

Papel de la gastrina en los mecanismos duodenales de inhibición de la secreción gástrica en perro y en humanos

A. Lanas, J. Alcalde *, M. Montoro, F. Gomollon, J. Morandeira *, J. Bueno ** y R. Sainz ***

Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Clínico Universitario
50080 Zaragoza (España)

(Recibido el 18 de diciembre de 1984)

A. LANAS, J. ALCALDE, M. MONTORO, F. GOMOLLON, J. MORANDEIRA, J. BUENO and R. SAINZ. *Role of Gastrin in Duodenal Inhibition of Gastric Secretion in Dogs and Humans*. Rev. esp. Fisiol., 41, 335-340. 1985.

Gastrin serum levels after acidification of the second portion of the duodenum were studied, in dogs and humans, while simultaneously measuring secretin levels and gastric acid secretion. After duodenal acidification in dogs, a 50 % inhibition of gastric acid secretion with parallel 100 % increases in the serum secretin levels was noted whereas gastrin serum levels did not change (after duodenal acidification). In humans, a 25 % inhibition of gastric acid secretion with parallel 50 % (not significative) increases in the secretin serum levels was noted. In the entire group gastrin levels did not change, but in 35.2 % of the subjects a little increment without statistical significance was noted. It is concluded that the inhibition mechanism of gastric acid secretion after duodenal acidification is more important in dog than in man, and that, probably, gastrin does not play an important role in this mechanism.

Key words: Duodenum, Gastric acid secretion, Gastrin, Secretin.

Se considera que la inhibición de la secreción gástrica (SG) observada tras la acidificación duodenal (AD) se ejerce a través de la liberación de factores humorales (bulbogastona, secretina, somatostatina) (1, 8), así como a través de la acción del sistema colinérgico (10, 18) y adrenérgico (13). El mecanismo íntimo

por el cual estos factores nerviosos o humorales inhiben la SG no se conoce bien. Se ha postulado un efecto directo sobre la célula parietal (4, 8, 9) reduciendo adicionalmente los niveles plasmáticos de gastrina (3, 11, 14) e interfiriendo la acción estimulante de la gastrina sobre las glándulas oxínticas (2). Sin embargo, posteriormente se han publicado algunos trabajos experimentales en perros, revisando el papel de la gastrina en los mecanismos de inhibición duodenal de la secreción gástrica, al haberse detectado incrementos paradójicos tras la acidificación duodenal (16, 19, 20).

* Sección de Cirugía Experimental (Cátedra de Patología Quirúrgica «A»).

** Cátedra de Patología Médica «B».

*** A quien debe dirigirse la correspondencia.

Dado que todavía hoy el papel de la gastrina en los mecanismos de inhibición duodenal de la SG no está definitivamente aclarado, nos ha parecido oportuno investigar los niveles de gastrina tras AD evaluando adicionalmente las fluctuaciones de la SG y la secretina.

Material y Métodos

Experimentos en perros. En 8 perros bastardos (4 machos y 4 hembras) con edades comprendidas entre 1 y 5 años se practican, mediante dos segmentos de íleon de 10-12 cm, una fístula gástrica y otra a nivel duodenal según técnica ya descrita (17, 18). Veintiún días después de la intervención y tras 24 horas de ayuno (permitiéndose agua), se realiza el siguiente experimento: 1) Con el animal en decúbito lateral izquierdo, se canaliza una vena periférica por la que se perfunde suero fisiológico a 0,8 ml/min. Se introducen dos sondas de Foley con extremos multiperforados por la fístula gástrica y duodenal. 2) Durante todo el experimento se extrae manualmente la secreción gástrica mediante aspirado continuo y se recoge en períodos de 15 min. 3) Tras un período basal de 30 min, se estimula la SG con pentagastrina (ICI) por perfusión endovenosa a 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ y se mantiene hasta el final del experimento. 4) Cuarenta y cinco minutos después del inicio de la estimulación de la SG se perfunde por la sonda duodenal HCl 0,1 N (2 ml/min) durante una hora. El ácido se tiñe con azul de metileno (0,4 ml) para detectar el reflujo. Un reflujo superior al 5 % supone la eliminación del experimento. La detección del reflujo se realiza semicuantitativamente comparando el reflujo obtenido con una gama patrón de diferentes volúmenes de jugo gástrico teñidos con el 5 % de azul de metileno instilado. 5) Tras la AD se recoge la SG durante otros 30 min. La acidez se expresa en mEq/15 min. 6) Por

vena periférica, diferente a la de perfusión de pentagastrina, se extrae sangre para cuantificación plasmática de gastrina y secretina por RIA a los tiempos — 60, 0, 10, 20, 30, 60 y 90 min del inicio de la AD. El plasma se congela a -20°C y se emplean kits comerciales CIS (gastrina, sensibilidad 10 pg/ml) y Daichii (secretina, sensibilidad 25 pg/ml).

Experimentos en humanos. En 17 personas sanas (15 varones y 2 hembras, con una edad media de 47 años) se practica doble sondaje gástrico (tubo de polietileno de 4 mm \varnothing) y duodenal (tubo lastrado de 3 mm \varnothing) de manera que los extremos multiperforados de ambas sondas descansen sobre el cuerpo gástrico y segunda porción duodenal respectivamente mediante control radiológico. Posteriormente se realiza: 1) Estimulación de la secreción gástrica con pentagastrina (ICI) por perfusión endovenosa (0,6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) durante el experimento. 2) Recogida de la secreción gástrica mediante aspiración manual continua en períodos de 15 min. 3) Tras una hora de perfusión se instila en duodeno HCl 0,1 N (8 ml/min) durante 15 min. Durante ese tiempo y durante 30 min más se continúa recogiendo la secreción gástrica. 4) Extracción de sangre de vena periférica a los tiempos de — 60, 0, 5, 10, 15, 30 y 45 min a partir del inicio de la AD para determinación por RIA, como en el experimento animal de la gastrina y la secretina. 5) La detección del reflujo se realizó de igual forma que en el experimento animal.

Estudio estadístico. Se aplica inicialmente un test de Chi cuadrado para verificar si los datos se ajustan a una distribución normal. En los experimentos con animales se utiliza el test de la t. En humanos se realizan contrastes de hipótesis para medias y proporciones utilizando una tabla de distribución normal. Se consideran significativos valores para una $p < 0,05$.

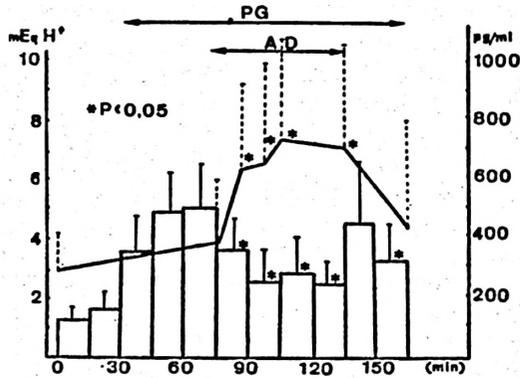


Fig. 1. Niveles de secretina (curva) y de secreción gástrica estimulada con pentagastrina (PG) (rectángulos) antes, durante y después de la acidificación duodenal (AD) en perro.

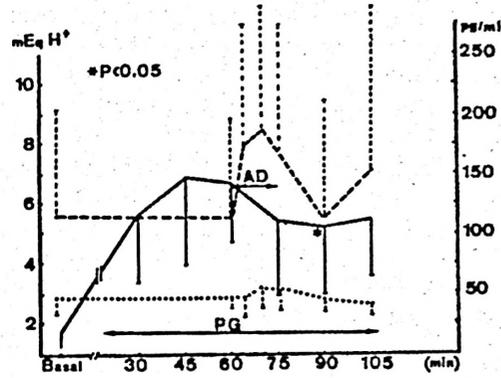


Fig. 3. Evolución comparada de los niveles de secretina (----), gastrina (.....) y secreción gástrica (—) estimulada con pentagastrina (PG) antes, durante y después de la acidificación duodenal (AD) en humanos.

Resultados

Experimentos en perros. La AD produce una inhibición significativa de la SG estimulada igual al 28,5, 48,9, 42,8 y 51 %, respecto a los valores previos, a los 15, 30, 45 y 60 min de acidificación (fig. 1). De manera paralela durante la AD se observa una significativa y evidente elevación de los niveles plasmáticos de secretina por encima del 100 % de los valores basales (fig. 1).

Los niveles de gastrinemia, por el contrario, no experimentan durante la AD ninguna modificación significativa. Las pequeñas fluctuaciones ascendentes observadas se encuentran dentro del rango de sensibilidad del método de RIA empleado (fig. 2).

Experimentos en humanos. La AD inhibe la SG en un 24 % a los 15 min; en un 27,5 % a los 30 min y en un 22 % a los 45 min de la AD (fig. 3). Los niveles de secretina plasmática experimentan un notable ascenso durante la AD,

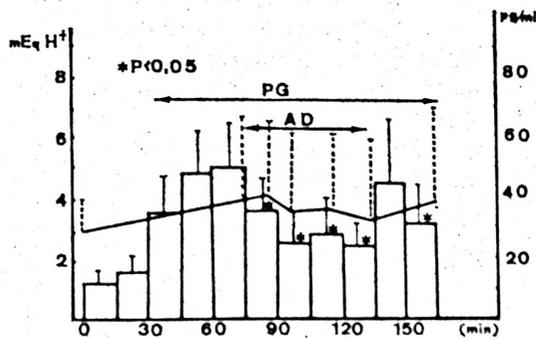


Fig. 2. Niveles de gastrina (curva) y de secreción gástrica estimulada con pentagastrina (PG) (rectángulos) antes, durante y después de la acidificación duodenal (AD) en perro.

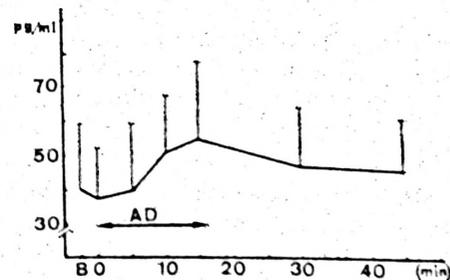


Fig. 4. Evolución de los niveles de gastrina en sujetos (39,5%) en los que el análisis individual evidenció un leve incremento de la gastrina sérica tras acidificación duodenal (AD).

que no llega, sin embargo, a alcanzar significación estadística (fig. 3).

Los niveles de gastrina, al igual que en perro, no experimentan ninguna variación respecto a los valores basales durante la AD (fig. 3). No obstante, al analizar individualmente los resultados se observan en el 35,2 % de los sujetos incrementos no significativos, aunque sí por encima de los valores de la sensibilidad del RIA (fig. 4).

Discusión

Los resultados obtenidos confirman observaciones previas que evidencian una inhibición de la SG paralela a un incremento de los niveles séricos de secretina tras la acidificación de la segunda porción duodenal (5, 6, 15). Igualmente, la existencia de mayores y significativos incrementos de secretina obtenidos durante la AD en perro que en el hombre, sugiere que esta hormona desempeña un papel predominante como enterogastrona en el perro (5, 6, 8, 15). Los resultados señalan que el mecanismo de inhibición de la SG, localizado en la segunda porción del duodeno, es más intensa en el perro que en el hombre. En el hombre parece ser más importante la primera porción duodenal (8) pero aquí no se ha investigado.

Los datos aquí aportados contrastan con los de otros autores (3, 11, 14) que muestran, en experimentos realizados en perro, un descenso de los niveles de gastrina durante la AD y sugieren que este mecanismo coadyuva en la inhibición de la SG obtenida. Los resultados de estos autores concuerdan con datos experimentales que muestran que la inyección exógena de enterogastronas (secretina, somatostatina) reduce los niveles de gastrinemia y de SG (7, 12), aunque se debe señalar que habitualmente en dichos experimentos se utilizan dosis farmacológicas (7, 8, 12).

Es posible que las diferencias en el método puedan explicar la obtención de datos contradictorios. Mientras en el presente trabajo se ha utilizado pentagastrina para estímulo de la SG, LEE *et al.* (14) y KONTUREK *et al.* (11) utilizaron una comida proteica que estimula la SG y la gastrina, y cabe la posibilidad de que en esas condiciones se observe una reducción de la gastrinemia. Sin embargo, NILSSON (16) tras estimular la SG y la gastrina con comida ficticia observó inhibición de la SG y aumento paradójico de los niveles de gastrina. Rechazó la posibilidad de reacciones cruzadas con la CCK, dadas las características del antisuero empleado, o con la bulbogastrona, ya que en condiciones basales no se elevaba la gastrinemia. Recientemente UVNAS *et al.* (19,20) han confirmado estos hallazgos al encontrar un incremento en los niveles de gastrina tras AD, tanto en la luz del bulbo duodenal (20) como en el plasma (19) y sugieren que el ácido ejerce un estímulo inespecífico en todas las células endocrinas de carácter abierto y que pequeñas modificaciones de la gastrinemia sean identificadas por las modernas técnicas de RIA, lo que estaría de acuerdo con nuestros experimentos en humanos en donde también se observan incrementos de gastrina no significativos en algunos resultados.

De cualquier manera, los datos aquí obtenidos apoyan la ausencia de una movilización significativa de la gastrinemia durante la AD, y sugieren que la inhibición de la SG obtenida se debe a un efecto directo gastrina-independiente de enterogastronas como la secretina sobre la célula parietal.

Resumen

Se investigan los niveles de gastrinemia tras acidificaciones de la segunda porción duodenal en perros y en humanos, evaluando adicionalmente las fluctuaciones sanguíneas de la secretina y la secreción gástrica. En perros se ob-

servan porcentajes de inhibición de la secreción gástrica tras acidificación duodenal próximos al 50 %, con incrementos paralelos de secretina en plasma, superiores al 100 %. Los niveles séricos de gastrina no se modifican. En hombres se observan porcentajes de inhibición de la secreción gástrica, tras acidificación, del 25 %, así como aumentos próximos al 50 % de la secretina. Globalmente, la gastrinemia no se modifica, no obstante se observa un leve incremento en el 35,2 % de los hombres. Se concluye que el mecanismo de inhibición de la secreción gástrica por acidificación de la segunda porción duodenal es más importante en el perro que en el hombre, así como que la gastrina no parece desempeñar un papel importante en dicho mecanismo.

Bibliografía

1. ANDERSSON, S., NILSSON, G. y UVNAS, B.: *Acta Physiol. Scand.*, 71, 368-378, 1967.
2. ANDERSSON, S.: *Acta Physiol. Scand.*, 49, 231-241, 1960.
3. BECKER, H., REEDER, D. y THOMPSON, J.: *Gastroenterology*, 64, A-12/695, 1973.
4. BLOOM, S., MORTIMER, C., THORNER, M., BESSER, G., HALL, R., GÓMEZ-PAN, A., ROY, V., RUSSELL, R., COY, D., KASTIN, A. y SCHALLY, A.: *Lancet*, 2, 1106-1109, 1974.
5. BLOOM, S. R. y WARD, A. S.: *Br. Med. J.*, 1, 126-127, 1975.
6. CHEY, W., KIM, M., LEE, K. y CHANG, T.: *Am. J. Physiol.*, 240, G239-G244, 1981.
7. HÄCKI, W., GREENBERG, G. y BLOOM, S.: In «Gut Hormones» (Bloom, S., ed.). Churchill Livingstone. Londres, 1978, pp. 182-192.
8. JOHNSON, L. y GROSSMAN, M. I.: *Gastroenterology*, 60, 120-144, 1971.
9. JOHNSON, L. y GROSSMAN, M. I.: *Am. J. Physiol.*, 217, 1401-1404, 1969.
10. KONTUREK, S. y JOHNSON, L.: *Gastroenterology*, 59, 471-478, 1971.
11. KONTUREK, S., RAYFORD, P. y THOMPSON, J.: *Am. J. Physiol.*, 233, E537-E543, 1977.
12. KONTUREK, S., TASLER, J., CIESZKOWSKI, M., COY, D. ANDREW, Ph. y SCHALLEY, V.: *Gastroenterology*, 70, 737-741, 1976.
13. LANAS, A., SÁINZ, R., ALCALDE, J. MORANDEIRA, J. MONTORO, M., BAJADOR, E. y BUENO, J.: *XII Inter. Congr. Gastroenterol. and V Europ. Gastrointest. Endosc. Congress.* Lisboa, 1984. Abs. 428.
14. LEE, K., TAI, H. y CHEY, W.: *Am. J. Physiol.*, 230, 784-789, 1976.
15. NAKAJIMA, S. y MAGEE, D.: *Am. J. Physiol.*, 218, 545-549, 1970.
16. NILSSON, G.: *Scand. J. Gastroenterol.*, 10, 273-277, 1975.
17. SÁINZ, R., BAJADOR, E., MONTORO, M., LANAS, A., UCAR, A. y MORANDEIRA, J.: *Rev. Esp. Enf. Ap. Dig.*, 64 (supl. 1), 66-67, 1983.
18. SÁINZ, R., SÁDABA, A., BAJADOR, E., LANAS, A., MONTORO, M. y MORANDEIRA, J.: *Rev. Esp. Enf. Ap. Dig.*, 65, 28-31, 1984.
19. UVNÄS, K., EFENDIC, S., JOHANSSON, C., SJÖDIN, L. y CRANVELL, P.: *Acta Physiol. Scand.*, 111, 397-408, 1981.
20. UVNÄS, K., EFENDIC, S., JOHANSSON, C., SJÖDIN, L. y CRANVELL, P.: *Acta Physiol. Scand.*, 110, 391-400, 1980.

