Laboratorio de Fisiología Humana. — Facultad de Medicina
Universidad de Madrid
(Prof. J. M.ª de Corral)

Acción inhibidora de la enterogastrona sobre la secreción gástrica

por

José M.ª de Corral-Saleta*

(Recibido para publicar el 30 de julio de 1958)

Hace mucho tiempo que se sabe que cuando se pone grasa neutra o azúcar en contacto con la mucosa del duodeno o de la parte primera del yeyuno se origina una disminución de la secreción y de la motilidad del estómago. Dominado el pensamiento fisiológico en la época en que se hizo este descubrimiento, por la idea de los reflejos nerviosos, a uno de éstos se atribuyó el hecho; la grasa excitaría receptores de la mucosa y desencadenaría así un reflejo inhibitor.

Pronto se cambió de opinión y se pensó que la grasa obraría haciendo que la mucosa intestinal formase una hormona inhibidora — es decir una *chalone* en la terminología de SCHAFER — que por vía sanguínea iría a obrar sobre el estómago.

FENG, HOU Y LIM (1929) vieron que la ingestión de grasa inhibe en el perro la secreción y motilidad de una bolsa gástrica autotransplantada, y privada por tanto de modo completo de su inervación; no es posible pues pensar en que el fenómeno se deba a ningún reflejo nervioso. Más tarde (1930-1934) LIM y sus colaboradores (KOSAKA, LIM, LING y LIU, 12, 13, 14) obtienen extractos de mucosa intestinal del intestino delgado o colon, no tóxicos, que inyectados intravenosamente a un perro con estómago de HEIDENHAIN producen como la ingestión de grasa una disminución de la

(*) Este trabajo ha sido realizado con la ayuda de una beca de la Fundación Marqués de Urquijo. Dos notas previas acerca del mismo fueron publicadas en Soc. esp. de Ciencias Fisiológicas, 1.ª Reunión Nacional, Madrid 1953 y 2.ª Reunión Nacional, Barcelona 1955.

secreción y motilidad del estómago. Los extractos no contenían vasodilatadores, ni secretina ni colecistoquinina. Extractos de otros órganos — incluida mucosa gástrica — no hacen efecto o sólo mucho menor que los de la mucosa intestinal.

LIM y LIU (15) supusieron que en el extracto hay una hormona inhibidora a la que llamaron *enterogastrona* (entero/n gastr/on, chal/ona).

IVY y sus colaboradores (4) han obtenido posteriormente extractos de mucosa intestinal mucho más poderosos que los de LIM.

Según éste y algunos otros autores la acción inhibidora de los extractos sobre la secreción y motilidad gástricas sería producida por la presencia en ellos de una sola hormona: la enterogastrona.

Más tarde IVY y otros (5) pensaron que en los extractos existirían dos hormonas distintas que actuarían una sobre la secreción y la otra sobre la motilidad.

Trabajos posteriores demuestran que en los extractos sólo existe una hormona, la enterogastrona, que únicamente actúa sobre la secreción. Los efectos sobre la motilidad de los extractos primeros eran originados por impurezas, no por sustancias específicas. Los productos obtenidos con las técnicas modernas que someten la sustancia a una nueva purificación, precipitándola con ácido pícrico — tales son los obtenidos y utilizados por nosotros — no inhibe en absoluto la motilidad o sólo lo hacen en grado ligero. El que una enterogastrona obre marcadamente sobre la motilidad, sería prueba de que no es suficientemente pura.

Por otra parte los extractos primitivos sólo inhiben la motilidad del estómago provisto de vagos. En cambio la inhibición que en la motilidad gástrica produce la presencia de grasa o azúcar en el duodeno en concentración suficientemente elevada, se observa también en el estómago de HEIDENHAIN, es decir, en un estómago sin nervios.

La enterogastrona que según se supone, es formada por la mucosa intestinal por la acción de la grasa o el azúcar — enterogastrona endógena se la ha llamado — tendría, pues, efectos sobre la motilidad gástrica distintos de los que producen las impurezas de los extractos. Es posible que en el porvenir se logre extraer de la mucosa la verdadera hormona inhibidora de la motilidad, pero el hecho es que hasta hoy su acción no ha conseguido demostrarse en ningún extracto. Y desde luego es casi seguro que esta hormona sea distinta de la verdadera enterogastrona que es la que inhibe.

Otra acción que se ha atribuido a la enterogastrona es la de impedir el que se desarrollen úlceras pépticas en los perros operados con el método de MANN-WILLIAMS, que se utiliza con el fin de obtenerlas experimentalmente. También las evitaría en las ratas operadas con el método de FELS en que se producen de manera constante, si no se da enterogastrona. Así mismo obraría como profiláctico — ello es más dudoso — de la formación de úlceras pépticas en el hombre. (7 y 11).

Este papel «anti-úlceras» que se atribuye por muchos a la enterogastrona no se debería a la acción inhibidora que posee sobre la secreción gástrica, sino a un mecanismo diferente, debido también a la enterogastrona, la estimulación del proceso curativo.

Otros autores, en cambio, opinan que el poder anti-úlceras de los extractos de mucosa intestinal se debería a otra hormona distinta de la enterogastrona, a la que denominan *antelona* (19, 20 y 21).

Hay divergencia entre los autores a cerca de la acción que la enterogastrona ejerce sobre la secreción gástrica. Para unos autores, esta hormona obra disminuyendo el volumen de jugo segregado, su acidez total y su contenido en ClH libre. Otros

autores no hallan más que disminución de volumen ; ni la acidez total, ni el ClH variarían. Y aún hay alguno que habla sólo de disminución de acidez. En cambio, reina unanimidad en admitir que la enterogastrona no altera el Cl total del jugo gástrico.

La enterogastrona obra también sobre la secreción de pepsina a la que inhibiría. Esta acción la ejerce sin embargo por intermedio del sistema nervioso ; esta hormona, efectivamente, no actúa de esa forma en el estómago desprovisto de nervios.

La acción sobre las células parietales es, en cambio, directa : ya hemos dicho que en los experimentos *princeps* de LÍM (12) la acción de los extractos de mucosa se demostró en perros con estómago de Heidenhain, que es un estómago privado de su inervación vagal.

En este trabajo nosotros hemos querido contribuir al estudio de los efectos de la enterogastrona sobre la secreción de las células parietales de la mucosa gástrica del perro y del gato.

OBTENCIÓN DE LA ENTEROGASTRONA

La enterogastrona no se ha logrado aislar aún y sólo se han obtenido extractos de mucosa intestinal de alto «poder enterogastrónico». Es a estos concentrados a los que se denominan hoy para abreviar, enterogastrona.

Estos concentrados, como es natural, dado lo engorroso y difícil de su preparación y su dudoso valor clínico, no se hallan en el mercado.

Hemos tenido, pues, que empezar por preparar nosotros la enterogastrona.

Como materia prima hemos utilizado los dos primeros metros del intestino delgado del cerdo. Los cerdos que hemos empleado — en número de 150 — fueron sacrificados en el matadero menos de 30 minutos antes de empezar a tratar los intestinos para obtener la enterogastrona. El método que utilizamos ha sido el dado por GREENGARD (5 bis). Con él logramos obtener un producto incoloro y perfectamente soluble en agua que es al que denominamos enterogastrona.

Este preparado carece de acción inhibitoria sobre la motilidad gástrica. Si no se le purifica precipitándole con ácido pícrico produce, en cambio, inhibición, lo que se atribuye, como dije a la presencia de alguna substancia no específica.

Aun conservando en nevera el preparado en polvo, pierde su actividad, según nosotros hemos visto, al cabo de seis meses,

y al año se inactiva el producto. Cuando lo hemos conservado en polvo en ampollas cerradas al vacío, en nevera, a la temperatura de 2° C no ha perdido en 2 años nada de su valor, o si acaso muy poco. OBRINK cree que no dura más de un año el polvo; probablemente no lo conservó en las condiciones nuestras.

En solución, la enterogastrona pierde rápidamente su acción. La preparación de aquélla debe hacerse casi en el momento de usarla.

IVY y colaboradores (6) dicen que se mantiene 10 días después de enfrascar la solución en frascos estériles con caperuza de caucho. La solución ha de hacerse en agua estéril hirviendo (50 mg. por c.c.). Nosotros preparamos la solución en ClNa al 9 por 100.

El preparado obtenido por nosotros es muy activo. La enterogastrona preparada por IVY, que es la más potente, cuando se inyecta intravenosamente a dosis de 25 mg. produce una depresión de la secreción inducida por inyección continua de histamina del 50 %. La preparada por nosotros tiene como veremos en las mismas condiciones, una actividad tal que disminuye esa secreción al 45 %, como término medio de nuestros experimentos.

La enterogastrona, que hemos obtenido no es tóxica y está exenta de pirógenos.

Esto tiene importancia, puesto que las náuseas, vómitos, hipotensión y fiebre, que se producen como fenómenos accesorios al inyectar extractos de mucosa no suficientemente purificada, son capaces de inhibir la secreción ácida, aun la de la bolsa de estómago transplantada.

Los pirógenos, aun en dosis subpiretógenas, pueden inhibir la motilidad gástrica y hasta la misma secreción. Parece, sin embargo, que los pirógenos bacterianos no inhiben la secreción a dosis subpiretógenas. De todos modos hemos examinado la temperatura de nuestros animales mientras ensayábamos la enterogastrona, sin que hayamos observado nunca anormalidad alguna.

ACCIÓN DE LA ENTEROGASTRONA SOBRE LA SECRECIÓN GÁSTRICA DEL PERRO

Nosotros hemos estudiado la acción de la enterogastrona sobre la secreción gástrica que induce la histamina cuando se inyecta ésta de modo continuo.

Los autores que han estudiado esta cuestión en el perro utilizan animales con estómago de Heidenhain. Carece este

estómago de inervación vagal, pero como la acción de la histamina se ejerce directamente sobre las células principales, ello no significaría gran inconveniente. Sin embargo, nosotros hemos creído preferible emplear perros con estómago pequeño de Pavlov, que posee su inervación completa, con objeto de ver si realmente el sistema nervioso no ejerce aquí ninguna acción. Aunque la preparación de un estómago de Pavlov es mucho más difícil que la de uno de Heidenhain, merece creemos la pena el mayor esfuerzo realizado.

Mientras me adiestraba en la técnica de preparación del estómago de Pavlov — cuyo aprendizaje he de agradecer al doctor RECARTE —, ensayé los efectos de la enterogastrona en perros con fístula gástrica permanente.

Estos animales tienen el grave inconveniente de que su saliva impurifica el jugo gástrico; y también éste puede alterarse al mezclarse con contenido intestinal, si hay un reflujo duodenal. La impurificación con saliva puede evitarse haciendo una esofagotomía permanente — que nosotros no hicimos por razones extrínsecas al problema —, pero no así el reflujo duodenal.

A pesar de todo, se ha dado el hecho curioso de que los resultados obtenidos por nosotros con la enterogastrona en perros con fístula gástrica son perfectamente superponibles con los que luego hallamos en los perros con estómago de PAVLOV. Creo, pues, útil aportar también aquí los datos obtenidos con aquellos perros.

Producíamos una secreción continua de jugo gástrico en el perro mediante la inyección subcutánea reiterada de histamina (diclorhidrato de histamina). Inyectamos 0,1 mg. cada 10 minutos durante toda la duración del experimento. Recogíamos el jugo gástrico en períodos de diez minutos y analizábamos cantidad, acidez total (con fenolftaleína) y ClH libre (con dimetilaminobenzaldehído). Determinaciones de pH, que aquí no consideramos, nos dieron valores iguales a los del ClH libre. En algunos perros determinamos Cl total (método de VOLHARD).

Tanto en los perros de fístula como en los de estómago pequeño, logramos, con la inyección repetida de histamina, una secreción constante en cantidad, acidez y Cl total, como reveló el análisis de jugo cada diez minutos. La regulación tarda en hacerse más de los 50 a 60 minutos de que hablan otros autores. En algún perro, sin saber por qué causa, no se consiguió secreción constante.

Regularizada la secreción se inyectaba intravenosamente la enterogastrona; y se recogía y analizaba el jugo segregado en los 60 minutos siguientes.

En las tablas I, II y III exponemos los resultados obtenidos. Aunque algunas veces, por abreviar, damos resultados de períodos más largos, han sido éstos calculados siempre con datos de períodos de 10 minutos.

Según vemos (tablas I y II), la enterogastrona disminuye el volumen de jugo producido, pero no varía la acidez actual, ni el CIH libre, ni el cloro total de ese jugo.

La tabla III expone los resultados de la inyección de un preparado de enterogastrona, que meses antes producía disminución del jugo segregado. En estos experimentos no hace efecto, lo que prueba su inactivación por el tiempo, y a la vez nos sirve como de control de nuestros experimentos.

LINDE y sus colaboradores (16), estudiando la acción de la enterogastrona sobre la secreción gástrica inducida por la histamina en perros con estómago de Heidenhain, hallan una disminución no sólo del volumen, sino también de las que ellos llaman acidez primaria y secundaria.

Acidez secundaria es la que nosotros determinamos *directamente* en el jugo gástrico bajo el nombre de acidez libre: cantidad de CIH libre en la unidad de volumen. Acidez primaria es la concentración en CIH que se *supone* posee el jugo gástrico, *statu nascendi*, en el momento de segregarse.

Esta acidez primaria, que para PAVLOV, como es sabido, disminuiría — por el procedimiento que sea y que sigue hoy discutiéndose vivamente — luego de vertido el jugo en el estómago, originándose la acidez secundaria.

TÖRSTEN TEORELL (22) cree ahora haber demostrado que la acidez primaria varía con el volumen de jugo segregado. La acidez primaria la determina por métodos indirectos.

Si LINDE y sus colaboradores hallan, pues, que la enterogastrona disminuye la acidez secundaria, el hecho sería francamente contrario a nuestros experimentos, en los que vemos que la acidez no varía.

Sin embargo, la contradicción, a mi juicio, es sólo aparente, y creo poder explicarla de modo fácil sirviéndome precisamente de las mismas doctrinas de la escuela de TEORELL, a la que pertenecen LINDE y sus colaboradores.

Sostiene TEORELL que la «acidez secundaria» es función del volumen de la secreción. Hasta cierto límite de éste crece la acidez secundaria a medida que el volumen es más grande; pasado ese límite, la acidez permanece prácticamente invariable al aumentar la cantidad de jugo segregada. En los experimentos de TEORELL calculo yo que a ese límite se llega cuando sus perros segregan 4,5 c.c. en 10 minutos.

Toda variación del volumen segregado, que se mantenga

TABLA I

Acción de la enterogastrona sobre la secreción del jugo gástrico, inducido por histamina, en perros con fístula de estómago, en los que se había ya estabilizado la secreción

Experiencia N.º	Duración de la recogida del jugo (1) m	Vol. tot. del jugo cc	Vol. en 10 m cc	Dims. del vol. segr. %	Cl H lbrc (2) gr. por 1'00	Ac. tot (2) gr. por 1000	Cloro total (3) gr. por 1000
I Perro n.º 1	80 - 90		5,0				
	90 - 110	10,3	5,1				
	110 - 190	37,0	4,6				
	25 mg. de enter ^a 80 m	13	1,6	65			
II Perro n.º 2	90 - 100		11,5				
	100 - 120	22,3	11,1				
	120 - 180	65,3	10,9				
	Enter ^a (25) 60 m	23,0	3,8	65			
III Perro n.º 5	110 - 120		10,0		4,8	5,0	
	120 - 140	20,1	10,0		3,1	3,8	
	140 - 200	60	10,0				
	Enter ^a (25) 60 m	30,1	5,0	50	3	3,7	
IV Perro n.º 2	90 - 110	52,4	26,2		3,9	4,1	
	110 - 170	160,2	26,7		4,8	5,1	
	Enter ^a (25) 60 m	110,0	18,3	31	5,0	5,3	
V Perro n.º 5	110 - 130	68,2	34,1		5,4	5,6	
	130 - 190	170,2	28,4		5,5	5,8	
	Enter ^a (25) 60 m	140,0	23,3	18	5,7	6,0	
VII Perro n.º 5	70 - 80		14,8		5,4	5,5	
	80 - 100	30,0	15,0		5,5	5,6	
	100 - 160	85,0	14,2		5,5	5,8	
	Enter ^a (25) 60 m	45,2	7,5	46	5,6	5,9	
VIII Perro n.º 2	70 - 80		19,6		5,0	5,3	
	80 - 100	40,1	20,0		5,4	5,6	
	100 - 160	120,0	20,0		5,6	5,8	
	Enter ^a (25) 60 m	54,3	9,0	55	5,6	5,9	
XI Perro n.º 9	150 - 170	49,0	24,5		5,3	5,6	
	170 - 180	152,5	25,0		5,4	5,6	
	180 - 240		25,4		5,5	5,7	
	Enter ^a (25) 60 m	102,0	17,0	33	5,1	5,9	
XX Perro n.º 9	110 - 130	18,3	9,1		4,1	4,4	9,1
	130 - 190	53,0	8,8		4,3	4,8	9,7
	Enter ^a (100)						
	60 m	32,6	5,4	39	4,3	4,7	9,7

(1) El tiempo se contó a partir de la primera inyección de histamina.

(2) Expresado en ClH.

(3) Expresado en ClNa.

TABLA II

Acción de la enterogastrona sobre la secreción del jugo gástrico, inducido por la histamina, en perros con estómago pequeño de Pavlov en los que se había ya estabilizado la secreción

Experiencia N.º	Duración de la recogida del jugo (1) m	Vol. tot. del jugo cc.	Vol. en 10 m. cc.	Dismin. del vol. segreg. %	Cl H libre (2) gr. por 1000	Ac. tot. (2) gr. por 1000	Cloro total (3) gr. por 1000
X Perro n.º 8	100 - 120	6,2	3,1		4,7	5,0	
	120 - 180	19,0	3,2		4,7	5,0	
	Ent ^a (25) 60 m	10,5	1,8	45	4,6	4,8	
XII Perro n.º 10	130 - 160	21,0	7,0		4,8	5,8	9,4
	160 - 190	20,8	6,9		4,7	5,8	9,1
	Eent ^a (25) 60 m	32,0	5,4	24	5,3	5,8	7,2
XVII Perro n.º 10	110 - 120		9,0		5,2	5,7	9
	120 - 140	18,4	9,2		4,3	4,9	9,7
	140 - 200	55,2	9,2		4,5	5,3	10,0
	Ent ^a (25) 60 m	41,1	6,8	23	4,5	5,3	9,5
XXII Perro n.º 11	90 - 120	31,4	10,5		5,2	5,3	10,4
	120 - 130		10,5		5,2	5,3	9,9
	130 - 190	67,0	11,1		5,3	5,4	11,0
	Ent ^a (50 mg) 60 m	55,3	9,3	18	5,0	5,2	10,0

(1) El tiempo se contó a partir de la primera inyección de histamina.

(2) Expresado en ClH.

(3) Expresado en ClNa.

por encima de esa cifra, no ha de alterar la acidez secundaria.

Y no otra cosa es la que hallamos en nuestros experimentos: tras la administración de la enterogastrona, el volumen alcanzado es $> 4,5$ c.c./10 minutos; la acidez, por tanto, no debe variar, y efectivamente no varía.

En un solo experimento de aquellos de los que tenemos análisis de jugo, el X (tabla II), la cantidad segregada después de la inyección de enterogastrona es 1,8 c.c./10 minutos, cifra inferior al límite, y sin embargo tampoco aquí varía la acidez. Acaso sea esto explicable: los perros de TEORELL tienen estómago de Heidenhain y los nuestros de Pavlov; aquél es mayor que éste, acaso el valor del volumen límite sea inferior en nuestros perros al del de los perros de TEORELL.

En los experimentos de LINDE el volumen del jugo segregado por la acción de la histamina es más bajo que en los nuestros. La enterogastrona en esos experimentos, al inhibir la secreción, la hace descender a valores inferiores al límite, y

TABLA III

Acción de una enterogastrona vieja sobre la secreción del jugo gástrico, inducido por la histamina, en perros con estómago pequeño de Pavlov, en los que se había ya estabilizado la secreción

Experiencia N.º	Duración de la recogida del jugo (1) m	Vol. tot. del jugo cc.	Vol en 10 m cc.	Dismin. del vol. segr. %	Cl H libre (2) gr. por 1000	Ac. tot. (2) gr. por 1000	Cloro total (3) gr. por 1000
XIII Perro n.º 10	170 - 230	38,0	6,3		4,3	5,7	10,0
	230 - 290	45,5	7,6		4,3	5,7	10,0
	Entª (25) 60 m	45,6	7,6	0	4,8	6,0	9,8
XIV Perro n.º 10	270 - 280		3,5		5,6	6,1	10,9
	280 - 340	20,7	3,5		5,4	6,3	11,2
	Entª (25) 60 m	22,0	3,7	0	4,1	6,2	10,4
XVI Perro n.º 10	380 - 420	51,1	12,8		5,7	6,2	10,0
	420 - 480	70,2	11,7		5,6	6,2	11
	Entª (25) 60 m	73,9	12,3	0	5,4	6,1	9,8
XVIII Perro n.º 10	370 - 380		5,6		4,8	5,0	11
	420 - 480	34	5,7		4,9	5,2	11
	Entª (25) 60 m	36,2	6,0	0	4,4	4,8	13
XIX Perro n.º 11	40 - 60	75,5	12,7		4,7	5,0	11
	60 - 120	72,2	12,0		5,1	5,5	12
	120 - 180	78,0	13,0		5,2	5,5	12
	Entª (25) 60 m	80,5	13,4	0			

(1) . El tiempo se contó a partir de la primera inyección de histamina.

(2) Expresado en ClH.

(3) Expresado en ClNa.

como en esas condiciones la acidez secundaria disminuye con el volumen, de ahí el descenso de ésta que observa LINDE.

Baje o no la acidez del jugo gástrico según las condiciones del experimento, el hecho es que la enterogastrona disminuye el *gasto* de ClH. En unos casos esta disminución, como en nuestros experimentos, se debe a la disminución sólo de la cantidad y en otros, como en los de LINDE, a más de la cantidad, es la concentración de ClH lo que también disminuye.

La alteración primitiva que produce la enterogastrona consistiría — según creen demostrar LINDE y sus colaboradores — en una disminución del volumen del jugo segregado en la unidad de tiempo, no en un descenso de la concentración en ClH del jugo. La enterogastrona haría que se segregara menos cantidad de jugo, pero de un jugo con la misma concentración

de ClH que tenía antes de su intervención o si acaso mayor.

Las células parietales de la mucosa gástrica son las únicas que segregan el ClH del estómago, y según LINDE (1950) a su actividad se debería la casi totalidad de la secreción del líquido del jugo gástrico.

La acidez que hallamos en el jugo gástrico al cabo de poco tiempo de segregado se debe, como decíamos, a un proceso secundario que, según los diversos autores, consiste en una dilución por secreciones diluyentes — cosa que en el caso de la secreción por histamina es defendida por muy pocos — en una neutralización o en la alteración que se produce por difusión de iones.

Sin que esto quiera decir que la aceptamos, diremos dos palabras acerca de esta difusión, que realmente explica muchos de los hechos referentes a la secreción inducida por la histamina, y a su inhibición por la enterogastrona.

Admite TEORELL que la acidez primaria disminuye en su permanencia en el estómago gracias al siguiente proceso. Los iones H^+ del jugo segregado pasarían a la sangre por difusión y en su lugar serían reemplazados en el jugo por iones Na^+ procedentes de aquélla. Cuanto menor sea el volumen del jugo segregado, y siempre que éste sea inferior al límite de que hablábamos, la difusión de los iones se haría más fácilmente y tanto menor resultará la acidez secundaria del jugo.

La enterogastrona no variaría la acidez primaria del jugo, sino sólo la secundaria, y esto como simple consecuencia de la disminución que produce en el volumen de la secreción.

Las curvas que expresan la relación entre acidez primaria y volumen segregado y acidez secundaria y volumen no varían por la acción de la enterogastrona. Es sólo el volumen de la secreción lo que ésta inhibiría; éste es el fenómeno clave de la inhibición por la enterogastrona.

ACCIÓN DE LA ENTEROGASTRONA SOBRE LA SECRECIÓN GÁSTRICA DEL GATO

UEVNAS (23) creyó demostrar que la enterogastrona no ejerce en los gatos acción inhibidora sobre la secreción gástrica.

OEBRINK (18) y HOWAT y SCHOFIELD (9 y 10) hallan, en cambio, que la enterogastrona origina, a los 40-60 minutos de ser inyectada, y en muchos casos antes, una disminución de la secreción gástrica inducida por la histamina. La disminución del volumen iría acompañada de un descenso marcado de la acidez libre y total.

TABLA IV
Acción de la enterogastrona sobre la secreción gástrica del gato
por la histamina (1)

Exper. n.º	Animal	Tiempo (2) min.	Volumen cc.	ClH libre (3) gr por mil	Acidez total (3) gr por mil	Cloro total (4) gr por mil	
3	Gato de 2,7 Kg 50 mg (6)	A.					
		(5) 300-330	1,50	2,2	3,5	7,5	
		330-340	1,25				
		340-350	1,50	2,9	4,1	7,3	
		350-360	1,25	2,9	3,5	7,7	
		D.					
		350-360	1,25	3,0	4,2	7,4	
360-370	0,75						
370-380	1,00	1,8	2,6	9,2			
4	Gata de 2,3 Kg 70 mg (6)	A.					
		(5) 180-200	1,50				
		200-210	1,00				
		210-220	1,50	3,1	3,8	7,0	
		D.					
		220-230	2,00				
		230-240	3,50	3,4	4,9	6,7	
240-250	2,00	3,8	4,5	7,7			
250-260	3,00						
10	Gata de 2,3 Kg 50 mg (6)	A.					
		(5) 140-190	1,50	0	1,6	7,3	
		D.					
		190-200	1,50				
		200-210	1,00	0	1,9	7,6	
210-220	1,50	0	1,9	7,9			
220-230	0,75						
11	Gata de 1,3 Kg 75 mg (6)	A.					
		(5) 190-280	1,50	4,2	4,8	3,5	
		D.					
		280-290	2,50				
		290-300	1,50				
		300-310	1,25				
		310-320	1,00				
320-330	0,80	3,5	4,1	7,6			
330-350	0,50						
12	Gato de 2,5 Kg 100 mg (6)	A.					
		(5) 60-100	1,25	3,9	4,4	9,2	
		D.					
		100-100	2,00	4,7	5,1	10,0	
		110-160	2,10	3,9	4,3	7,3	
		160-170	1,20				
		170-180	0,80	3,1	3,7	8,2	
180-220	0,50	1,4	2,7	8,7			
220-250	0,50	0,3	1,1	8,3			
250-260	0,25						

(1) Los valores que figuran debajo de «A» se refieren a la secreción gástrica inducida por la histamina, una vez ya regularizada. Los de debajo «D» son los valores tras la inyección de enterogastrona.

(2) El tiempo se contó a partir de la inyección de histamina.

(3) Expresado en ClH.

(4) Expresado en ClNa.

(5) Los valores se refieren a la cantidad de jugo gástrico segregado en 10 minutos. En todo el tiempo que señalo no varió esa cantidad en los distintos periodos de 10 minutos.

(6) Cantidad de enterogastrona inyectada.

Dadas estas divergencias, hemos creído conveniente repetir estos experimentos, para ver si hay en esto una diferencia de especie entre el perro y el gato.

Utilizamos con este fin gatos con bolsa total de estómago. Como es sabido, en esta operación se liga el duodeno por debajo del píloro y se hace una fístula esofágica; luego se realiza una fístula gástrica introduciendo hasta cerca del cardias, a través de la pared anterior del antro pilórico, una sonda de goma fenestrada en toda su extensión. De este modo el jugo gástrico que se recoge por la sonda está libre de saliva y de líquido duodenal. A estos gatos les inyectábamos por vía venosa, de modo continuo, 40 γ /10 minutos de histamina. Conseguida una secreción gástrica constante, lo que de ordinario logramos 1-3 horas después de iniciar la inyección, administramos en estos casos la enterogastrona sin esperar a más. Empleamos 50-100 mg. disueltos en ClNa al 0,9 por 100 inmediatamente antes de la inyección, y hacíamos ésta en la vena de una sola vez. OEBRINK usaba 25 mg. en inyección única ó 6 mg./hora en inyección continua.

En la tabla IV reunimos los resultados de nuestros experimentos.

Vemos en ella que la enterogastrona origina una marcada disminución de la cantidad de jugo gástrico segregado. Esta disminución se presenta, por lo general, a los 40-60 minutos, pero a veces se produce antes.

En algunos gatos (núms. 4, 11 y 12) se observa inmediatamente de la introducción de la enterogastrona un aumento de la secreción que dura 10 minutos, y en algunos casos 20 minutos. Pasado este tiempo, la secreción disminuye, en éstos como en los demás gatos, por bajo de los valores iniciales. Acaso este aumento se deba a alguna pequeña impurificación de la enterogastrona con gastrina. Nosotros, como todos los autores excepto OEBRINK, no dializamos nuestro producto, y este autor dice que en estas condiciones podría contener algo de esa hormona estimuladora de la secreción gástrica.

La enterogastrona no sólo disminuye en nuestros gatos el volumen de la secreción, sino también la acidez total y el ClH libre; el descenso es muy señalado en los gatos 3 y 12. El cloro total apenas varía.

En los gatos 4 y 10 la acidez no desciende, pero es que las muestras analizadas no correspondían a momentos en que hubiera un descenso de volumen (gato 4) o era una mezcla de jugo en que no había descendido el volumen y de otro jugo en que ya lo había hecho. En el gato 10 se da además el caso inexplicable de que no había acidez libre y la total era muy baja.

Nuestras observaciones hablan, como vemos, en contra de la opinión de UEVNAS. La enterogastrona disminuye en el gato como en el perro la secreción gástrica. No hay, pues, con esto diferencias entre las dos especies de animales.

En cambio, hay diferencia manifiesta en lo referente a la cuantía de las acideces; en el perro, la enterogastrona no las altera, y en el gato, las disminuye. Yo creo, sin embargo, que la contradicción es aparente y del mismo tipo que la que existe entre el resultado de nuestras observaciones en el perro y las de LANDE y sus colaboradores a que antes hacía referencia.

El volumen de la secreción gástrica inducida por la histamina es en nuestros perros mucho mayor que la de nuestros gatos. Partiendo de menor cantidad de jugo, la enterogastrona, al disminuir el volumen, le hace pasar el límite a partir del cual la acidez disminuye apreciablemente con el volumen. Cosa que no sucede en el perro, en el que el volumen del jugo disminuido por la enterogastrona se sostiene por encima de dicho límite. No hay, pues, tampoco en esto probablemente diferencia alguna entre la secreción gástrica del perro y el gato.

Resumen

1. — Obtenemos enterogastrona de la mucosa intestinal del cerdo utilizando el método de Greengard; logramos obtener un producto tan activo sobre la secreción del estómago como el de Ivy que es el más potente que se conoce.

2. — Hemos estudiado los efectos de la enterogastrona sobre la secreción gástrica de perros con fistula gástrica o estómago pequeño de PAVLOV y en gatos con bolsa total de estómago. En todos nuestros experimentos se conserva por tanto la inervación vagal.

3. — Tanto en los perros como en los gatos observamos que la enterogastrona produce una disminución del volumen de jugo segregado por acción de la inyección de histamina.

4. — En los gatos se observa una disminución no sólo del volumen segregado, sino también de las acideces libre y total. En los perros no observamos variación de la composición ácida.

5. — Creemos, sin embargo, que esta diferente respuesta no se debe a la diferencia de especie sino que es posible explicarla con la teoría de THEORELL referente a la secreción gástrica.

Summary

Enterogastrone inhibiting action on gastric secretion

We obtain enterogastrone from the intestinal mucose of the pig utilizing Greengard's method; successfully obtaining a product as active on the secretion by the stomach as Ivy's, which is the most potent known.

We have studied the effect of enterogastrone on the gastric

secretion of dogs with gastric fistula or Pavlov's small stomach and on cats with total stomach pouch. Therefore on all the cases the vagal innervation is conserved.

Both on the dogs and on the cats we observed that entero-gastrone produces a decrease in the volume secreted by the action of the histamine injection.

On the cats, a decrease not only of the volume secreted is observed but also of the total and free acidities. On the dogs we did not observe any variation in the acid composition.

However we believe that this different response is not due to a difference in species, but that it is possible to explain it by Teorell's theory on gastric secretion.

Bibliografía

- (1) CORRAL SALETA : Actas de la I Reunión de la S.E.C.F. 1953.
- (2) CORRAL SALETA : Actas de la II Reunión de la S.E.C.F. 1955.
- (3) FENG, HOU y LIM : *Chinese J. Physiol.*, **3**, 371, 1929.
- (4) GRAY, BRADLEY e IVY : *Amer. J. Physiol.*, **118**, 463, 1937.
- (5) GRAY, WIECZOROWSKY e IVY : *Science*, **89**, 489, 1930.
- (5 bis) GREENGARD, ATKINSON, GROSSMAN e IVY : *Gastroent.*, **7**, 625, 1946.
- (6) GROSSMAN, GREENGARD, WOOLLEY e IVY : *Amer. J. Physiol.*, **141**, 281, 1944.
- (7) HANDS, GREENGARD, PRESTON, FAULEY e IVY : *Endoc.* **30**, 905, 1942.
- (8) HANSON, GROSSMAN e IVY : *Amer. J. Physiol.*, **153**, 242, 1948.
- (9) HOWAT y SCHOFIELD : *J. Physiol.*, **107**, 300, 1948.
- (10) HOWAT y SCHOFIELD : *J. Physiol.*, **123**, 1, 1954.
- (11) IVY : *Fed. Proc.*, **4**, 222, 1945.
- (12) KOSAKA y LIM : *Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y.* **22**, 890, 1930.
- (13) KOSAKA, LIM, LING y LIU : *Chinese J. Physiol.*, **6**, 107, 1932.
- (15) LIM y LIU : *Plügers Arch. ges. Physiol.*, **211**, 647, 1926.
- (16) LINDE, TEORELL, y OBRINK : *Acta Physiol. scand.*, **14**, 220, 1947.
- (17) LINDE : *Acta Physiol. scand.*, **21**, supp. 74, 1950.
- (18) ÖBRINK : *Acta Physiol. scand.*, **20**, 378, 1950.
- (19) SANDWEIS y FRIEDMAN : *Amer. J. Digest. Dis.*, **7**, 50, 1940.
- (20) SANDWEIS y FRIEDMAN : *Amer. J. Digest. Dis.*, **9**, 166, 1942.
- (21) SANDWEIS : *Gastroent.*, **9**, 965, 1943.
- (22) TEORELL : *J. Physiol.*, **97**, 308, 1940.
- (23) UVNAS : *Acta Physiol. scand.*, **15**, 1, 1948.