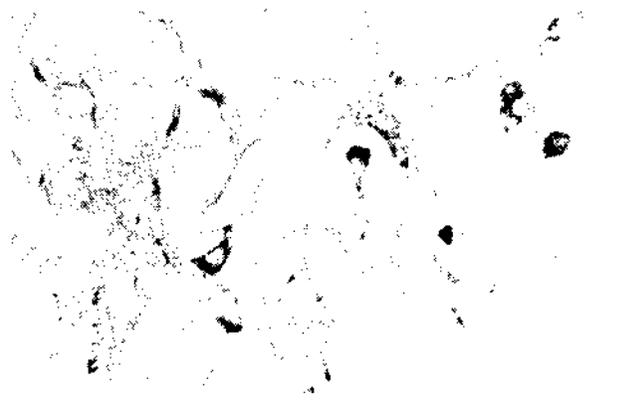


Fig. 2. Intestino humano. Células APUD argirofilas. Grimelius. X 400.

impregnación celular con sales de plata, que sólo se hace visible si se añade una solución reductora.<sup>2, 26</sup>

Para demostrar la argentafinidad y la argirofilia hay variados procedimientos técnicos, entre los que destacan los de Fontana-Masson para la primera (fig. 1) y de Grimelius para la argirofilia (fig. 2).

El significado funcional de la argentafinidad consiste en que muestra la presencia de sustancias reductoras citoplásmicas que corresponden a indolaminas<sup>29</sup> y catecolaminas.<sup>2</sup> En cambio, la argirofilia sólo refleja la afinidad por la plata de ciertas estructuras citoplásmicas.<sup>22</sup> El mecanismo exacto de este fenómeno no ha sido dilucidado, a pesar de numerosos intentos y sólo se sabe, por los resultados de digestiones enzimáticas (neuraminidasa, lipozima, proteasas), que en los resultados positivos de la técnica de Grimelius intervienen ciertos sialoglicopéptidos.<sup>3</sup> Algunos investigadores suponen que se trata de estadios funcionales del mismo fenómeno, pues la argirofilia evoluciona experimentalmente

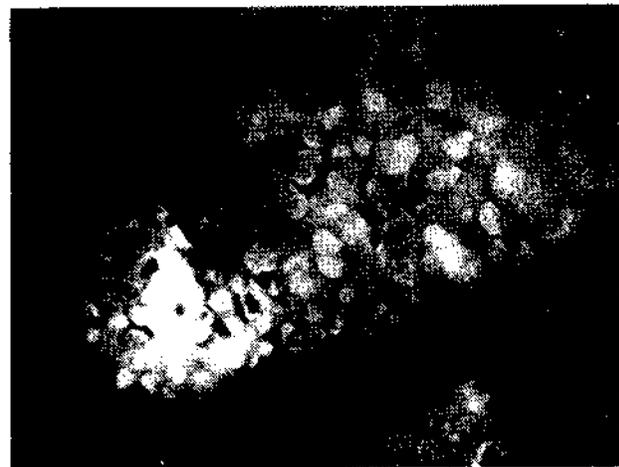


Fig. 4. Aspecto de resultados positivos con el uso de técnicas de inmunofluorescencia. X 400. (Cortesía Dr. Raúl Mancilla).

Cuadro 3. Técnicas histológicas

Fenómeno	Compuesto o enzima identificados
Cromafinidad	Indolaminas
Argentafinidad	Catecolaminas
Argirofilia	Estructuras citoplásmicas no conocidas
Metacromasia enmascarada	Decarboxilasas ácidas Decarboxilasas de cadena lateral. Lípidos
Hematoxilina de plomo	Polipéptidos y aminas intracelulares

hacia argentafinidad después de la aplicación de DOPA.

Hay otro grupo de técnicas usadas en investigación de las células APUD: las tinciones en que intervienen colorantes de anilina combinados con hidrólisis ácida, que descubren la presencia de decarboxilasas ácidas de cadena lateral.<sup>9, 28</sup> Se habla entonces de metacromasia enmascarada, fenómeno que recientemente se ha atribuido a la presencia de un ácido graso situado en la membrana o en la matriz de los gránulos de secreción.<sup>5, 9, 28</sup> Otra más es la técnica de hematoxilina de plomo<sup>29</sup> (fig. 3), que demuestra la presencia de polipéptidos y monoaminas intracelulares.<sup>1</sup> Este procedimiento es sencillo de efectuar y de gran utilidad. Se usan también técnicas para investigar la presencia de esterasas y reductasas no específicas.<sup>17, 30</sup> El cuadro 3 resume lo anteriormente expuesto.

Con el microscopio de fluorescencia se observa que estas células autofluorescen si los tejidos son fijados con formalina<sup>7, 31</sup> (fig. 4). Posteriormente se han desarrollado procedimientos de inmunofluorescencia para individualizar las diferentes hormonas y polipéptidos<sup>7, 9, 11, 17</sup> (fig. 5). Estas técnicas requieren de antígenos y antiseros difícilmente obtenibles y del uso del procedimiento denominado congelación-secado (*freeze-drying*), técnica que como afirma Pearce, es suficientemente tediosa y difícil como para que no se practique, salvo en un pequeño grupo de laboratorios, a pesar de la creciente demanda del material tratado en esa forma.<sup>2</sup> En manos de Pearce, Polak, Solcia y otros investigadores, la inmunofluorescencia ha rendido frutos de incalculable valor, ya que se ha logrado el esclarecimiento de algunas de las sustancias elaboradas por el grupo celular APUD.

Los estudios con el microscopio electrónico proporcionan datos fundamentales, que han servido para la clasificación de las células endocrinas, al mostrar la variada morfología de los gránulos de se-

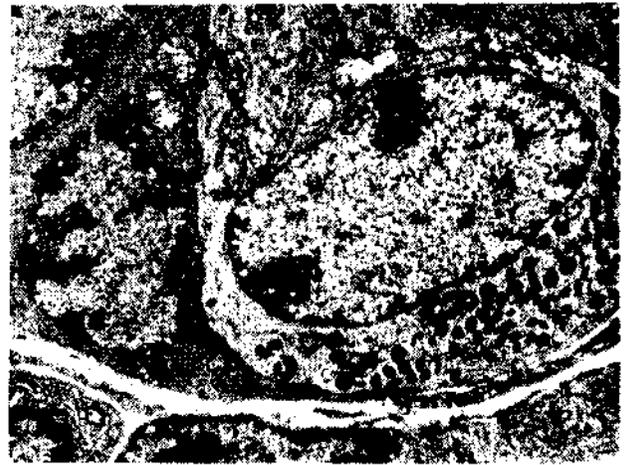


Fig. 5. Célula enterocromafín (EC) del ileon. Muestra el característico polimorfismo de gránulos de secreción electrodenso, situados en el citoplasma basal. X 15 000.

creción intracelular.<sup>3, 5, 9, 14-17, 30</sup>

La correlación entre la morfología celular y los datos proporcionados por los estudios inmunológicos ha sido definitiva en el reconocimiento de los productos que elaboran las células APUD. De hecho, la clasificación aceptada,<sup>20</sup> se basa sobre todo en datos ofrecidos por las diferentes variantes técnicas de la investigación con el microscopio electrónico.

La ultraestructura de las células APUD se caracteriza por existir en ellas escaso retículo endoplásmico liso, por el alto contenido de ribosomas libres, por mitocondrias electrodenso y por vesículas de secreción características, rodeadas de membrana, cuyo tamaño varía de 100 a 400 nm. Puede añadirse la frecuente presencia de microfilamentos y microtúbulos y el hallazgo casi constante de microvellosidades apicales, diferentes de las de los enterocitos.

La forma de los gránulos de secreción permite distinguir los variados tipos celulares por la forma, tamaño, grado de electrodensidad, presencia de halo situado bajo la membrana, que puede ser estrecho o amplio o de vacuolización.<sup>12, 15</sup>

Algunos ejemplos ilustran la morfología de estas células en micrografías electrónicas (fig. 6 y 7).

Apudomas. Se han descrito neoplasias benignas y malignas desarrolladas a partir de las células APUD, así como una serie de lesiones, muchas de ellas agrupadas en síndromes conocidos con epónimos variables. De las diversas clasificaciones de los apudomas, unas tienen en cuenta sus características morfológicas y otras las fisiológicas.<sup>1, 3, 32, 33</sup>

Las células neoplásicas que los componen muestran las características citológicas de la serie APUD. La hematoxilina de plomo y las técnicas argénticas de Grimelius (argirofilia) y Fontana-Masson (argentafinidad) son los procedimientos más sencillos

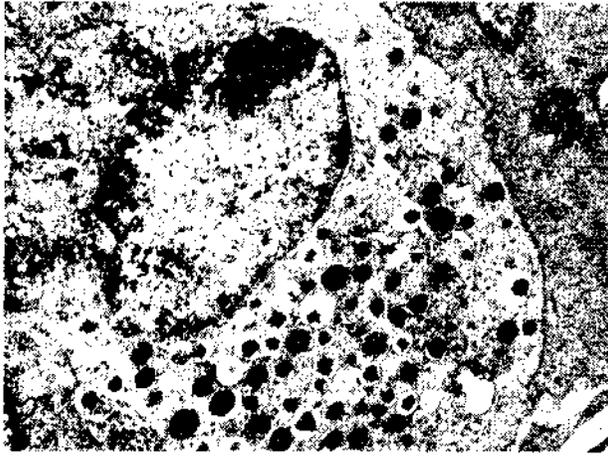


Fig. 6. Célula G del antro pilórico. Gránulos de secreción redondeados y de diferente grado de electrodensidad. X 18 000.

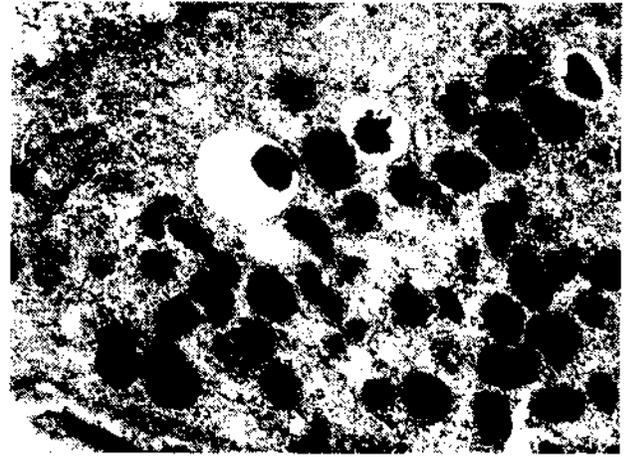


Fig. 7. Célula D<sub>1</sub> del intestino; muestra gránulos de diferente electrodensidad y halo periférico muy estrecho. X 75 000.

y útiles para su estudio con microscopio de luz transmitida. Es deseable desarrollar en nuestro medio las técnicas de inmunofluorescencia específica para determinar con certeza el tipo de hormona secretada por las células neoplásicas.

Si los aspectos ultraestructurales de las células APUD normales permiten reconocerlas con más o menos facilidad por la apariencia de los gránulos de secreción, en las neoplasias la clasificación de los gránulos es más difícil y con frecuencia no es posible lograr correlación adecuada entre morfología celular y función, pues un tumor puede ser secretor de una hormona ya identificada en el laboratorio y sin embargo, los caracteres estructurales de las células que lo componen no corresponder a lo esperado clínicamente.<sup>35</sup> Es aún más difícil prever los síntomas derivados de una hiper o hipoplasia de los diversos grupos de células APUD.

El campo de la investigación en los variados aspectos de este sistema celular es amplio y prometedor, por lo que seguramente pronto se obtendrán logros que permitan el esclarecimiento de los problemas presentes.

#### REFERENCIAS

1. Pearse, A. G. E.: *In memoriam Friedrich Feyrer (1895-1973)*. *Gastroenterology* 67: 206, 1974.
2. Pearse, A. G. E.: *Biogenic amines*. En: *Histochemistry*. 3a. ed. Londres, Churchill Livingstone. 1972, vol. II.
3. Solcia, E.; Capella, C.; Buffa, A. R. y Frigerio, B.: *Histochemical and ultrastructural studies on the argentaffin and argyrophil cells of the gut*. En: *Chromaffin, enterochromaffin and related cells*. Coupland, R. E. y Fujita, T. (Eds.). Amsterdam, Elsevier Pub. Co. 1976, p. 209.
4. Falck, B.; Hakanson, R.; Owman, C. y Sjoberg, O.: *Monoamine storing cells of the enterochromaffin type in gastrointestinal tract of human fetus*. *Acta Physiol. Scand.* 71: 403, 1967.
5. Fujita, T. y Kobayashi, S.: *The cells and hormones of the endocrine system*. En: *Gastro-entero-pancreatic*

*endocrine system*. Fujita, T. (Ed.). Tokio, Igaku Shoin, Ltd. 1973, p. 2.

6. Pearse, A. G. E.: *The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryological, physiologic and pathologic implications of the concept*. *J. Histochem. & Cytochem.* 17: 303, 1969.
7. Pearse, A. G. E. y Polak, M. J.: *Neural crest origin of the endocrine polypeptide (APUD) cells of the gastrointestinal tract and pancreas*. *Gut* 12: 783, 1971.
8. Pearse, A. G. E.; Polak, J. M.; Rost, F. W. D.; Fontaine, J.; Le Lievre, C. y Le Dourarin, N.: *Demonstration of the neural crest origin of type I (APUD) cells in the avian carotid body using a cytochemical marker system*. *Histochem.* 34: 191, 1973.
9. Pearse, A. G. E.: *The APUD cell concept and its implications in pathology*. En: *Pathology annual*. Sommers, S. C. (Ed.). Nueva York, Appleton-Century-Crofts, 1974.
10. Pearse, A. G. E.: *Peptides in brain and intestine*. *Nature* 262, 92, 1976.
11. Pearse, A. G. E.: *Evolutionary and developmental relationships among the cells producing peptide hormones*. En: *Peptide hormones*. Pearsons, J. A. (Ed.) Nueva York, MacMillan Press, Ltd. 1976, p. 33.
12. Forssman, W. G.: *The ultrastructure of the endocrine cells in the normal and pathological gastrointestinal mucosa*. En: *Chromaffin, enterochromaffin and related cells*. Coupland R. E. y Fujita, T. (Eds.). Amsterdam, Elsevier Pub. Co. 1976, p. 227.
13. Fujita, T.: *The gastro-enteric endocrine cell and its paraneuronic nature*. En: *Chromaffin, enterochromaffin and related cells*. Coupland, R. E. y Fujita, T. (Eds.). Amsterdam, Elsevier Pub. Co. 1976, p. 191.
14. González Angulo, A.; Yabur, E. y Landa, L.: *Enterochromaffin cells of the small intestine*. *Gastroenterol.* 53: 745, 1976.
15. Hakanson, R.; Owman, C.; Spörng, B. y Sundler, F.: *Electron microscopic classification of amine-producing endocrine cells by selective staining of ultra-thin sections*. *Histochemie* 27: 226, 1971.
16. Creutzfeldt, W.; Creutzfeldt, C. y Arnold, R.: *Gastrin-producing cells*. En: *Endocrinology of the gut*. Chev. W. Y. (Ed.). Nueva York, Charles B. Slack, Inc. 1974, p. 35.
17. Pearse, A. G. E.: *Common cytochemical properties of cells producing polypeptide hormones, with particular*

- reference to calcitonin and the thyroid C cells. *Vet. Record* 79: 587, 1966.
18. Polak, J. M.; Bloom, S. R. y Pearse, A. G. E.: *Gut endocrinology. Correlations of physiology and morphology*. *Clin. Endocrinol.* 5, Supl.: 205s, 1976.
  19. Le Dourarin, N. y Teillet, M. E.: *The migration of neural crest cells to the wall of the digestive tract in avian embryo*. *J. Embriol. Exp. Morph.* 30: 21, 1973.
  20. Pearse, A. G. E.: *Neurotransmission and the APUD concept*. En: *Chromaffin, enterochromaffin and related cells*. Coupland, R. E. y Fujita, T. (Eds.). Amsterdam, Elsevier Pub. Co. 1976, p. 147.
  21. Ebeid, A. M.; Attia, R.; Murray, P. y Fischer, J. E.: *The placenta as a possible source of peptide hormones*. *Gastroenterol.* A99: 957, 1976. (Res.)
  22. Pearse, A. G. E.: *The diffuse neuroendocrine system and the APUD concept: related "endocrine" peptides in brain, intestine, pituitary, placenta, and cutaneous glands*. *Med. Biol.* 55: 115, 1977.
  23. Pearse, A. G. E.: *The newer gut hormones*. *Gastroenterol.* 72: 746, 1977.
  24. Said, S. y Maklouf, G. M.: *Vasoactive intestinal polypeptide: spectrum of biological activity*. En: *Endocrinology of the gut*. Chey, W. Y. (Ed.). Nueva York, Charles B. Slack, Inc. 1974, p. 83.
  25. Said, S.: *Vasoactive intestinal peptide (VIP)*. *Gastroenterol.* 67: 735, 1974.
  26. Pearse, A. G. E.: *Cytochemical and structural characteristics of cells producing polypeptide hormones and their relevance to gut hormones*. En: *Endocrinology of the gut*. Chey, W. Y. (Ed.). Nueva York, Charles B. Slack, Inc. 1974, p. 25.
  27. Solcia, E. y Sampietro, R.: *Indole nature of enterochromaffin substance*. *Nature* 214: 196, 1967.
  28. Solcia, E.; Vassallo, G. y Capella, C.: *Selective staining of endocrine cells by basic dyes after acid hydrolysis*. *Stain Technol.* 43: 257, 1968.
  29. Solcia, E.; Capella, C. y Vassallo, G.: *Lead-haematoxylin as a stain for endocrine cells*. *Histochem.* 20: 116, 1969.
  30. Grimelius, L.; Capella, C.; Buffa, R.; Polak, J. M.; Pearse, A. G. E. y Solcia, E.: *Cytochemical and ultrastructural differentiation of enteroglucagon and pancreatic-type glucagon cells of the gastrointestinal tract*. *Virchows Arch. F. Zell. Path.* 20: 217, 1976.
  31. Falck, B.: *Observations on the possibilities of the cellular localization of monoamines by a fluorescence method*. *Acta Physiol. Scand.* 56, Supl. 197, 1962, p. 1.
  32. Bolande, R. P.: *The neurocrisopathies*. *Hum. Path.* 5: 409, 1974.
  33. Soga, J.: *Carcinoids. Their changing concepts and a new histologic classification*. En: *Gastro-entero-pancreatic endocrine system*. Fujita, T. (Ed.). Tokio, Igakya Shoin, Ltd. 1973, p. 101.
  34. Vassallo, G.; Capella, C. y Solcia, E.: *Grimelius silver stain for endocrine cell granules, as shown by electron microscopy*. *Stain Technol.* 40: 7, 1971.
  35. Welbourn, M.: *Current status of the apudomas*. *Ann. Surg.* 185: 1, 1977.

### III. GASTRINA

VICENTE GUARNER\*

#### Historia

El descubrimiento de la secretina en 1902 por

\* Académico numerario. Hospital General. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Bayliss y Starling no constituyó, única y simplemente, el hallazgo de una novedosa substancia, sino el nacer de un nuevo concepto, con enormes implicaciones bioquímicas en medicina.

En su publicación acerca de los mecanismos de la secreción pancreática, Bayliss y Starling sugerían que constituía la secreción gástrica un buen ejemplo, cuya función debía hallarse bajo el control de substancias químicas de origen sanguíneo y señalaban, ya en aquel entonces, la necesidad imperiosa de buscar "la secretina gástrica".

Resulta oportuno recordar, aquí y ahora, que fue el propio Starling, quien introdujo en 1905 el vocablo hormona, cuya etimología griega quiere decir excitar o mover, con el fin de designar de este modo a esta clase de coordinadores químicos.

En el mismo año de 1905, observó Edkin que extractos de mucosa antral estimulaban la secreción gástrica, al ser inyectados por vía endovenosa en gatos anestesiados y bautizó el supuesto principio activo como gastrina.

Al cabo de muchos años de discusiones, en las que se especulaba acerca de la pureza de los extractos antrales, las dudas fueron disipadas, cuando en 1964, Gregory y Tracy aislaron la gastrina pura de la mucosa antral del cerdo y Kenner determinó su estructura química.<sup>1-4</sup>

#### Aspectos fisiológicos y bioquímicos

La molécula de gastrina, comprendía 17 L-aminoácidos, dispuestos en forma lineal. Se descubrió muy pronto que dicho heptadecapéptido existía en dos variantes (I y II), cuya única diferencia estriba en la presencia de sulfato en el radical tirosil de la gastrina II; por otra parte son ambas exactamente iguales desde el punto de vista químico (fig. 8).

Yalow y Berson, al fraccionar el plasma de la sangre periférica de pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison mediante electroforesis y cromatografía, descubrieron una gastrina mayor con 34 aminoácidos, a las que designaron como gran gastrina. Esta gastrina puede, a su vez, presentarse en forma sulfatada o no, como G-34 II o G-34 I, con pesos moleculares de 3 900 y 3 800 respectivamente.

Por añadidura, existe una forma de gastrina de menor longitud química, conocida como minigastrina, tanto en personas normales como en pacientes con anemia perniciosa y en extractos mucosos de gastrinomas. Aunque inicialmente se le describieron trece aminoácidos, ahora se sabe que consta de catorce.

La porción tetrapéptida carboxilica terminal de la molécula de gastrina posee todos los efectos biológicos de la molécula completa. Los heptadecapéptidos en las diferentes especies de la escala animal son semejantes, excepto por la sustitución de 1 ó 2 aminoácidos. El grupo tetrapéptido al final de la molécula es siempre el mismo, particularmente en

Fig. 8. Cadenas de aminoácidos en las gastrinas G34, G17 y G13.

GRAN GASTRINA (G34) PM 3 839

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14  
 Pyro-Leu-Gly-Pro-Gln-Gly-His-Pro-Ser-Leu-Val-Ala-Asp-Pro-  
 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28  
 Ser-Lys-Lys-Gln-Gly-Pro-Trp-Leu-Glu-Glu-Glu-Glu-Ala-  
 29 30 31 32 33 34  
 Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH<sub>2</sub>

HEPTADECAPÉPTIDO (GASTRINA 17) PM 2 098

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14  
 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31  
 Pyro-Gly-Pro-Trp-Leu-Glu-Glu-Glu-Glu-Glu-Ala-Tyr-Gly-Trp-  
 15 16 17  
 32 33 34  
 Met-Asp-Phe-NH<sub>2</sub>

MINI GASTRINA (G13)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13  
 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34  
 Leu-Glu-Glu-Glu-Glu-Glu-Ala-Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH<sub>2</sub>

los mamíferos.

Si se expresa la acción de la hormona en términos de la dosis exógena necesaria para proporcionar una respuesta máxima, la potencia molar aumenta con la longitud de la cadena, de G-13 a G-34. En cuanto al nivel sanguíneo necesario para proporcionar respuesta máxima, G-17 parece ser más potente en términos molares que G-13 o G-34. Su inactivación en el hígado es mayor con la pentagastrina, moderada con G-13 y ligera con G-17.

Distribución

La gastrina es sintetizada, aparentemente, en las células del antro gástrico y en la porción proximal del intestino delgado. Estudios recientes han demostrado que el antro contiene diez veces más gastrina que el duodeno. La gastrina extraída de la porción antral y del yeyuno contiene principalmente G-17, en tanto que la del duodeno es G-34.

Las células capaces de sintetizar gastrina en el estómago poseen una morfología bien definida al microscopio electrónico. Se caracterizan por exhibir forma de frasco, con base amplia y cuello angosto, que alcanza hasta la superficie de la mucosa. Almacena la célula en su base los gránulos que contienen gastrina. En la superficie mucosa de estas células existen microvellosidades, que con toda probabilidad contienen receptores que responden a cambios en las composición del contenido gástrico.

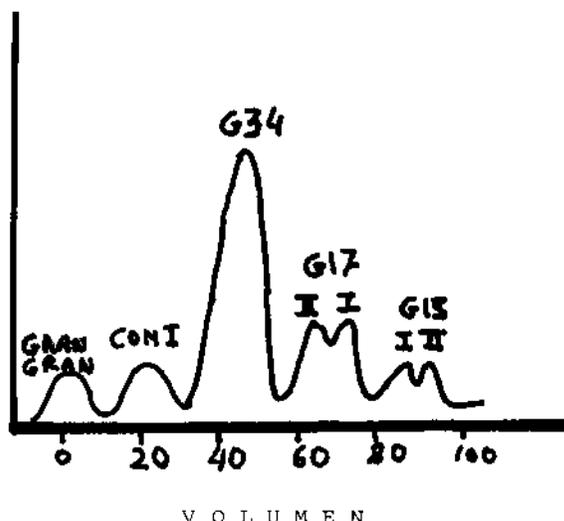


Fig. 9. Perfil de los componentes de la gastrina sérica. (Tomado de¹).

Libración de gastrina

La gastrina es liberada mediante estímulos mecánicos, neurales o bioquímicos. Estos últimos son, en el hombre, calcio, magnesio, adrenalina, arginina, proteínas, peptonas y aminoácidos; también la distensión mecánica del antro y la estimulación vagal dan lugar a secreción de gastrina por las células antrales.

La bombesina, un polipéptido recientemente aislado de la piel de la rana, estimula a su vez la liberación de gastrina.

La gastrina da lugar a secreción de hidrogeniones por las células parietales y a su vez, los hidrogeniones suprimen la liberación de gastrina por las células antrales.

Un grupo de hormonas que guardan un parentesco bioquímico entre sí, inhiben la producción de gastrina. Son ellas la secretina, el glucagon, el polipéptido inhibitor gástrico y el polipéptido intestinal vasoactivo. En el hombre, la liberación de gastrina mediante estimulación con alimento se ve disminuida por la hiperglicemia, aparentemente por que ésta ocasiona liberación del polipéptido intestinal vasoactivo.

Medición de la gastrina

A partir de 1970 se introdujo en la práctica un procedimiento muy sensible y al mismo tiempo específico de radioinmunoensayo, que ha permitido la observación en los cambios de la gastrina sérica, bajo condiciones fisiológicas.

En promedio, la concentración de gastrina en el suero varía de 20 a 100 picogramos por mililitro. El radioinmunoensayo ha sido combinado en últimas fechas con cromatografía mediante Sephadex G-50, que permite la separación de las diferentes gastrinas (fig. 9).

### Efectos tróficos de la gastrina

Uno de los efectos más interesantes de la gastrina es el trófico. Así, en el gastrinoma se observa hiperplasia notable de la mucosa gástrica, en la que existe tanto aumento en el volumen de la mucosa como en el número de células parietales, a la vez que de la capacidad para secretar ácido. Se ha observado también, que la gastrina estimula la síntesis de DNA y RNA y da lugar a aumento en la actividad mitótica, que alcanza su clímax 12 horas después de la inyección.

Otros patrones en la actividad de la hormona están en relación con su estructura química. La gastrina con tirosina sulfatada en posición 7, tiene mayor actividad sobre el páncreas, estimulando la producción de agua y bicarbonato. Por otra parte, en pacientes con gastrinoma se observan edema submucoso, hemorragia, microerosiones, infiltrado celular y metaplasia de la mucosa duodenal.

Los síntomas de reflujo y la esofagitis son excepcionales en enfermos con gastrinomas, encontrándose elevada la presión del esfínter esofágico inferior en un grupo de pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison.

### Metabolismo

En el hombre, la vida promedio de las gastrinas endógenas G-17 y G-34 parece ser de 5 y 42 minutos respectivamente. En perros, la nefrectomía bilateral alarga la vida promedio de la hormona. Fenómenos equivalentes también ocurren en la práctica clínica. Por otra parte, el intestino delgado, a su vez, parece jugar un cierto papel en la depuración de la gastrina. Así, se ha observado hipergastrinemia en pacientes con resecciones masivas del intestino delgado.

### Aspectos clínicos

En la práctica clínica se observa hipergastrinemia sin o con hipersecreción ácida (cuadro 6).

#### Hipergastrinemia sin hipersecreción gástrica

Se presenta en casos de anemia perniciosa, gastritis atrófica, carcinoma gástrico y feocromocitoma.

**Anemia perniciosa.** El aumento es particularmente notable en aquellos casos en que la gastritis no afecta al antro y se asocia con anticuerpos contra las células parietales. Cerca de 75 por ciento de los pacientes con anemia perniciosa exhiben aumentos importantes de la concentración de gastrina plasmática, la que puede ser reducida e incluso suprimida mediante instilación antral de una solución 0.1 N de HCl.

**Carcinoma gástrico.** La elevación de gastrina acontece especialmente cuando el tumor se encuentra confinado al cuerpo gástrico y constituye un reflejo

Cuadro 4. Condiciones patológicas que aumentan la producción de gastrina

Gastrina	Sin hipersecreción gástrica	Anemia perniciosa
		Gastritis atrófica
	Con hipersecreción ácida	Cáncer gástrico
		Feocromocitoma
		Vitiligo
		Artritis reumatoide
		Gastrinomas (síndrome de Zollinger-Ellison)
		Hiperplasia de las células "G" del antro
		Persistencia del antro gástrico después de gastrectomía
		Obstrucción pilórica

de la gastritis antral asociada.

**Feocromocitoma.** La elevación de la gastrina sérica ha sido descrita en algunos casos de feocromocitoma. La administración de agentes bloqueadores alfa-adrenérgicos como la fenoxibenzamina resulta en una caída hacia sus niveles normales.

#### Hipergastrinemia con hipersecreción ácida

Puede ser observada principalmente en dos circunstancias: en el síndrome de Zollinger-Ellison y en la hiperplasia de las células "G". Por otra parte, la persistencia del antro después de la gastrectomía y la obstrucción pilórica, dan lugar a elevados niveles plasmáticos de gastrina.

**Hiperplasia de las células "G".** Existe un grupo de pacientes con hiperclorhidria y úlcera duodenal, en los que se encuentran cifras elevadas de gastrina en el plasma, sin que exista tumor del páncreas o del duodeno, pero que en cambio presentan marcada hiperplasia de las células antrales. Dicha hiperplasia de las células "G" ha sido demostrada por estudios de inmunofluorescencia. En todos estos pacientes, las cifras de gastrina vuelven a la normal después de la resección antral.

**Persistencia del antro gástrico después de las resecciones gástricas.** Los pacientes gastrectomizados, en los cuales el cirujano ha dejado involuntariamente

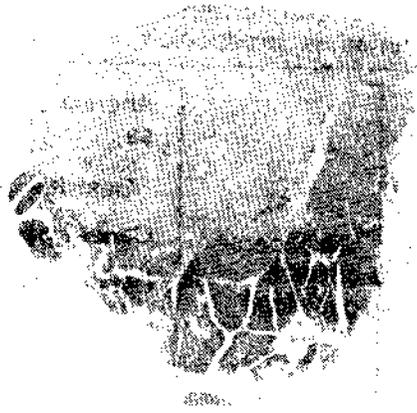


Fig. 10. Gastrinoma.

cierta porción del antro gástrico en el muñón duodenal, presentan con frecuencia aumento de la concentración de gastrina en el suero sanguíneo. Se explica este fenómeno por la ausencia de inhibición de la secreción antral, que normalmente ocurre al encontrarse en antro bañado por el ácido proveniente del estómago. El diagnóstico diferencial con gastrinoma se hace cuando la prueba de la secretina no modifica la concentración plasmática de gastrina. **Obstrucción pilórica.** Se observan cifras altas de gastrina en pacientes con obstrucción pilórica crónica. Se encuentran también cifras elevadas de gastrina en la mitad de pacientes con ucfrectomía bilateral.

**Síndrome de Zollinger-Ellison.** Este síndrome, descrito en 1952, se presenta como consecuencia de la liberación de gastrina por un gastrinoma. Con frecuencia los tumores miden menos de 1 cm. en su diámetro mayor y resultan difíciles de identificar durante la operación (fig. 10). De 10 a 20 por ciento se localizan en el duodeno, originados en tejido pancreático ectópico.

Aproximadamente 60 por ciento de los casos de síndrome de Zollinger-Ellison obedecen a tumores malignos y 30 por ciento a tumores benignos; 10 por ciento se asocian a la sola hiperplasia de los islotes, conocida como nesidioblastosis (fig. 11).

La hiperplasia de los islotes ocurre también en gran número de pacientes con gastrinomas, en zonas del páncreas distantes del sitio del tumor principal.

La estructura histológica de los gastrinomas es semejante a la de los carcinoides. Resulta imposible distinguir los tumores benignos de los malignos mediante microscopía óptica.

En 75 por ciento de los casos, la ulceración péptica está ubicada en el bulbo duodenal. Los pliegues gástricos son gruesos y existe irregularidad en los pliegues duodenales y dilatación de la luz del intestino proximal. En una tercera parte de los casos se observa diarrea, que es ocasionada por la llegada de ácido al intestino alto y que suele acompañarse

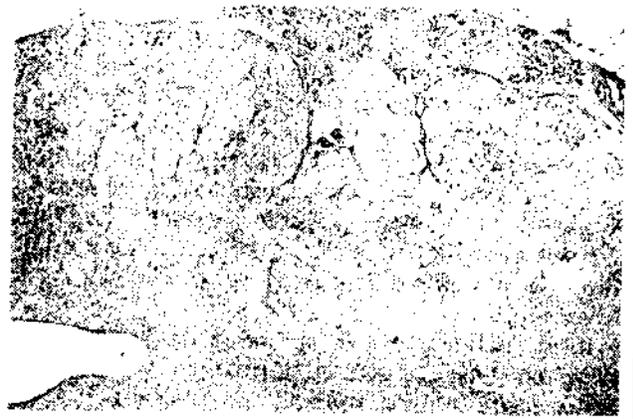


Fig. 11. Nesidioblastosis.

de moderada esteatorrea.

En 20 por ciento de enfermos con gastrinomas existe también hiperparatiroidismo y en 25 por ciento, prevalecen alteraciones en otras glándulas endocrinas como hipófisis y suprarrenales, constituyendo el síndrome pluriglandular descrito por Vermer en 1958, el que es transmitido con carácter autosomal dominante.

El mejor procedimiento para comprobar, desde el punto de vista clínico, la presencia de un gastrinoma, lo constituye la demostración de aumento en las cifras de gastrina siguiendo el método del radioinmunoensayo. Cuando las cifras basales son normales, se recurre a la estimulación con calcio o secretina. La primera se realiza mediante infusión de gluconato de calcio, a razón de 5 mg./Kg. de peso/hora, durante un lapso de tres horas, con mediciones simultáneas, tanto de la secreción ácida gástrica como de gastrina plasmática. En la mayoría de los pacientes, la concentración de gastrina asciende al doble, con cifras absolutas de 500 pg. La prueba de la secretina parece ser más específica, toda vez que en condiciones normales no ocasiona cambios en las gastrina basal. Tres cuartas partes de los pacientes con gastrinomas responden a la inyección de una unidad por Kg. de peso. El pico más alto se obtiene de cinco a diez minutos después de la inyección, con aumento inicial a expensas, sobre todo de G-17.

Un aumento al doble de los valores iniciales sugiere fuertemente la presencia de un gastrinoma. Descubrir una secreción ácida superior a 12 U. por hora debe servir exclusivamente como una prueba orientadora hacia otros estudios. Debe hacerse hincapié en que en la actualidad, todo paciente con úlcera recidivante debe ser sometido a determinaciones de gastrina.

El tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison debe ser la gastrectomía total, independientemente o no de la resección del tumor primario.

Las probabilidades de curar al paciente mediante la resección del tumor en el páncreas resultan ser

inferiores a la proporción establecida de 1:5. Las metástasis también adquieren carácter funcionante y sólo pueden ser excluidas —hasta cierto punto— cuando las cifras de gastrina retornan a lo normal después de la resección del tumor primario.

La sobrevida a largo plazo de estos enfermos se encuentra en relación directa con lo temprano de la gastrectomía total, realizada como procedimiento inicial en el tratamiento quirúrgico. En esta forma, la sobrevida de estos pacientes, al cabo de 5 a 10 años, es en la actualidad de 42 a 55 por ciento.

#### REFERENCIAS

1. Gregory, R. A.: *The isolation and chemistry of gastrin*. *Gastroenterology* 51: 953, 1966.
2. Gregory, R. A.; Grossman, M. I.; Tracy, H. y Bentley, P. H.: *Nature of gastric secretagogue in Zollinger-Ellison tumors*. *Lancet* 2: 543, 1967.
3. Grossman, M. I.: *Gastrin and its activities*. *Nature* 228: 1147, 1970.
4. Walsh, J. H.: *Gastrin*. *New Engl. J. Med.* 292: 1324, 1975.

## IV. SECRETINA Y COLECISTOQUININA

LUIS IZE-LAMACHE\*

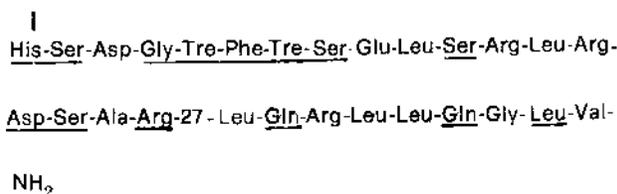
El descubrimiento de la secretina, en los primeros años del presente siglo, abrió un nuevo campo en la fisiología del aparato digestivo: el de las hormonas gastrointestinales. Si bien en los primeros decenios los conocimientos se limitaron a la secretina y a la colecistoquinina, en los últimos años la identificación de un número creciente de nuevas hormonas ha renovado el interés por el papel de la secreción hormonal de las células llamadas APUD, diseminadas no sólo a lo largo de la mucosa intestinal, sino también en el parénquima de los órganos del aparato digestivo.

El estudio de la estructura primaria de las hormonas gastrointestinales, aun en su inicio para muchas de ellas, ha permitido clasificarlas en dos grandes familias. La primera comprende secretina, glucagon, péptido vasoactivo intestinal (VIP) y péptido inhibidor gástrico (GIP); la segunda, colecistoquinina (CCK), gastrina y caruleina.

Se revisan aquí la historia y las características generales de los primeros miembros de cada una de estas familias, sin duda los mejor conocidos, por el tiempo transcurrido desde su descubrimiento. Posteriormente se exponen sus actividades comparativas y sus posibles aplicaciones a la clínica.

\* Hospital Genral. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Fig. 12. Estructura primaria de la secretina



Los aminoácidos subrayados son comunes de secretina y glucagon.

### Secretina

En el tratado de fisiología digestiva publicado en el año de 1825 por Leuret y Lassaigue, se menciona que la introducción de ácido acético en la luz del duodeno provoca secreción de jugo pancreático.<sup>1</sup> Pavlov, en 1888, como parte de los trabajos que le valdrían el Premio Nobel 16 años más tarde, señaló que el páncreas respondía a dos tipos de estímulos: el vagal y la llegada de ácido al duodeno.<sup>2</sup> En los años siguientes, en el mismo laboratorio, se observó que la descarga vagal liberaba una secreción espesa abundante, alcalina y pobre en enzimas.<sup>3</sup> En el año de 1902, Bayliss y Starling, que trabajaban con esos antecedentes en su laboratorio de fisiología del University College de Londres, descubrieron que el mediador entre el ácido y la secreción pancreática era una sustancia que se liberaba de la mucosa yeyunal y actuaba sobre los acini pancreáticos por vía sanguínea.<sup>4</sup> La sustancia recibió el nombre de secretina y los mismos autores la calificaron como hormona unos años más tarde. Jorpes y Mutt,<sup>5</sup> en 1961, en el Instituto Karolinska de Estocolmo, obtuvieron secretina pura, para lo cual fue necesario procesar el primer metro de intestino delgado de 10 000 cerdos, con el fin de obtener 10 mg. de la sustancia.

Los mismos autores, en el año de 1966, identificaron la estructura primaria de la hormona (fig. 12), en tanto que Bodanszky, de 1966 a 1972, sintetizó la molécula de secretina porcina y dilucidó parcialmente su configuración<sup>6, 7</sup> (fig. 13).

La secretina es un polipéptido formado de 27 aminoácidos, con peso molecular de 3 055. La secretina y el glucagon tienen en común 14 aminoácidos, subrayados en la figura 12, que confieren a ambas hormonas ciertas propiedades comunes. Es necesaria la molécula completa para ser activa.

Las células productoras de secretina se localizan en la mucosa del duodeno, yeyuno y en pequeñas cantidades, en la del ileon.<sup>8</sup> El quimo gástrico ácido, el alcohol, la descarga vagal y la acetilcolina, son estímulos para la producción de secretina. La vida media de la hormona es de tres minutos,<sup>9</sup> al parecer,

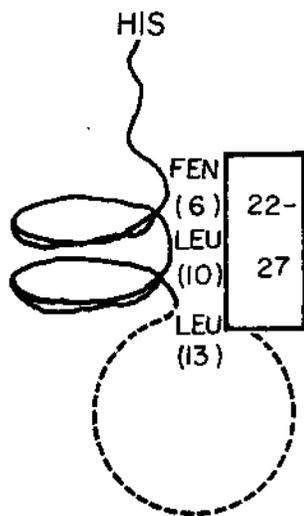


Fig. 13. Configuración de la secretina porcina.

es destruida en el hígado<sup>10</sup> y eliminada por vía renal.<sup>11</sup>

Mediante ensayo radioinmunológico se encuentran cifras normales en ayuno, de 50 a 150 pg., si bien estas cifras varían considerablemente con diferentes autores.<sup>9, 12</sup>

#### Colecistoquinina

Si bien Claudio Bernard observó que la instilación de ácido en el duodeno provocaba la excreción de bilis,<sup>14</sup> fue hasta 1927 que Yvy y Oldberg<sup>15</sup> descubrieron la existencia, en la mucosa duodenal, de una sustancia diferente de la secretina, que desencadenaba contracciones vesiculares. Houssay y Rubio, en el año de 1932, recalcaron la naturaleza hormonal de la colecistoquinina con experimentos animales de viviperfusión cruzada.<sup>16</sup> Al continuar los experimentos con extractos de mucosa duodenal, Harper y Raper señalaron en 1943, haber descubierto otra hormona intestinal, con efectos sobre la secreción enzimática del páncreas, que nombraron pancrocozimina. Más tarde, Mutt y Jorpes, al purificar la colecistoquinina, identificaron a la pancrocozimina como la propia colecistoquinina, con efectos sobre la contracción vesicular y sobre la secreción pancreática.<sup>17, 18</sup> Los mismos autores establecieron en 1971 la secuencia de los aminoácidos que forman la molécula de colecistoquinina, (fig. 14); la hormona no ha sido aún sintetizada.

La colecistoquinina (CCK) es un polipéptido que consta de 33 aminoácidos y su octapéptido terminal guarda todas las cualidades de la hormona, con potencia cinco a diez veces mayor. El pentapéptido terminal es igual al de la gastrina, lo que confiere a la CCK ciertas propiedades semejantes a la gastrina. El peso molecular de la colecistoquinina es de 3 919.

Las células productoras de CCK guardan una

Fig. 14. Estructura de la colecistoquinina.

I  
Lys-

26  
Asp-Tyr (SO<sub>3</sub>H)-Met-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH<sub>2</sub>

distribución semejante a las de la secretina, en la mucosa duodenal y yeyunal.

Los estímulos responsables de la secreción de CCK son los productos de digestión de las grasas y los aminoácidos, en especial la fenilalanina, la valina y metionina, el ácido del quimo gástrico y las sales biliares.

La hormona parece destruirse en el riñón. El ensayo radioinmunológico revela cifras de  $730 \pm 80$  pg. como normales en ayuno.<sup>19</sup> La colecistoquinina actúa directamente sobre la vesícula, pero su acción sobre la musculatura lisa es mediada por la liberación de acetilcolina. Su vida media es de 2.3 minutos.

#### Acciones de la secretina y de la colecistoquinina

Para valorar las acciones de una hormona, es de primera importancia distinguir claramente sus acciones fisiológicas de las farmacológicas; en ocasiones no existe un criterio uniforme para distinguirlas. Grossman, en una reunión sobre hormonas intestinales, en un intento de unificar criterios, propuso que las acciones fisiológicas de una hormona sean las observadas con la "administración exógena de la hormona, en cantidades tales, de que se detecten en la sangre concentraciones de la misma no mayores a las observadas después de una comida. Cuando no exista un ensayo radioinmunológico para medir los niveles plasmáticos de la hormona, el criterio será cualitativo y precisado para cada una de las hormonas estudiadas." Para ciertas hormonas, la dosis puede ser la media de la que ocasiona la respuesta máxima.<sup>21</sup> Las acciones farmacológicas de una hormona se pueden considerar como las que son superiores a las fisiológicas.

El criterio cualitativo para determinar la dosis fisiológica de la colecistoquinina puede ser, según el mismo autor, obtener contracción vesicular, secreción enzimática pancreática, secreción gástrica con inhibición de la motilidad y sinergismo con la secretina para la secreción de bicarbonato.<sup>21</sup> Los conceptos mencionados pueden todavía prestarse a confusión y quizá sólo las determinaciones de los niveles de hormona circulante por radioinmunoensayo sean las que normen con precisión estos conceptos.

Por ser estimuladas la secretina y la colecistoquinina en la fase intestinal de la secreción gástrica y

Cuadro 5. Efectos de secretina y colecistoquinina sobre la motilidad.

	Secretina	Colecistoquinina
Esfínter esofágico inferior	↓	↓
Estómago	↓	↓
Esfínter pilórico	↑	↑
Vesícula	P	↑
Colédoco	—	↑
Esfínter de Oddi	P	↓
Intestino	↓	↑

formar parte, en cierto modo, de las enterogastro-nas, se revisan en forma conjunta los efectos sobre la motilidad y secreción en las porciones superiores del tubo digestivo de ambas hormonas.

#### Motilidad

En el esfínter esofágico inferior, la secretina disminuye la presión de reposo por un mecanismo, al parecer, no competitivo con la gastrina; en cambio, la colecistoquinina lo hace por competencia por su pentapéptido final, similar al de la gastrina.<sup>22</sup> Ambas hormonas inhiben la motilidad gástrica y aumentan la presión de reposo del esfínter pilórico, mecanismo que explica el freno al vaciamiento gástrico y el cierre del píloro a la llegada del quimo gástrico al duodeno.<sup>23</sup>

En la vesícula, la colecistoquinina produce contracciones y vaciamiento parcial de la misma, efecto que refuerza la secretina<sup>24</sup> y que se observa también sobre el colédoco. La colecistoquinina relaja el esfínter de Oddi y la secretina aumenta este efecto.<sup>25</sup>

Cuadro 6. Efectos de secretina y colecistoquinina sobre los fenómenos secretorios.

	Secretina	Colecistoquinina
HCl	↓ No C.	↓ Competitiva
Pepsina	↑	↑
Agua, bicarbonato	↑ (pH)	↑
Enzimas	↑	↑
Insulina	↑	↑
Glucagon	—	↑

Cuadro 7. Acciones especiales de secretina y colecistoquinina.

	Secretina	Colecistoquinina
Vasodilatación	↑	↑
Estímulo trófico	—	↑
AMP cíclico	↑	—
Diurético	↑	—

En cambio, sus efectos en el intestino delgado son opuestos: la secretina disminuye el peristaltismo y la colecistoquinina lo aumenta, acción esta última mediada por acetilcolina<sup>26</sup> (cuadro 5).

#### Secreción (cuadro 6)

En el estómago, tanto la secretina como la CCK inhiben la secreción de ácido clorhídrico, la primera por acción no competitiva con la gastrina y la segunda por competencia.<sup>27</sup> Ambas hormonas aumentan la producción de pepsina.<sup>28</sup> En el páncreas, el efecto característico de la secretina es provocar la secreción de agua y bicarbonato, acción aumentada por la colecistoquinina. La secreción de agua y bicarbonato no sólo es estimulada por estas dos hormonas a nivel pancreático, sino también en los conductos biliares.<sup>29</sup> La colecistoquinina desencadena una secreción pancreática rica en enzimas, efecto que puede detectarse en pequeña cuantía con la inyección endovenosa de secretina y que se ha atribuido, en este último caso, al lavado de los conductos por el agua secretada como respuesta a la secretina, o como cierto sinergismo de la misma con la colecistoquinina.<sup>30</sup> Tanto la secretina como la colecistoquinina favorecen la producción de insulina y la colecistoquinina, la de glucagon.<sup>31</sup>

En el cuadro 7 se enlistan algunas de las acciones especiales de las hormonas mencionadas, referentes a sus efectos sobre la secreción y la motilidad.

#### Aplicaciones clínicas

Con base en sus efectos farmacológicos o fisiológicos, la secretina y la colecistoquinina han encontrado en la clínica algunas aplicaciones que se revisan brevemente.

#### Secretina

Su cualidad de estimular la secreción del páncreas ha permitido utilizar la inyección endovenosa de secretina como prueba diagnóstica en la patología de este órgano. En los centros hospitalarios en donde la prueba se realiza con frecuencia, parece facilitar el diagnóstico diferencial entre enfermedad aguda, crónica o neoplásica del páncreas. Sin embargo, se describe un por ciento elevado de falsas

positivas,<sup>32</sup> lo que pone en duda su poder de discriminación.

El poder de vasodilatación de la secretina ha sido utilizado, por infusión intrarterial, para la obtención de arteriografías pancreáticas.<sup>33</sup> Recientemente, por haberse observado una aparente disminución de los niveles de secretina en plasma<sup>34</sup> en pacientes con úlcera péptica duodenal, se ha planteado la posibilidad de administrar secretina de absorción lenta como tratamiento de la enfermedad péptica.<sup>35</sup>

#### Colcistoquinina

La radiología del aparato digestivo ha encontrado en la CCK un apoyo para la realización de diferentes estudios. La inyección endovenosa de esta hormona logra el vaciamiento de la vesícula biliar y de los conductos, en menor tiempo y con la obtención de imágenes de buena calidad.<sup>36</sup> Así mismo, la hormona puede utilizarse en los estudios de tránsito intestinal para acortar el tiempo de tránsito sin deformar el patrón mucoso, para obtener una vasodilatación en el páncreas y mejorar las imágenes arteriográficas de la glándula.<sup>37</sup>

La colcistoquinina, al aumentar el peristaltismo intestinal, puede tener un campo de aplicación en el tratamiento del íleo postoperatorio. Finalmente, al relajar el esfínter de Oddi, la CCK parece facilitar la canulación transendoscópica del ampulla.<sup>37</sup> Recientemente se ha mencionado que la hormona produce saciedad y quizás en ciertos tipos de obesidad, se encuentre alterada su secreción, o lo que permite vislumbrar su uso como parte del tratamiento de la misma.<sup>38</sup>

Los conocimientos adquiridos a lo largo de estos 76 años sobre las estructuras y propiedades de la secretina y en un lapso menor, de la colcistoquinina, así como la disminución en sus costos respectivos, hacen de estas dos hormonas instrumentos útiles para futuras investigaciones. La endocrinología del aparato digestivo es un campo nuevo, que no sólo tiene implicaciones en la fisiología del mismo, sino quizás en su patología. Ambas hormonas son al parecer sólo las primeras notas de una sinfonía que apenas se inicia.

#### REFERENCIAS

1. Lauret, F. y Lassaingne, J. L.: *Recherches physiologiques et chimiques pour servir à l'histoire de la digestion*. Huzard, Paris. 1825. p. 141.
2. Pavlov, I. P.: *Beiträge zur Physiologie der Absonderung*. Ztschr. Physiol. 2: 137, 1888.
3. Savich, V. V.: Cit. por Jorpes, J. E. en: *The discovery of secretin. Secretin, cholecystokinin, pancreozymin and gastrin*. Jorpes, J. E. y Mutt, V. (Eds.). Berlín, Springer Berlin, Verlag. 1973, p. 9.
4. Bayliss, W. M. y Starling, E. H.: *The chemical regulation of the secretory process*. Proc. Roy. Soc. 73: 310, 1904.
5. Jorpes, J. E. y Mutt, V.: *On the biological activity and amino acid composition of secretin*. Acta Chem. Scand.

- 15: 1790, 1961.
6. Bodanszky, M.; Ondetti, M. A.; Levine, S. D. y Williams, N. J.: *Synthesis of secretin. II. The stepwise approach*. J. Amer. Chem. Soc. 89: 6753, 1967.
7. Bodanszky, M.: *The synthesis of (porcine) secretin*. En *Op. cit.* en<sup>3</sup> p. 180.
8. Polak, J. M.; Coulling, I.; Bloom, S. y Pearse, A. G.: *Immunofluorescent localization of secretin and enteroglucagon in human intestinal mucosa*. Scand. J. Gastroent. 6: 739, 1971.
9. Boden, G.: *Secretin radioimmunoassay*. En: *Gastrointestinal hormones*. Thompson, J. C. (Ed.). Austin. 1975, p. 283.
10. Jorpes, J. E. y Mutt, V.: *Secretin and cholecystoquinin*. En: *Op. cit.* en<sup>3</sup> p. 50.
11. Curtis, P. J.; Miller, T. A.; Rayford, P. L. y Thompson, J. C.: *Catabolism of secretin*. Gastroenterology 72: (Res. 814), 1977.
12. Young, J. D.; Lazarus, L.; Chisholm, D. J. y Athimson, F. V.: *Radioimmunoassay of secretin in human serum*. J. Nucl. Med. 9: 641, 1968.
14. Bernard, C.: *Leçons de physiologie expérimentale*. Paris, J. B. Baillière et fils. 1856, p. 429.
15. Ivy, A. C. y Oldberg, E.: *Contraction and evacuation of gallbladder caused by a highly purified "preparation"*. Proc. Soc. Exp. Biol. 25: 113, 1927.
16. Houssay, B. A. y Rubio, H. H.: *Fonctionnement de la vesicule biliaire greffée au cou*. Soc. Biol. 111: 453, 1932.
17. Harper, A. A. y Raper, H. S.: *Pancreozymin, a stimulant of the secretion of pancreatic enzymes in extracts of the small intestine*. J. Physiol. (Lond) 102: 115, 1943.
18. Jorpes, J. E. y Mutt, V.: *Cholecystokinin and pancreozymin, one single hormone*. Acta Physiol. Scand. 66: 196, 1966.
19. Rayford, L. P.; Fender, H. R.; Ramus, N. I.; Reeder, D. D. y Thompson, J. C.: *Release and half life of CCK in man*. En *Op. cit.* en<sup>3</sup> p. 301.
21. Grossman, M.: *Physiological effects of gastrointestinal hormones*. Fed. Proc. 36: 1930, 1977.
22. Fisher, R.; De Marino, A. J. y Cohen, S.: *Mechanism of cholecystokinin-induced inhibition of the lower esophageal sphincter pressure*. Clin. Res. 31: 825, 1973.
23. Makhlouf, G. M.: *The neuroendocrine design of the gut*. Gastroenterology 67: 159, 1974.
24. Tsung-Min, L.: *Actions of gastrointestinal hormones and related peptides on the motor function of the biliary tract*. Gastroenterology 69: 1006, 1975.
25. Johnson, L. R.: *Gastrointestinal hormones: physiological implications*. Fed. Proc. 36: 1929, 1977.
26. Hedner, P.; Persson, H. y Rorsman, G.: *Effect of cholecystoquinin on small intestine*. Acta Physiol. Scand. 70: 250, 1967.
27. Brooks, A. M.; Agosti, A. y Bertaccini, G.: *Inhibition of gastric secretion in man by peptide analogues of cholecystoquinin*. New Engl. J. Med. 282: 535, 1970.
28. Brooks, A. M.; Isenberg, J. y Grossman, M.: *The effects of secretin, glucagon and duodenal acidification on pepsin secretion in man*. Gastroenterology 57: 159, 1969.
29. Jorpes, J. E.; Mutt, V.; Johnson, C. y Sundman, L.: *Influence of secretin on bile flow*. Gastroenterology 45: 786, 1963.
30. Stening, C. F. y Grossman, M.: *Gastrin related peptides as stimulants of pancreatic and gastric secretion*. Amer. J. Physiol. 217: 262, 1969.
31. Lazarus, N. R.; Voyles, N. R. y Tenese, T.: *Extra-gastrointestinal effects of secretin gastrin and pancreozymin*. Lancet 2: 248, 1968.
32. DiMugno, E. P.; Malagelada, J. R. y Co, V. L.: *Which procedures diagnose pancreatic cancer? A prospective*

- evaluation*. Gastroenterology 70 (Res 878), 1976.
33. Plessier, J.; Doyon, D.; Benett, J.; Stoopen, M., Economopoulos, P.; Cherigie, E. y Caroli, J.: *Effect de la secretin intra-arterielle en angiographie coeliaque*. Arch. Franc. Mal. Appar. Dig. 57: 307, 1967.
  34. Bloom, S. R.: *The development of radioimmunoassay for secretin*. En *Op. cit. en<sup>o</sup>*. p. 257.
  35. Scholten, T.; Fritsch, W. P.; Hausamen, T. V.; Lingenberg, G. y Rick, W.: *Treatment of duodenal ulcers with a long-acting synthetic secretin*. Gastroenterology 72: (Res. 823), 1977.
  36. Torsoli, A.; Ramorino, M. L. y Carratu, R.: *On the use of CCK in the roentgenological examination of the extrahepatic biliary tract and intestine*. En *Op. cit. en<sup>o</sup>*. p. 247.
  37. Plessier, J.: *The use of cholecystoquinin in the roentgenological examination*. En *Op. cit. en<sup>o</sup>*. p. 311.
  38. Dafny, N. y Jacobson, E. D.: *Cholecystikinin and central nervous regulation of appetite*. En *Op. cit. en<sup>o</sup>*. p. 643.