

Secreción biliar en el pollo: efectos de la secretina, colecistoquinina-pancreozimina y del extracto de mucosa duodenal

F. Lisbona *, R. Jiménez y A. Esteller **

Departamento de Fisiología Animal
Facultad de Farmacia
37080 Salamanca

(Recibido el 1 de julio de 1985)

F. LISBONA, R. JIMENEZ and A. ESTELLER. *Biliary Secretion in the Chicken: Effects of Secretin, Cholecystokinin-Pancreozymin and Acid Extracts from the Duodenal Mucosa*. Rev. esp. Fisiol., 42 (2), 199-204. 1986.

The effects of i.v. administration of secretin, CCK-PZ, acid extracts from the duodenal mucosa and the duodenal acidification of the intestine on bile secretion were studied in anaesthetized chickens. Secretin and acid extracts from the duodenal mucosa, which increase bile flow, caused comparable modifications in bile composition; infusion of HCl to the duodenum only induced slight modifications. CCK-PZ caused a pronounced cholecystokinetic effect and, to a lesser degree, it also showed choleric effects. The results suggest that in the hormonal regulation of bile secretion in the chicken CCK-PZ is more important than secretin and furthermore that the choleric activity of the latter must be carried out by other secretin-like peptides.

Key words: Bile, CCK-PZ, Chicken, Secretin.

Se han publicado numerosos artículos acerca de la secreción biliar en diversas especies de mamíferos (3, 9). Esto contrasta con la escasa información relativa a aves, tanto en lo que concierne a la secreción basal (5, 16, 18) como a la regulación hormonal de esta secreción (1, 5).

La secretina estimula la secreción biliar en todos los mamíferos estudiados (3, 9, 20, 22); sin embargo, los resultados publicados sobre las acciones de esta hormona en el pollo indican que carece

de efectos en las secreciones biliar y pancreática (5, 8, 14). Por otra parte, el papel colecistocinético de la CCK-PZ se ha confirmado en la mayoría de mamíferos pero no en aves (3, 9, 13).

La acidificación del duodeno, que es un potente inductor de la liberación de CCK-PZ, secretina y otros péptidos *secretin-like* (4, 6, 10), aumenta ligeramente la secreción pancreática en el pollo (5, 14), pero carece de efectos en la secreción biliar (5).

Estudios previos han demostrado que el extracto de mucosa intestinal estimula la secreción pancreática en aves y mamíferos (2, 8, 14); sin embargo, se desconocen los posibles efectos de esta fuen-

* Departamento de Fisiología Animal. Facultad de Farmacia. Granada.

** A quien debe dirigirse la correspondencia.

te natural de hormonas en la secreción biliar de aves.

Material y Métodos

Se han utilizado 30 pollos Broiler de 2 a 2,5 kg sometidos a un ayuno de 24 h antes de los experimentos. Tras sedación con benzodiazepán (40 mg/kg, i.m.) y anestesia con etil uretano (1 mg/kg, i.v.), se cateterizó la vena yugular izquierda. Después de laparotomía lateral derecha se ligó el píloro y se implantó una cánula en duodeno proximal para reingreso de bilis, manteniendo intacta la circulación enterohepática de sales biliares (SB). Se canularon los conductos hepatoentérico y vesicular, aunque este último se ligó en los experimentos de secretina y de perfusión de CIH con objeto de evitar un posible enmascaramiento de la coleresis. Los detalles del procedimiento quirúrgico y de recogida y conservación de las muestras de bilis han sido previamente publicados (15).

Para las perfusiones endovenosas de secretina (Calbiochem, A g), CCK-PZ (Calbiochem, B g) y extracto de mucosa duodenal, así como para la perfusión intraduodenal de CIH se utilizó una bomba de infusión Microperpex LKB.

Las sales biliares totales se determinaron por el método enzimático de TALALAY (21). El cloruro se analizó por volumetría potenciométrica y el bicarbonato y el pH se estimaron en una unidad analítica Radiometer MB 52, MK2. El flujo se registró en un polígrafo Physiograph E & M Co. El contraste entre las medias se realizó por el test de la t-Student.

Diseño experimental. Se realizaron tres tipos de experimentos, los cuales se iniciaron después de un período de reposo postquirúrgico de 30 min. Tras un período de control de 60 min, la secretina se administró por vía endovenosa, en inyección simple en dosis de 3 y 5 U/kg

o se perfundió durante 30 min a la dosis de 1,5 U/kg/min. La CCK-PZ se administró por igual vía y dosis que la secretina; la infusión fue de 1 U/kg/min durante 10 min.

En otro grupo de ensayos se perfundió en duodeno una solución de CIH 0,15 N (0,5 ml/min, 30 min) o de extracto ácido neutralizado de mucosa duodenal, por vía endovenosa (0,2 ml/min, 30 min).

Resultados

Experimentos de secretina. La secretina bovina, 3 y 5 U/kg, aumentó el flujo de bilis en el pollo anestesiado (fig. 1 A). El incremento máximo se observó en los

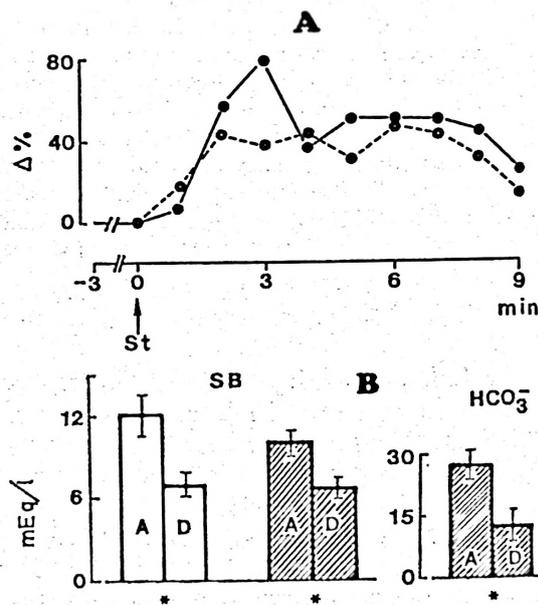


Fig. 1. Efecto de la inyección de secretina sobre la secreción biliar en pollo anestesiado. A: Incrementos porcentuales del flujo de bilis. (○---○): 3 U/kg, n=8. (●—●): 5 U/kg, n=12. B: Comparación de los valores medios (media ± E.E.M.) de las concentraciones de sales biliares (SB) y HCO₃⁻ de la bilis durante los periodos 9 min antes (A) y 9 min después (D) de la inyección. □: 3 U/kg, n=6. ▨: 5 U/kg, n=8. *: p < 0.001.

Tabla I. Efecto de la inyección de CCK-PZ sobre la concentración de SB y Cl⁻ en la bilis hepática y vesicular en pollo anestesiado.Valores medios \pm E.E.M., en el período entre 9 min antes y 9 min después de la inyección. n = número de datos. Concentraciones, en mEq/l.

	Dosis U/kg	n	Bilis hepática		Bilis vesicular	
			Antes	Después	Antes	Después
SB	3	4	11,8 \pm 2,6	15,0 \pm 3,7	34,8 \pm 6,3	37,8 \pm 5,4
	5	5	9,6 \pm 1,8	10,5 \pm 2,0	43,3 \pm 7,2	47,9 \pm 6,0
Cl ⁻	3	4	121,0 \pm 9,0	115,0 \pm 6,0	104,0 \pm 7,0	101,0 \pm 6,0
	5	5	119,0 \pm 5,0	118,0 \pm 4,0	88,0 \pm 8,0	84,0 \pm 7,0

primeros tres minutos (44 y 80 % para 3 y 5 U/kg, respectivamente), y 9 min después de la inyección los valores de flujo fueron similares a los basales. La concentración de SB disminuyó un 42 y un 33 % para 3 y 5 U/kg respectivamente (fig. 1 B), y la de Cl⁻ aumentó en ambos casos aunque no significativamente (9,5 y 9%); a 5 U/kg el pH y la concentración de bicarbonato disminuyeron (de 7,55 \pm 0,09 a 7,32 \pm 0,05 y de 27 \pm 5,1 a 11,3 \pm 5,3 mEq/l, respectivamente). En los animales a los que se infundió secretina durante 10 min, el aumento del flujo de bilis fue gradual y sostenido, volviendo a valores basales en los 15 min que siguen al final de la infusión. Las concentraciones de SB, cloruro y bicarbonato experimentaron modificaciones cualitativas y cuantitativas similares a las descritas anteriormente.

Experimentos de CCK-PZ. La CCK-PZ (3 U/kg) indujo elevaciones del flujo de bilis por ambos conductos, hepatoentérico y vesicular, especialmente por este último (fig. 2). El efecto en ambos conductos fue cuantitativamente mayor, como en el caso de la secretina, para la dosis de 5 U/kg. Los cambios de composición de la bilis recogida por ambos conductos fueron insignificantes (tabla I). Cuando se perfundió CCK-PZ los resultados fueron similares a los descritos en los expe-

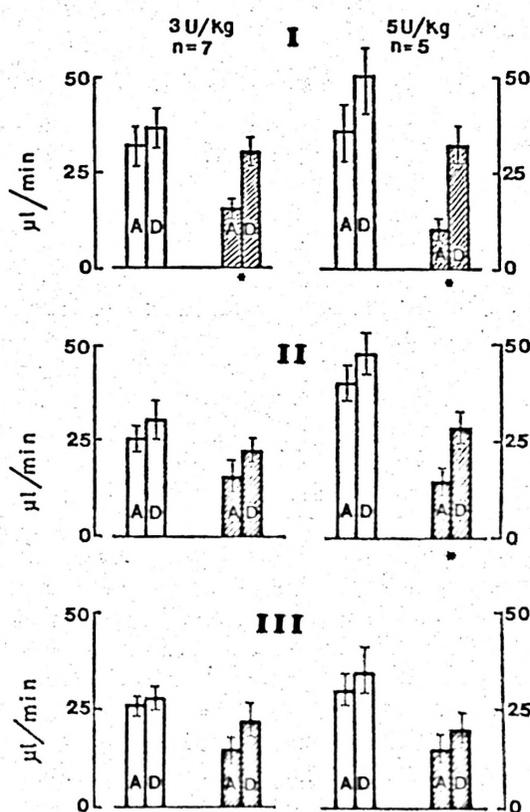


Fig. 2. Efecto de la inyección de CCK-PZ sobre el flujo de bilis hepática y vesicular en pollo anestesiado.

Comparación de los valores medios (media \pm E.E.M.) durante los periodos 3, 6 y 9 min antes (A) y después (D) de la inyección. I: 3A-3D, II: 6A-6D, III: 9A-9D. \square : Flujo hepático. ▨ : Flujo vesicular. *: p < 0.001.

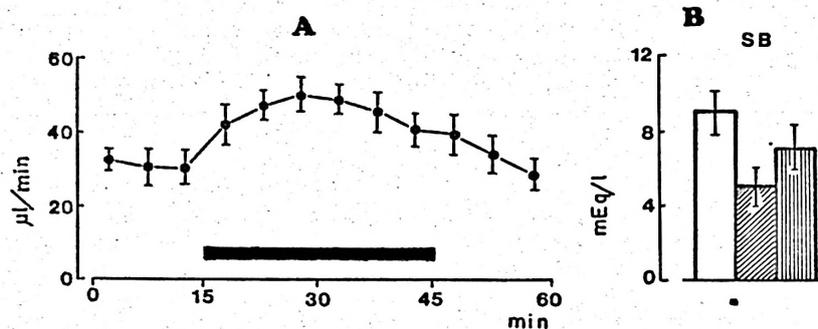


Fig. 3. Efecto de la infusión endovenosa de extracto de mucosa duodenal sobre la secreción biliar en pollo anestesiado.

A) Flujo de bilis (media \pm E.E.M.). B) Comparación de los valores medios (media \pm E.E.M.) de las concentraciones de sales biliares (SB) antes (□), durante (▨) y después (▩) de la infusión. ■ : Período de infusión, (n = 6). *: p < 0,001.

rimentos de inyección, siendo muy marcado el efecto colecistocinético, incluso cuando el flujo previo era bajo, y repetible después de un período de 30 min.

Experimentos de CIH y extracto de mucosa duodenal. La infusión intraduodenal de CIH originó ligeras fluctuaciones en el flujo de bilis; sin embargo, los cambios en la composición fueron en todo comparables a los observados en los experimentos de secretina. Tras infusión de extracto de mucosa duodenal el flujo de bilis experimentó un marcado y rápido aumento por el conducto hepático, pero no por el vesicular (fig. 3 A). La concentración de SB disminuyó significativamente cuando se compararon los valores observados en los períodos «9 min antes/durante la infusión» (fig. 3 B), y aunque la diferencia persistió una vez finalizada la infusión, no fue significativa. La concentración de cloruro aumentó, aunque no significativamente.

Discusión

Se ha puesto en duda el papel fisiológico de la secretina en la regulación de la secreción biliar y pancreática en el

pollo, ya que ni la administración de secretina exógena, ni la acidificación del duodeno permiten observar respuestas detectables (1, 5, 8, 14). Los resultados aquí expuestos parecen confirmar la escasa importancia de esta hormona en la regulación de la secreción biliar, puesto que si bien la administración de secretina indujo claros aumentos en el flujo de bilis, la respuesta fue breve y transitoria. En este sentido, aunque se discrepa de ANGELUCCI *et al.* (1) y CAPLE *et al.* (5), dado que la secretina estimula la secreción biliar en el pollo, se coincide con DOCKRAY (8) y KOKUBÉ y HAYAMA (14), quienes le atribuyen muy poca importancia reguladora en las aves. La contradicción que existe entre nuestros resultados y los de CAPLE *et al.* (5) podría ser más aparente que real. Estos autores no han observado modificaciones de la secreción biliar del pollo para dosis de secretina 7 veces superiores a la máxima utilizada en nuestros experimentos, debido sin duda a que el muestreo de bilis que emplean, cada 60 min, no permite detectar un efecto tan rápido y pasajero. Por el contrario, se está en desacuerdo con ANGELUCCI *et al.* (1), autores que encuentran reducciones o inhibiciones completas del flujo de bilis en pollos a los que

se administra secretina porcina. Estas diferencias se podrían atribuir al distinto origen de la secretina (20) o a una diferente sensibilidad de los animales a la hormona, puesto que no son de la misma raza.

Para afirmar que la secretina puede contribuir a regular la secreción biliar en el pollo se deberían cumplir, al menos, tres condiciones: 1) existencia de hormona en el tracto digestivo; 2) liberación de hormona endógena por estimulación de la mucosa intestinal por CIH, etc.; 3) incremento de la secreción biliar por administración de secretina exógena. POLAK *et al.* (19) han descrito la existencia de secretina inmunorreactiva en el intestino de pollo. Nuestros resultados parecen confirmar el segundo y tercer punto; el extracto de mucosa y la acidificación del duodeno inducen respuestas similares a las observadas por administración de secretina bovina, aunque el CIH se mostró menos eficaz.

Los efectos observados tras infusión de secretina y de extracto de mucosa fueron comparables. De este hecho no parece que se pueda deducir que el extracto contiene secretina; la liberación de la misma se conseguiría con la infusión de CIH y éste fue ineficaz, sino más bien que en el duodeno de pollo existe un principio activo que funcionalmente se comportaría como la secretina en mamíferos. Este principio podría ser el VIP, ya que los resultados sobre los efectos de la hormona son similares a los descritos para este péptido (3, 9, 17).

Las modificaciones que experimenta el flujo y la composición de la bilis en respuesta a la secretina, podrían explicarse por una débil estimulación de la fracción canalicular independiente de las sales biliares; un mecanismo de acción similar ha sido propuesto en la rata (20). Es probable que esta coleresis canalicular dificulte indirectamente, por efecto de lavado, el intercambio ductular de cloruro y bicarbonato (7), lo que explicaría los

cambios en la concentración de ambos electrolitos.

El efecto colecistocinético de la CCK-PZ descrito en todos los mamíferos estudiados también se manifiesta en el pollo; sin embargo, además del marcado aumento del flujo de bilis vesicular, se observó un incremento en el flujo de bilis hepática, especialmente en los experimentos de infusión, revelando una clara acción colerética de la hormona similar a la descrita en otras especies (13, 20). La coleresis por CCK-PZ podría deberse a una estimulación de la secreción de SB, ya que el breve período de latencia y el aumento en la concentración de SB parecen apoyar este mecanismo.

Todo lo expuesto indica que en la regulación fisiológica de la secreción biliar del pollo, la CCK-PZ juega un papel importante, principalmente por su acción colecistocinética, y en cambio, el papel colerético de la secretina, que es manifiesto en mamíferos, podrían desempeñarlo otras hormonas *secretin-like*, principalmente VIP, que no se liberaría por acidificación del contenido intestinal. Esto estaría de acuerdo con nuestros resultados relativos a la infusión de extracto de mucosa duodenal y de CIH, y con los observados por otros autores en la secreción biliar del pavo (11) y en las secreciones biliar y pancreática del pollo (5, 8, 14).

Resumen

Se estudian los efectos de la administración endovenosa de secretina, CCK-PZ y extracto de mucosa duodenal, y de la acidificación del duodeno en la secreción biliar del pollo anestesiado. La secretina y el extracto de mucosa, que aumentan el flujo de bilis, inducen modificaciones comparables en la composición de la bilis; sin embargo, la instilación de CIH en duodeno tan solo origina ligeras fluctuaciones. La CCK-PZ tiene un marcado efecto colecistocinético y, aunque en menor intensidad, también posee propiedades coleréticas. Los resultados sugieren que en la regulación hormonal

de la secreción biliar del pollo, la CCK-PZ es más importante que la secretina, y que la actividad colerética de ésta la realizarían otros péptidos *secretin-like*.

Bibliografía

1. Angelucci, L., Baldieri, M. y Linari, G.: *Eur. J. Pharmacol.*, **11**, 217-232, 1970.
2. Bayliss, W. M. y Starling, E. H.: *J. Physiol.*, **29**, 174-180, 1903.
3. Bloom, S. R.: *Adv. Clin. Chim.*, **21**, 177-243, 1980.
4. Boden, G., Wilson, R. M., Essa-Kommar, N. y Owen, O. E.: *Gut*, **19**, 277-283, 1980.
5. Caple, I. W., Halpin, C. G. y Heath, T.: *Comp. Biochem. Physiol.*, **61A**, 653-659, 1978.
6. Chen, Y. F., Chey, W. Y., Chang, T. y Lee, K. Y.: *Am. J. Physiol.*, **249**, G29-G33, 1985.
7. Chenderovitch, J.: *Am. J. Physiol.*, **223**, 695-706, 1972.
8. Dockray, G. J.: *J. Physiol.*, **244**, 625-637, 1975.
9. Glass, G. B. J.: En «Gastrointestinal Hormones». Raven Press. Nueva York, 1980.
10. Hanssen, L. E.: *Scand. J. Gastroenterol.*, **15**, 465-469, 1980.
11. Himes, J. A.: *Cornell Vet.*, **66**, 551-565, 1976.
12. Jones, R. S., Geist, R. E. y Hall, A. D.: *Gastroenterology*, **60**, 64-68, 1971.
13. Kirchmayer, S., Tarnawski, A., Drozd, H. y Cichecka, K.: *Gut*, **13**, 709-712, 1972.
14. Kokue, E. y Hayama, T.: *Jap. J. Physiol.*, **26**, 1-8, 1976.
15. Lisbona, F., Hidalgo, F., Esteller, A. y López, M. A.: *Ars Pharmaceutica*, **21**, 279-289, 1980.
16. Lisbona, F., Jiménez, R., Esteller, A. y López, M. A.: *Comp. Biochem. Physiol.*, **69A**, 341-344, 1981.
17. Magnusson, I. y Thulin, L.: *Acta Physiol. Scand.*, **106**, 293-297, 1979.
18. Niess, E.: *J. Physiol. Nut.*, **45**, 29-45, 1981.
19. Polak, J. M., Pearse, A. C. E., Adams, C. y Garand, J. C.: *Experientia*, **30**, 564-567, 1977.
20. Romanski, K. W. y Bochenex, W. J.: *Gut*, **24**, 803-806, 1983.
21. Talalay, P.: *Meth. Biochem. Anal.*, **8**, 119-143, 1960.
22. Yamatani, K., Sato, N., Takahashi, K., Hara, M. y Sasaki, H.: *Endocrinology*, **116**, 1694-1698, 1985.