

Hormonas gastrointestinales

Ana Luisa Velasco Monroy*

Introducción

Un tema que adquirido grandísima importancia en nuestra época es el de hormonas gastrointestinales. En 1902 Bayliss y Starling dan origen al término “hormona” para describir al mensajero químico liberado por un órgano para actuar en otro órgano. Ya pasó el tiempo en que se creía que bastaban las hormonas que formaban la triada clásica –gastrina, secretina y colecistocinina– para aplicar todo el sistema endócrino gastrointestinal. Actualmente se considera al tracto gastrointestinal como el principal órgano endócrino del cuerpo humano. Este tema ha adquirido gran interés, sobre todo desde que se ha descubierto que las hormonas gastrointestinales también se encuentran en el sistema nervioso. Ahora las preguntas que se formulan son muchas y cada vez más interesantes.

El objetivo de este trabajo es hacer una revisión de este tema. Se presenta un enfoque básicamente fisiológico; se tratan los aspectos de acción tanto experimental como fisiológico; se plantean los mecanismos de acción conocidos, así como las hipótesis propuestas.

Gastrina

Historia

En 1905 Starling introduce el término “hormona” para designar a aquellas sustancias que actúan como mensajeros químicos y que comparten con el sistema nervioso la función de coordinación de las actividades del organismo, pudiendo controlar la actividad de los órganos distantes. En el mismo año, Edkins reportó que extractos de mucosa antral estimulaban la secre-

ción ácida gástrica cuando se administraban en forma intravenosa a gatos anestesiados y llamó al principio activo *gastrina*. El problema de los extractos es que estaban contaminados con histamina y durante muchos años se puso en duda la existencia de la nueva sustancia. En 1938 Komarov logró purificar los extractos, pero ahora el problema era que sus métodos no pudieron ser reproducidos con los mismos resultados por otros científicos, de tal manera que sus experimentos quedaron en el olvido. No fue sino hasta 1964 que se disipó toda controversia, Gregory y Tracy aislaron al fin la gastrina y en poco tiempo Kenner y colaboradores determinaron su estructura y la sintetizaron⁴.

Química

Los autores Walsh y Grossman han estudiado con detalle la estructura química de esta hormona encontrando tres formas moleculares de la misma, las cuales son biológicamente activas para el efecto primario de la gastrina: la estimulación de la secreción de ácido gástrico. Las tres formas son: la “gran gastrina” o G-34, la “pequeña gastrina” o G-17 y la “mini gastrina” o G-14, cada una contiene 34, 17 y 14 aminoácidos respectivamente. Cada una de estas formas tiene un tipo doble dependiendo de la presencia de azufre en el aminoácido tirosina (ej. G-17S) o ausencia del mismo (ej. G-17). Existen otras tres formas inmunorreactivas con estructura desconocida y con actividad biológica sin conocer. La más grande, llamada “gran gran gastrina”, se observa en las columnas de Sephadex G-50; su existencia ha sido puesta en duda recientemente a causa de la incapacidad para obtener esta forma de inmunorreacción por absorción de anticuerpos y ha sido sugerido que su aparente inmunoreactividad como gastrina puede representar sólo la inhibición de proteína específica en el sistema de radioinmunoensayo. Se ha encontrado otra forma grande, llamada Componente I, antes de G-34 en las columnas

* Gastroenterología grupo 42 Dr. Luis Guevara.

de Sephadex G-50. Una tercera forma, un fragmento de G-17, posiblemente el tridecapéptido amino-terminal, ha sido identificado en suero y extractos de tumor en pacientes con tumores productores de gastrina.⁵

El tetrapéptido carboxilo-terminal de la molécula de gastrina tiene todas las acciones biológicas de la molécula completa. Este es cerca de una sexta parte tan potente como la G-17 en una base molar. La pentagastrina es un pentapéptido sintético disponible comercialmente que es un amino tetrapéptido carboxilo-terminal de gastrina más beta-alanina y tiene una potencia semejante a la del amino pentapéptido carboxilo-terminal de la gastrina. Basado en rangos de infusión exógena la G-17 y la G-34 tienen una similar potencia ácido-estimuladora. Sin embargo, basados en concentraciones sanguíneas requeridas para dar una cierta fracción de respuesta máxima, G-17 es más potente que la G-14 o G-34; para producir el mismo rango de secreción ácida, aproximadamente es de 6 a 8 veces más grande el aumento en la concentración de G-34 que de G-17 fue requerida, indicando que la G-17 es mucho más potente que la G-34.⁵

Localización

Las células que contienen gastrina se denominan células G y se encuentran en las glándulas pilóricas del antro y en la porción proximal del duodeno. Estas células son más abundantes en la porción media de las glándulas pilóricas.⁴ Se han encontrado cantidades muy pequeñas de gastrina en el páncreas humano y algunos investigadores han identificado células que contienen gastrina (células delta). Sin embargo, los gastrinomas son generalmente de origen pancreático, ocasionalmente del duodeno y rara vez del antro.⁶

Metabolismo

La vida media de la G-17 y G-34 en la circulación es de aproximadamente 5 a 42 minutos respectivamente. La vida media de la G-14 es similar a la de la G-17. Davidson y colaboradores pensaban que el riñón era el órgano principal en el metabolismo de la gastri-

na, pero Strunz y colaboradores han demostrado mediante la medición de concentración de gastrina tanto arterial como venosa en riñón, intestino, cabeza y miembros, que la diferencia arterial y venosa no era de importancia.⁷ Por tanto, la obtención de G-17 circulante se lleva a cabo en varios sitios, posiblemente en todos los lechos capilares. El hígado juega un papel muy importante en el metabolismo de fragmentos de ocho o menos aminoácidos inactivándolos.

La ventaja biológica de tener varias formas activas de gastrina con diferentes grados de metabolismo aún no se ha esclarecido. Es posible que la G-17 participe en forma importante en el control de la secreción ácida en la primera hora después de comer (tiempo en que se encuentra en máxima concentración) y que la G-34 sea responsable de estimular la secreción ácida durante un tiempo más prolongado y de las acciones tróficas en el postprandio tardío.⁵

Mecanismo de acción

La acción de la gastrina sobre la secreción ácida ha sido un poco complicada de estudiar debido a que la mucosa fúndica contiene varios tipos de células, de las cuales cuando menos dos de ellas (parietales y principales) responden a la gastrina. Esta dificultad se ha vencido en forma parcial mediante el estudio de células dispersas "in vitro". El consumo de oxígeno de las células aisladas aumenta en respuesta a estimulantes como la pentagastrina, acetilcolina e histamina. Las mismas sustancias también inducen cambios en la estructura de la célula parietal. El primer paso incluye unir la hormona con receptores específicos en la membrana de la célula blanco.^{6, 8}

Mecanismos de liberación

1. Excitación vagal
2. Distensión gástrica
3. Estimulación por alimento
4. Estimulación química proveniente de la sangre,

1. La excitación vagal puede ser por vía colinérgica o por otra vía. Es interesante el

estudio de Mayer y colaboradores donde demostraron que durante la fase cefálica de la secreción gástrica mediada por el vago hay liberación de gastrina.

Por otro lado, Duval y colaboradores han propuesto un modelo según el cual la secreción de gastrina es regulada por la actividad de dos neuronas intramurales interdependientes: una colinérgica que inhibe la secreción de somatostatina y por lo tanto la estimulación de la secreción de gastrina; y una neurona no colinérgica que libera un estimulante directo de la secreción de gastrina, posiblemente la bombesina. (Figura 1).¹⁰

NEURONA COLINERGICA → SOMATOSTATINA → GASTRINA
 NEURONA NOCOLINERGICA → BOMBESINA →

2. Distensión gástrica. En el perro la distensión separada de antro y fondo causa liberación de gastrina. En el hombre la distensión del estómago estimula la secreción ácida, pero los niveles séricos de gastrina no se elevan.
3. Estimulación por alimento. Principalmente por aminoácidos sobre todo triptófano y fenilalanina, ambos son también potentes estimulantes de la secreción ácida.⁵

Recientemente la cromatografía ha hecho posible la determinación de las formas moleculares de la gastrina tanto para su extracción como para su concentración sérica. En ayuno, la relación G-34 a G-17 es aproximadamente 2:1; después de comer, la concentración de G-34 se duplica y para G-17 aumenta cuatro veces; así pues, la relación llega a ser de 1:1. La G-34 representa cerca del 5 por ciento de la concentración total de gastrina tanto en el ayuno como en el promedio postprandial.⁵

4. Estimulación química. El calcio estimula la liberación de gastrina administrado tanto en forma oral como intravenosa. La epinefrina también es estimulante cuando se administra por vía intravenosa, pero no cree que lo haga en condiciones fisiológicas. En el perro y en el humano se ha inyectado intravenosa bombesina y ha provocado la liberación de gastrina.¹¹

Mecanismos de inhiación de la liberación

1. Inhibición vagal
2. Acidez gástrica
3. Inhibición química

1. Inhibición vagal. Existe un número considerable de datos que prueben que el vago lleva tanto fibras excitatorias como inhibitorias de la secreción de gastrina:

a) La atropina favorece la elevación de la concentración de gastrina sérica subsecuente a hipocluemia por insulina y postprandial.

b) Korman y colaboradores, han medido los niveles de gastrina después de una vagotomía en pacientes ulcerosos y observaron que aumentaban. Esto sugiere que la vagotomía permite la liberación, previamente inhibida por el vago.¹²

2. Acidez gástrica. La liberación de gastrina es modulada por un mecanismo de retroalimentación negativo, en la cual el ácido gástrico secretado en respuesta a la gastrina, baña la mucosa del antro impidiendo que haya más liberación de gastrina. Todos los estimulantes de la liberación de gastrina son inhibidos por ácido. Aparentemente el ácido actúa directamente sobre la célula G porque su efecto persiste después del bloqueo de los nervios de la mucosa por anestésicos locales. Se necesita un pH de aproximadamente 1.0 para una supresión máxima, pero de acuerdo a Walsh, Richardson y Fordtran, a un pH de 2.5 después de la ingesta de una comida con aminoácidos, la liberación de gastrina disminuyó hasta en un 80 por ciento en sujetos normales.¹³

3. Inhibición química. Hay péptidos que inhiben la liberación de gastrina de las células G y también su acción sobre las células parietales. Los péptidos hasta ahora descritos con esta acción son la secretina, el péptido intestinal vasoactivo, el polipéptido inhibidor gástrico, la somatostatina y la calcitonina. No se sabe aún si estas acciones son fisiológicas. En sujetos normales la grasa intraduodenal produce inhibición parcial de la liberación de gastrina, pero dicha inhibición no ocurre en pacientes ulcerosos. El litio inhibe la se-

creción basal de gastrina y estimulada por alimento. La 15,15 dimetil prostaglandina inhibe la secreción pero aparentemente sólo por efecto tópico del antro, porque por vía intravenosa no tiene efecto.⁵

Acciones biológicas

Experimentalmente se ha demostrado que la gastrina estimula:

1. La secreción enzimática pancreática
2. La contracción de la vesícula biliar
3. La síntesis y liberación de histamina
4. La síntesis proteica de la mucosa gástrica
5. El crecimiento de la mucosa duodenal y pancreática
6. La liberación de insulina y calcitonina

Acciones fisiológicas

Con la introducción de radioinmunoensayo (RIA) y la capacidad para medir concentraciones hormonales sanguíneas, ha crecido la idea de que las acciones deben ser consideradas fisiológicas si son producidas por dosis exógenas de la hormona, dando concentraciones sanguíneas similares a aquellas de la hormona endógena liberada en respuesta a estímulo fisiológico. En vista de las diferentes potencias de G-17 y G-34 circulantes, es claro que una medida única de gastrina sérica endógena total da relativamente poca información en actividad biológica circulante y, consecuentemente, que G-17 y G-34 endógenos deben ser valorados separadamente. Recientemente se han estimado G-17 y G-34 sanguíneos por RIA usando anticuerpos específicos; este método es más fidedigno y menos laborioso que por métodos físico-químicos.⁶

Se pueden resumir las acciones fisiológicas como sigue:¹⁴

1. Estimulación de ácido gástrico y pepsina
2. Posible estimulación del esfínter esofágico inferior
3. Aumento del flujo sanguíneo de la mucosa gástrica
4. Crecimiento de la mucosa gástrica fúndica

Colecistocinina

Historia

Claude Bernard, en 1856, fue el primero en observar que el ácido clorhídrico en duodeno estimula el flujo biliar. En 1903 Wertheimer encontró que la respuesta persistía aún después de cortar los nervios vago y torácicos. Basándose en esto y en sus propios estudios, Fleig en 1904 sugirió que el ácido y el jabón del duodeno liberaban una "sapocrinina" que estimulaba la secreción de bilis. Fueron Ivy y Oldberg quienes en 1928 observaron un mecanismo hormonal específico para el vaciamiento de la vesícula biliar y forjaron el nombre de colecistocinina (CCK). Posteriormente Ivy, Diewyer y Orndoff demostraron su existencia en el hombre.¹⁵

Independientemente de estos estudios, Harper y Raper en 1934 describieron una sustancia proveniente de la mucosa duodenal que causaba la secreción de enzimas del páncreas, la llamaron pancreozimina (PZ). No fue sino hasta 1966 cuando Mutt y Jorpes aislaron la CCK y demostraron que ésta y la PZ eran la misma hormona; se quedó con el nombre de CCK o CCK-PZ.¹⁵

Hasta 1975 Vanderhaeghen y colaboradores informaron el descubrimiento de un nuevo péptico con el sistema nervioso central que reaccionaba a anticuerpos antigastrina, pero ellos no sabían que se trataba de la CCK.¹⁶ El primero en identificarla fue Docray en 1976.¹⁷

Química

La CCK existe en dos formas: una contiene 33 aminoácidos y la otra 39, y es llamada variante de CCK. Esta última tiene la misma secuencia de aminoácidos que la CCK con la excepción de seis adicionales en el extremo amino-terminal (Tyr-Ile-Gln-Gln-Ala-Arg). Los cinco aminoácidos carboxiloterminales de la CCK son idénticos a la Gastrina II. El octapéptido carboxilo-terminal posee el rango entero de las actividades biológicas de la CCK y es más potente en una base molar que una molécula completa.¹⁸

Localización

1. Tracto gastrointestinal
 2. Sistema nervioso central
 3. Sistema nervioso periférico.
1. Tracto gastrointestinal. En todo el intestino delgado con una concentración máxima de duodeno y yeyuno proximal. En el yeyuno se localiza en células endócrinas y en el colon e ileon se localiza en los nervios.
 2. Sistema nervioso central. La cantidad máxima se ha encontrado en regiones de la neocorteza, pero se encuentra en todo el tejido nervioso excepto en la glándula pineal, la hipófisis y el cerebelo. Los nervios de CCK son particularmente numerosos en la neocorteza, el hipocampo, el núcleo amigdalino, el hipotálamo y las astas posteriores de la médula espinal.^{1,9}
 3. Sistema nervioso periférico. Aparte de la inervación a colon y a ileon, se encuentra ocasionalmente en la vejiga urinaria y en la porción distal del útero. Se encuentra en forma importante en la inervación del páncreas. La CCK-4 es un potente estimulante de la liberación de insulina y de glucagon.^{1,5}

Mecanismo de acción

No ha sido posible estudiar los mecanismos de acción con toda exactitud debido a que no se han encontrado ensayos sensibles y confiables. Sin embargo, se ha visto que la grasa, las peptonas, los aminoácidos esenciales y el $MgSO_4$ parecen ser liberadores efectivos de CCK.^{1,5}

Se sabe que el primer paso en el mecanismo de acción de la CCK es, en las células aisladas, la movilización y liberación de calcio celular intercambiable. Esta liberación está seguida de un aumento del GMPc el cual entonces, por una serie de pasos todavía desconocidos, aumenta la secreción de enzimas. El calcio extracelular no parece estar envuelto en el mecanismo de estimulación por sí mismo, pero parece ser necesario para la obtención de rangos óptimos en la exocitosis.^{2,0}

Acción fisiológica

Las acciones de la CCK intervienen en la secreción, absorción y funciones motoras del tracto gastrointestinal. Además tiene acciones metabólicas, endócrinas, vasculares y tróficas. Estimula la secreción de enzimas digestivas y de bicarbonato provenientes del páncreas, flujo de bilis hepático y secreción de las glándulas de Brunner. Inhibe la absorción de líquido, sodio, potasio y cloro del yeyuno e ileon. Acerca de sus acciones motoras, estimula la contracción de la vesícula biliar, y la motilidad gástrica e intestinal. Inhibe la contracción del esfínter esofágico inferior y del esfínter de Oddi. Metabólicamente, estimula el crecimiento pancreático e induce saciedad en una forma de retroalimentación negativa. Sus funciones endócrinas incluyen la estimulación de la secreción de calcitonina de la tiroides y la liberación del polipéptido pancreático e insulina de las células de los islotes pancreáticos.^{2,0}

Lilja y colaboradores han demostrado una correlación entre las concentraciones plasmáticas de CCK y el tamaño de la vesícula, lo que confirma que la CCK es responsable de la contracción vesicular, incluso sugieren que la contracción vesicular, medida con ultrasonido, puede servir como bioensayo para la CCK.^{2,1}

La CCK como neurotransmisor

Entendemos por neurotransmisor a las sustancias químicas liberadas por las terminaciones nerviosas, que alteran la actividad de neuronas adyacentes o que, en la periferia, afectan la actividad de varios órganos. Por lo tanto, un neurotransmisor debe:

- a) Existir en neuronas
- b) Estar concentrado en terminaciones nerviosas
- c) Ser liberado por la despolarización de la neurona
- d) Imitar los efectos de estimulación nerviosa

La CCK es considerada una sustancia neurotransmisora, pues llena todos estos requisitos.^{1,5}

Acción biológica

Lamote ha estudiado en ratones la acción de la CCK sobre el epitelio de la mucosa de la vesícula biliar, observando que promueve su crecimiento.²²

Collins y colaboradores han mostrado que en las ratas la CCK es un mediador de la saciedad. Su acción es reducir la ingesta de alimento.²³

Secretina**Historia**

En 1825, Leuret y Lassaigne fueron los primeros que informaron la estimulación del páncreas exócrino por ácido cítrico intraduodenal. En 1902, Bayliss y Starling observaron la inducción del jugo pancreático y de bicarbonato de un páncreas denervado después de instilar ácido al duodeno y después de la inyección intravenosa en extractos de intestino delgado. Concluyeron que debía de existir un mensajero en el duodeno que estimulara al páncreas por medio de la circulación sanguínea; a este mensajero le denominaron secretina. Ellos mismos dieron el nombre de hormona (del griego “hormao”: que excita). Fue hasta 1961 que Jorpes y Mutt purificaron el polipéptido.²⁴

Localización

Se localiza en las células endócrinas llamadas células S del intestino delgado, específicamente en duodeno y yeyuno. Se cree que puedan existir en el antro, pero no se ha llegado a demostrar.²⁴

Química

Es un polipéptido de 27 aminoácidos con PM de 3055. La molécula forma una estructura terciaria con ampliación helicoidal entre Thr⁵ y Asp¹⁵, lo cual es importante para su actividad biológica.²⁴

Secuencia de aminoácidos:

His-Ser-Asp-Glv-Thr-Phe-Thr-Ser-Glu-Leu-Ser-Arg-Leu-Arg-Asp-Ser-Ala-Arg-Leu-Gln-Arg-Leu-Leu-Gln-Gly-Leu-Val-(NH₂)²⁵

Liberación

Schaffalitzky ha demostrado que el ácido clorhídrico causa la liberación de secretina.²⁶ Por otro lado, Osnes ha observado que también la bilis provoca su liberación.²⁷

Acciones farmacológicas

La siguiente tabla ilustra los efectos farmacológicos de la secretina. (ver tabla I)

Posibles efectos fisiológicos

1. Liberación de insulina
2. Secreción de ácido gástrico
3. Participación en la motilidad intestinal
4. Secreción de electrolitos a la bilis²⁶

Usos clínicos

Se ha encontrado una amplia aplicación de la secretina en pruebas del funcionamiento pancreático. Incluso se ha llegado a utilizar en la angiología pancreática inyectando secretina directamente al tronco celiaco o a la arteria mesentérica superior antes de la angiografía, con lo cual se estimula el flujo sanguíneo y por lo tanto se visualizan mejor los vasos pequeños. También se utiliza en citología de jugo pancreático.²⁴

Somatostatina**Historia, localización, química**

Esta hormona recibió el nombre de somatostatina por sus propiedades inhibitoras de la liberación de la hormona de crecimiento. Brazeau y Guillemin estaban buscando en extractos hipotálamicos de bovino el factor liberador de la hormona de crecimiento. Al estarlo haciendo notaron que existía una sustancia inhibitora de la secreción de hormona de crecimiento inmunoreactiva. En 1972 aislaron un tetradecapéptido (H-Ala-Gly-Cys-Lys-Ans-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-OH) al cual nombraron factor inhibidor de la liberación de somatotropina o somatostatina.²⁹

TABLA I

Acciones Farmacológicas de la Secretina

Sitio de acción	Estimula	Inhibe
Esófago		Estimulación de gastrina en el esfínter esofágico interior
Estómago	Secreción de pepsina Secreción de histamina	Secreción ácida Liberación de gastrina Motilidad Síntesis de ADN estimulada por gastrina
Páncreas	Secreción de agua y electrolitos Lavado proteico AMP Flujo sanguíneo y consumo de O ₂ Liberación de insulina Síntesis de RNA	flujo sanguíneo de la mucosa Tamaño de la célula acinar
Hígado	Secreción de electrolitos y líquido biliar Vasodilatación arterial	
Vesícula biliar	Secreción neta de agua Contracción	Reabsorción de fluidos
Intestino delgado	Secreción de las glándulas de Brunner Síntesis de DNA	Motilidad duodenal Atrofia de la mucosa inducida por inanición
Colon	Flujo de agua neto Peristalsis estimulada por Comida Síntesis de DNA AMPc	
Riñón		Reabsorción de bicarbonato
Sistema Cardiovascular	Ritmo cardíaco Gasto cardíaco Flujo sanguíneo esplácnico	
Tejido adiposo	Lipólisis, glicólisis AMPc	

Fuente: W. Hackl, *Clinics in Gastroenterology*, 9: 613, 1980

La somatostatina se extrajo inicialmente del hipotálamo, pero posteriormente se encontró en el resto del cerebro en cantidades aún mayores: zona externa de la eminencia media, órgano subcomisural, órgano vasculoso de la lámina terminalis y en la glándula pineal, en las somas de los nervios, en la región periventricular del hipotálamo anterior, en los núcleos ventrome-

dial, arcuato y ventral premamilar. Se han encontrado fibras nerviosas somatostatino-positivas en el lóbulo posterior de la hipófisis, indicando la existencia de un tercer sistema neurosecretor hipotálamohipofisiario y en los nervios, posiblemente sensoriales, en la pared del intestino delgado y del intestino grueso. Se ha encontrado también en estómago y páncreas en las célu-

las D, las cuales se encuentran en mayor cantidad en la mucosa antral, en menor cantidad en duodeno y yeyuno y mucho menor en íleon y colon.²⁸

Mecanismo de acción

La acción de la somatostatina sobre hormonas de varios orígenes llevan a la hipótesis de que opera un camino común aún no conocido. Recientemente se ha demostrado que los efectos inhibitorios de la somatostatina sobre la liberación de insulina y glucagon son consecuencia de la intervención de un receptor beta-andrenérgico. Estos efectos están posiblemente mediados a través de la destrucción aumentada de AMPc, el cual puede bloquear la secreción hormonal AMPc dependiente o desacoplar la entrada de calcio.

La aplicación terapéutica y diagnóstica de la somatostatina en enfermedades del intestino y páncreas va a mejorar considerablemente cuando se limite su espectro de efectos.³⁰

Papel fisiológico

Podríamos resumir las funciones fisiológicas de la somatostatina como sigue:

1. Inhibe la liberación de hormona de crecimiento y de hormona estimulante de la tiroides.
2. Bloquea totalmente la liberación de insulina y glucagon.
3. Konturek y colaboradores demostraron que la secreción gástrica ácida y de pepsina máxima inducida por pentagastrina, urocolina o ingesta de peptonas, era inhibida por la somatostatina.³¹
4. Inhibe intensamente la liberación de gastrina.
5. Inhibe la producción de pepsina.
6. Inhibe la liberación de renina estimulada por furosemide.
7. Inhibe la liberación de motilina trayendo consigo un retardo en el vaciamiento gástrico.
8. Inhibe la contracción de la vesícula biliar.
9. Inhibe la producción de jugo pancreático.
10. Suprime la producción de VIP de los vipomas con la disminución de producción de jugo intestinal.³⁸

Polipéptido intestinal vasoactivo

Historia

Said y Mutt, al encontrar propiedades vasodilatadoras periféricas en extractos de mucosa intestinal, purificaron una de las sustancias responsables, el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP). Posteriormente, ellos mismos observaron que este péptido también puede ser secretado por una variedad de tumores, incluyendo algunos de origen neurogénico y neuroendócrino. Esto los llevó a buscar VIP en líneas celulares clonales de los tumores de origen neural y en tejido nervioso normal. Encontraron altas concentraciones de VIP tanto en los tumores como en el sistema nervioso central y ganglio simpáticos.³²

Localización

Estudios inmunocitoquímicos revelaron que el VIP se encuentra no sólo en un tipo de célula endócrina en la mucosa gastrointestinal, célula H, sino también en el sistema nervioso autónomo. En ambos sitios la estructura del VIP es idéntico, lo cual hace pensar que este péptido combina las propiedades normales de una hormona periférica con aquellas de un neurotransmisor.²⁸

En el sistema nervioso central se encuentra en corteza cerebral, hipotálamo, núcleo amigdalino y cuerpo estriado.

En el sistema nervioso autónomo se encuentra en:

1. Ganglio mesentéricos superior e inferior
2. Plexo submucoso de Meissner y mientérico de Auerbach
3. Nervios cerebrovasculares
4. Nervios de órganos genitales femeninos y masculinos

En otros órganos: Placenta humana y cordón umbilical en cantidades muy importantes.³³

Química

El VIP es un polipéptido de 28 aminoácidos cuya fórmula es:

His-Ser-Asp-Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn- (NH₂)

Mecanismos de liberación

Se están estudiando varios estímulos fisiológicos liberadores de VIP.

a) La liberación del intestino se ha demostrado en el cerdo mediante estimulación eléctrica del vago.

b) En perros, en la administración intraduodenal de solución salina hipertónica, fenilalanina y NHCl

c) En estos mismos animales después de infusiones intravenosas de gluceptato de calcio.

La liberación del cerebro está sugerida por:

a) La liberación de VIP por los sinaptosomas cerebrales K⁺ inducido y Ca²⁺ dependiente

b) La presencia normal de VIP en el líquido cefalorraquídeo en el perro y en el hombre y en concentraciones aumentadas en el drenaje venoso del cerebro del perro.^{3,3}

Acciones fisiológicas

1. Estimula intensamente la secreción de agua y bicarbonato pancreático
2. Causa hiperglicemia por aumento de la glicogenólisis pancreática
3. Inhibe secreción ácida gástrica
4. Estimula la liberación de insulina y glucagon
5. Estimula la producción de jugo intestinal
6. Activa adenociclase de la mucosa^{2,8}
7. Induce vasodilatación
8. Aumenta el gasto cardíaco
9. Facilita la contracción del miocardio
10. Favorece glicogenólisis
11. Relaja el músculo liso traqueal.^{3,5}

Polipéptido inhibidor gástrico

Historia, localización

Aunque las preparaciones impuras de CCK-PZ eran potentes inhibidoras de la producción de ácido gástrico, las más puras eran menos efectivas. Fue entonces que se postuló que una

de las impurezas debía de ser una gastrona o polipéptido inhibidor gástrico (GIP). Fue en 1970 que el péptido responsable fue finalmente purificado. Brown y Dryburgh reportaron la secuencia de aminoácidos completa.^{2,8}

Se ha encontrado en concentraciones mayores en yeyuno, pero también se encuentra en cantidades importantes en duodeno y porción superior del ileon. Es producido en las células K.

Química

Como ya se mencionó anteriormente, Brown y Dryburgh informaron la secuencia de aminoácidos completa del GIP. Se encontró que contiene 43 aminoácidos con un peso molecular de 5100 aproximadamente. El sitio biológico activo se encuentra entre la secuencia 15 a 38. Su N-terminal es homólogo al del glucagon, VIP y secretina.

H-Tyr-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Ala-Met-Asp-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-Gln-Lys-Gly-Lys-Lys-Ser-Asp-Trp-Lys-His-Asn-Ile-Thr-Gln-OH^{2,8}

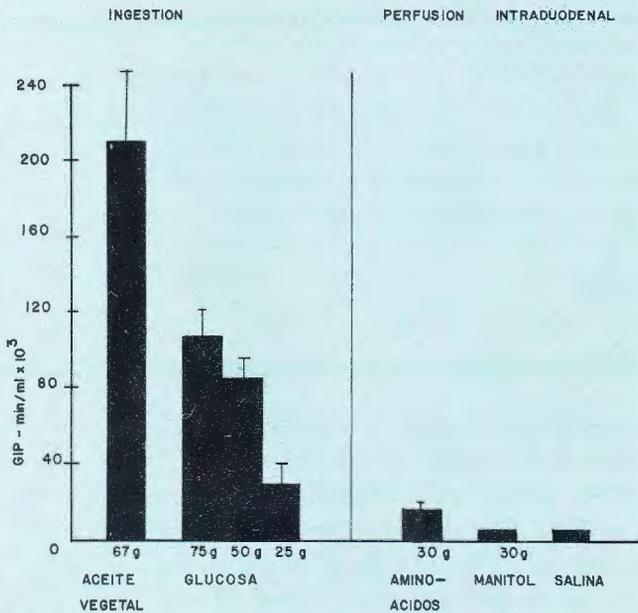
Liberación

Los lípidos, carbohidratos y los aminoácidos liberan GIP cuando se administran por vía oral o intraduodenal. Al administrar soluciones hipertónicas salino y de manitol no se encontró respuesta, con lo cual se demostró que las respuestas no eran secundarias a estímulo osmótico o a distensión. La respuesta que seguía a la ingesta de lípidos era diferente tanto en magnitud como en tiempo a la que se obtenía con la ingesta de glucosa. Estas diferencias pueden deberse a las características del vaciamiento gástrico y a la forma de absorción de varios nutrientes (ver figura 1).

Acciones fisiológicas

Los niveles de GIP circulante muestran una respuesta bifásica a la comida con un pico inicial estimulado por la glucosa (45 minutos después) y una meseta tardía a la grasa (2 a 3 horas después). Estos hallazgos sugieren que la hor-

Figura 1



Fuente: "Physiology of GIP in man", Gut hormones, p. 288

mona es liberada cuando menos en dos formas inmunorreactivas.

Inhibe la secreción de pepsina. Es un potente estimulador de la insulina.

Parece ser que el GIP es la hormona responsable de la mayor liberación de insulina después de la administración de glucosa oral que después de la administración de la glucosa por vía intravenosa, constituyendo así el llamado eje enteroinsular. Es más, la infusión de GIP en el hombre a una dosis que dé niveles sanguíneos fisiológicos, da como resultado un impresionante aumento de los niveles plasmáticos de insulina.²⁸

Wolfe y colaboradores han mostrado el efecto fisiológico inhibitor de la secreción de ácido gástrico estimulada por comida, por medio de la inhibición de la secreción de gastrina³⁹

Polipéptido pancreático (PP)

Historia, localización

Kimmel y colaboradores, al estar purificando insulina de gallina, aislaron e identificaron un péptido de cadena simple de 36 aminoácidos, al

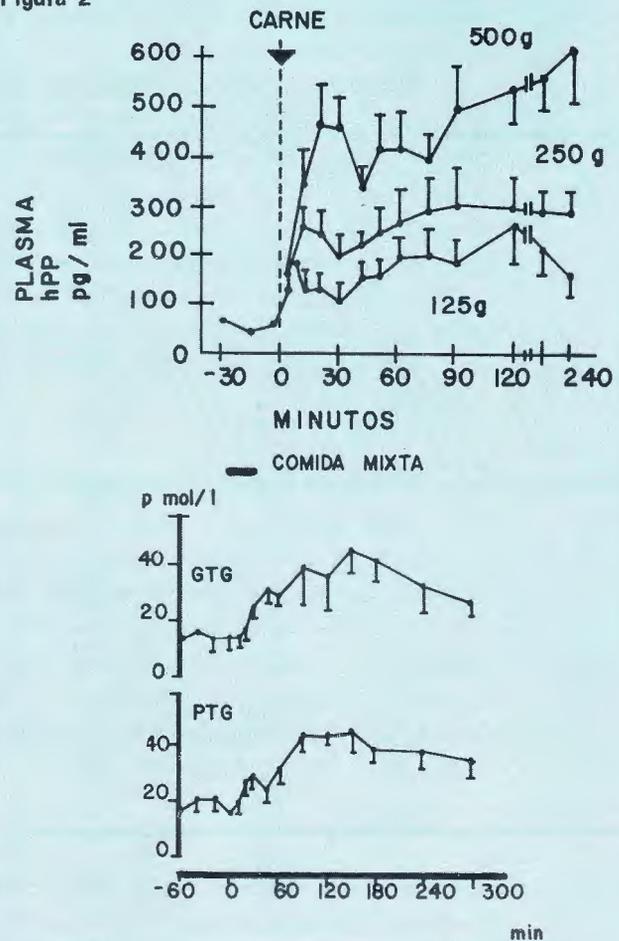
cual denominaron polipéptido pancreático del ave (aPPO), subsecuentemente se encontró en otros animales hasta llegar a encontrarlo en el hombre.

El 93 por ciento de PP proviene del páncreas y el resto del estómago e intestino delgado superior.²⁸

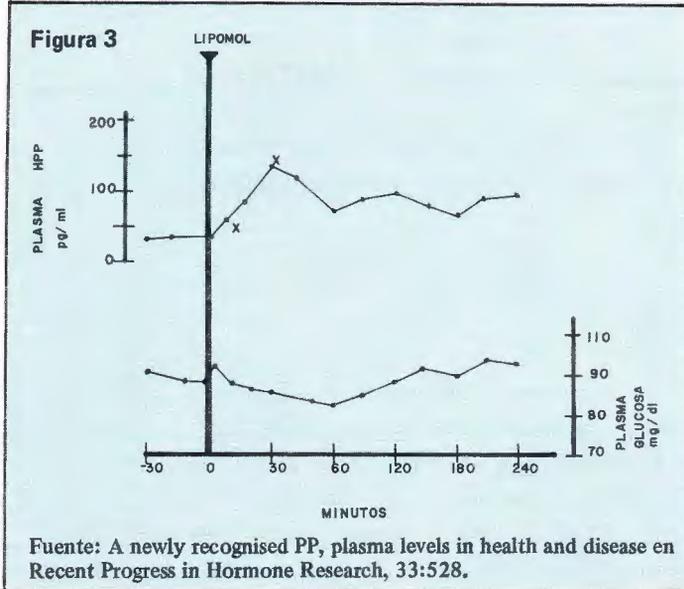
Regulación fisiológica de los niveles plasmáticos de PP

La concentración plasmática de PP está en relación con la ingesta de alimento. La estimulación principal está determinada por proteíñas. (ver figura 2). La estimulación por carbohidratos y grasas también es importante, aunque menor que las proteíñas (ver figura 3).

Figura 2



Fuente: "Physiologic regulation of plasma levels of PP in man", Gut Hormones p. 248.



Debe tomarse también en consideración que los niveles plasmáticos de PP, en condiciones fisiológicas, aumentan con la edad.

La influencia del vago en la regulación plasmática de PP aún no es clara, Schwartz⁴² sugiere que este nervio juega un papel importante, mientras que Adrian⁴¹ sugiere que mecanismos no vagales son los que en realidad dominan.

La secretina inyectada es capaz de estimular la célula PP pancreática siguiendo un camino colinérgico no vagal, por lo que no se afecta por vagotomía troncular, pero sí por un bloqueo colinérgico.⁴⁵

Acciones fisiológicas

El papel que juega el PP en la fisiología normal aún no se ha podido definir. Se puede anticipar que se encuentra involucrado en la fisiología normal del intestino o, como en el caso del aPP, en la regulación del metabolismo de carbohidratos y lípidos. Posiblemente sea uno de los factores reguladores del crecimiento celular del intestino, páncreas e hígado.

Acciones biológicas

Infusiones en perro producen inhibición de la contracción de la vesícula biliar y aumento del tono del colédoco con inhibición de la secreción enzimática del páncreas. A pesar de que la aPP tiene similitud en su secuencia con el

glucagon del ave y depleta el glicógeno hepático, este efecto no se ha demostrado en el perro. Sin embargo, se han encontrado niveles de PP circulantes altos en pacientes diabéticos²⁸

El PP de bovino administrado en forma intravenosa, inhibe la secreción de tripsina, suprime niveles plasmáticos de motilina, disminuye la secreción de bilirrubina en sujetos sanos, pero no se altera en pacientes sin vesícula biliar.⁴⁵

Motilina

Historia

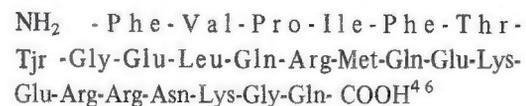
En 1966, Brown y colaboradores hicieron un informe sobre el efecto de una solución buffer alcalina y de jugo pancreático intraduodenal en la motilidad de bolsas fúndicas denervadas y transplantadas. Cuando se demostró que al alcalinizar el duodeno del perro se producía una potente actividad motora de las bolsas transplantadas del área glandular fúndica del estómago, se plantearon dos postulados para explicar el mecanismo de acción:⁴⁶

- a) Inhibición de la liberación de una sustancia inhibitoria de la mucosa duodenal
- b) Liberación de un agente estimulante humoral.

Posteriormente se identificó una sustancia, aislada de preparaciones semipuras de secretina, como un polipéptido de 22 aminoácidos con un PM de 2700. Este péptido recibió el nombre de motilina porque incrementaba la actividad motora.²⁸

Química

De acuerdo a los análisis, la motilina tiene 22 aminoácidos con un PM igual a 2700. La secuencia identificada en el cerdo es:



Localización

De acuerdo a la demostración inmunofluorescente, células enterocromafines (EC) contienen,

y por tanto se cree que sintetizan y secretan, motilina. El polipéptido se encuentra principalmente en células EC del duodeno y yeyuno, pero no en estómago y colon. Las células EC pertenecen a la serie APUD (*Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*)^{4,7}

Acciones fisiológicas y biológicas

Como la secretina, la motilina favorece la producción de pepsina, incluso se ha sugerido que exista un sitio receptor común para ambas hormonas.

En extractos de estómago e intestino humano causa una poderosa contracción.

Infusión de motilina en humanos inhibe importantemente el vaciamiento gástrico y el nivel sanguíneo logrado se puede comparar a la concentración encontrada en sujetos en ayuno. Esto hace pensar que quizás la motilina sea un regulador de la velocidad de vaciamiento gástrico.

Estudios recientes en perros han demostrado dos efectos posibles:

La infusión de motilina incrementa la fre-

cuencia del complejo mioeléctrico interdigestivo, es decir, las ondas de contracción intermitentes que limpian al intestino asegurando la expulsión de secreción indeseada y de desperdicios.

Agente regulador del esfínter esofágico inferior (ver figuras 4 y 5). Los siguientes argumentos apoyan la teoría de la que la motilina tiene un efecto fisiológico:

a) La administración exógena de motilina pura afecta la presión del esfínter esofágico inferior del hombre y del perro

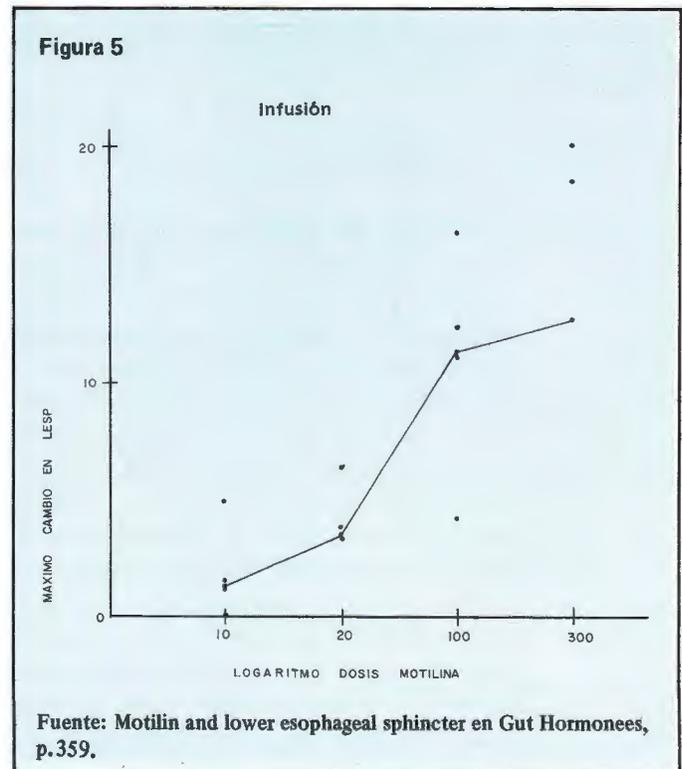
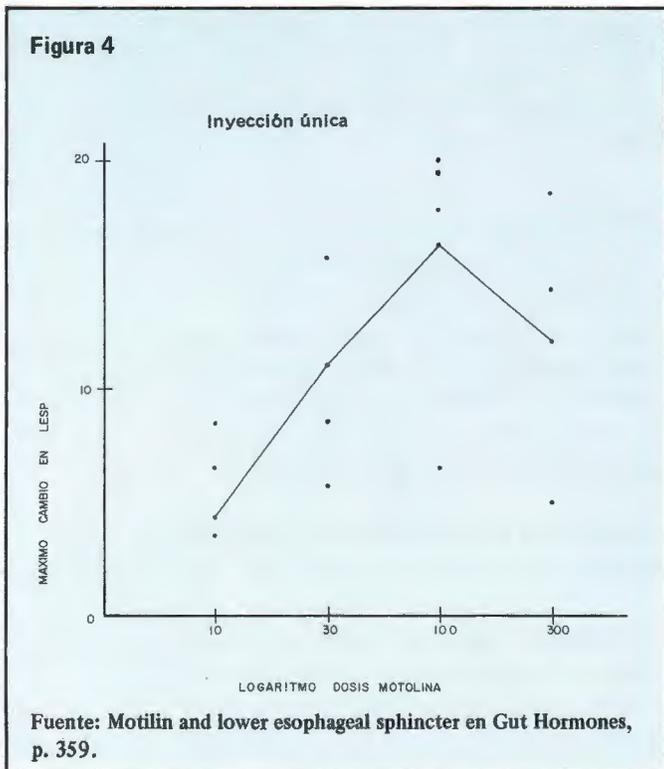
b) Las dosis administradas condujeron a niveles sanguíneos que también se pueden observar bajo condiciones naturales

c) La motilina liberada en forma endógena también aumentó la presión del esfínter esofágico inferior en el hombre.^{4,8}

Enteroglucagon

Historia, forma química, localización

Fue descubierto en 1961 cuando Urger y colaboradores encontraron inmunorreacción al



glucagon tanto en páncreas como en intestino. Más adelante, con un ensayo más específico para el glucagon pancreático, no detectaron este material intestinal, por lo tanto deberían de tener una secuencia de aminoácidos diferente.^{2,8}

El enteroglucagon se encuentra cuando menos en dos formas, una de PM de 3500 aproximadamente y otra un poco más grande. Las células productoras de enteroglucagon se encuentran en mayor cantidad en ileon y en colon. Son raras o están totalmente ausentes en la mucosa oxíntica del hombre.^{4,9}

Liberación

Numerosos estudios han demostrado que la secreción de enteroglucagon es estimulada por soluciones glucosadas hipertónicas administradas vía oral o intrainestinal. También los triglicéridos estimulan la secreción de enteroglucagon. Debido a que la estimulación era un tanto "infisiológica", se estudió la respuesta de enteroglucagon después de una comida mixta. Se observó que la secreción se estimula en todos los casos con un valor cumbre a las dos horas y media después de la ingesta y los niveles de enteroglucagon continuaron elevados después de cinco horas.

Fisiología

Debido a que el enteroglucagon es un compuesto muy inestable y no se ha podido purificar, el estudio de su fisiología es prácticamente imposible. Sin embargo, se ha podido obtener alguna información del único caso publicado de un tumor productor de enteroglucagon. En este caso el paciente estaba sufriendo de estasis intestinal y se encontró que tenía hipertrofia masiva de la mucosa de la porción superior del intestino. Por lo tanto, se puede especular de que la principal acción fisiológica del enteroglucagon puede ser el prevenir el paso de masas de comida de intestino a partes demasiado bajas de este órgano. En otras palabras, la liberación aumentada de enteroglucagon llevaría a un retardo del tránsito intestinal y a un aumento del crecimiento de la mucosa con una mejor absor-

ción. Esta hipótesis sólo se podrá probar cuando se pueda aislar el enteroglucagon para que esté disponible para su administración.^{2,8}

Neurotensina

Historia

Fue descubierta en forma accidental en 1973 por Carraway y Leeman al estar aislando sustancia P del hipotálamo de un bovino. Se encontró una fracción que causaba vasodilatación en ratas anestesiadas y, a grandes dosis, producía cianosis. También producía una hipotensión predecible y aumentaba la permeabilidad vascular. Su visualización en sistema nervioso dio origen a su nombre, Neurotensina.^{5,1}

Química

La neurotensina es un péptido pequeño de 13 aminoácidos en el bovino; en el hombre parece ser muy similar. Es interesante el hecho de que Bertaccini en 1976 describiera un péptido con secuencia y propiedades farmacológicas similares en la piel de anfibios denominada Xenopsina.

Su secuencia es:^{5,2}

Glu-Leu-Tyr-Glu-Asn-Lys-Pro-Arg-Arg-Pro-Tyr-Ile-Leu-OH

Localización

Se encontró originalmente en hipotálamo y posteriormente en otras partes del sistema nervioso central: corteza cerebral, tálamo, hipocampo, amígdala, tallo cerebral, médula espinal y también en el lóbulo anterior de la hipófisis. En el tracto gastrointestinal se ha encontrado desde el esófago hasta el intestino grueso.^{5,3}

Función en el sistema nervioso central experimental

Experimentalmente se ha aplicado la neurotensina a nivel del *locus coeruleus* produciendo inhibición de descarga de unidades aisladas. Administrada en forma central bajó la temperatura de ratas y ratones. Después de administrarla

intraventricularmente aumentó la conversión de la acetilcolina en el diencéfalo y lo disminuyó en la corteza parietal. A nivel hipotalámico, puede ser que la neurotensina participe en la liberación hormonal.^{5,3}

Mecanismo de liberación

La neurotensina se libera al torrente sanguíneo después de la ingesta de alimentos, al parecer su liberación depende de la cantidad de alimento ingerido. Basándose en que la glucosa se absorbe a nivel del intestino delgado superior y que a este nivel encontramos células de neurotensina, se puede pensar que puede existir un mecanismo indirecto para la liberación de neurotensina. Sujetos con previa vagotomía troncular muestran una liberación normal de neurotensina, lo cual indica que el nervio vago no es el mediador.^{5,1}

Acciones fisiológicas

Thor y colaboradores demostraron que la neurotensina altera el patrón de motilidad intestinal del duodeno y yeyuno en un sujeto del patrón de ayuno al postprandial. Por lo tanto, la neurotensina funciona como una hormona endócrina que participa en la regulación postprandial de la motilidad intestinal.^{5,4}

En el tracto gastrointestinal inhibe la liberación de ácido gástrico inducido por la pentagastrina y estimula la liberación de glucagon. También inhibe la motilidad gástrica. La neurotensina se une específicamente a células plasmáticas, por lo que muchos de sus efectos (hipotensión, hiperglicemia, aumento de la permeabilidad vascular, contracción de músculo liso, liberación de prolactina de la hipófisis) son parecidos a los de la histamina y antagonizados por bloqueadores H1, un paso histamínico puede estar involucrado en el efecto de la neurotensina en algunos órganos.^{5,3}

Aumenta los niveles plasmáticos de hormona de crecimiento y de prolactina. Aumenta el hematocrito. Inhibe la secreción ácida gástrica.^{5,6} Carraway y colaboradores hacen estudios donde muestran la acción de la neurotensina

sobre el metabolismo hepático del glucógeno y sobre los niveles sanguíneos de glucosa viendo que tiene un efecto hiperglicemiante^{5,2}.

Interacción de la neurotensina con otras hormonas

Bacá y colaboradores han observado en perros lo siguiente:

1. La combinación de neurotensina y secretina potencia la secreción de proteínas pancreáticas.

2. La combinación de neurotensina con CCK potencia la secreción de bicarbonato pancreático

3. La combinación de neurotensina con secretina tiende a tener el mismo efecto que con la secretina

4. La combinación de neurotensina con CCK tiende a reducir la secreción de proteínas pancreáticas.^{5,7}

Por otro lado, Anderson y colaboradores han demostrado que la neurotensina interactúa también con los efectos de la gastrina en las células parietales.^{5,7}

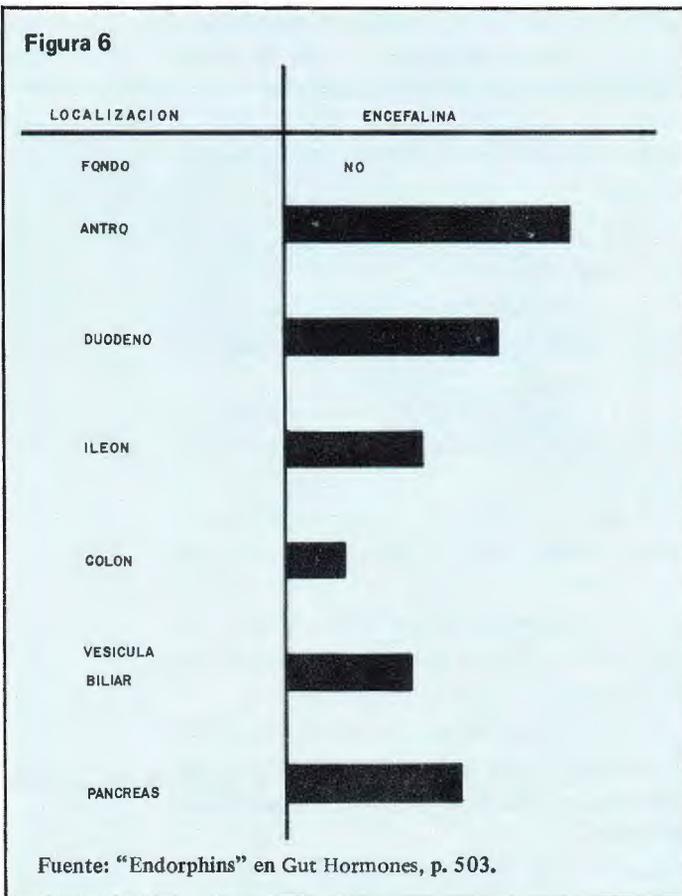
Endorfinas y encefalinas

Snyder y Simantow en 1977, al estar buscando compuestos endógenos parecidos al opio, describieron en el tejido cerebral receptores específicos. Hughes y Smith en 1975 aislaron los dos encefalinas que son pentapéptidos que sólo difieren en su N-terminal. Cox y colaboradores descubrieron un segundo grupo de péptidos aislados como contaminantes de ACTH de extractos hipofisarios. A estos péptidos se les designó como alfa, beta y gamma endorfinas.^{5,8}

Localización

Las encefalinas se localizan en encéfalo y en el tracto gastrointestinal, pero no se encuentran en hipófisis. Su mayor concentración la encontramos a nivel del antro y en menor concentración en colon (Ver figura 6). Las endorfinas las encontramos en el lóbulo anterior y en la parte intermedia de la hipófisis.^{5,8}

Figura 6



Química

Las endorfinas son polipéptidos de cadena larga derivados de la lipotropina que no son muy rápidamente destruidos. Existen tres endorfinas. La beta endorfina es la más potente de las tres y fue aislada por Bradbury, recibió el nombre de fragmento C. También existen la alfa y la gamma endorfinas.

La lipotropina consta de 91 aminoácidos. En 1976 Li y Chung describen la beta endorfina en la pituitaria de camello y señalan que contiene 31 aminoácidos y su secuencia corresponde del aminoácido 61 al 91 de la lipotropina y observan su importante acción opiácea.⁶⁰

Guillemin aisló, del tejido hipofisario de los cerdos, la alfa y la gamma endorfinas. Son partes de la beta endorfina. La alfa va del aminoácido 61 al 76 y la gamma del 61 al 77. Encontró que la alfa tenía propiedades analgésicas y tranquilizantes, mientras que la gamma producía

en ratas conducta violenta.⁵¹

La met-enkefalina va del aminoácido 60 al 65 (ver figura 7)

Acciones centrales

La beta endorfina ha sido la que se ha podido estudiar en forma más sistemática. Smyth y Feldberg encontraron efectos parecidos a la morfina al inyectarla en los ventrículos cerebrales de gatos:

1. Temblor y fiebre
2. Taquipnea y jadeo
3. Midriasis y apertura de la hendidura palpebral
4. Vocalización
5. Hiperexcitabilidad e inquietud
6. Catalepsia
7. Analgesia
8. Hiperglicemia⁶²

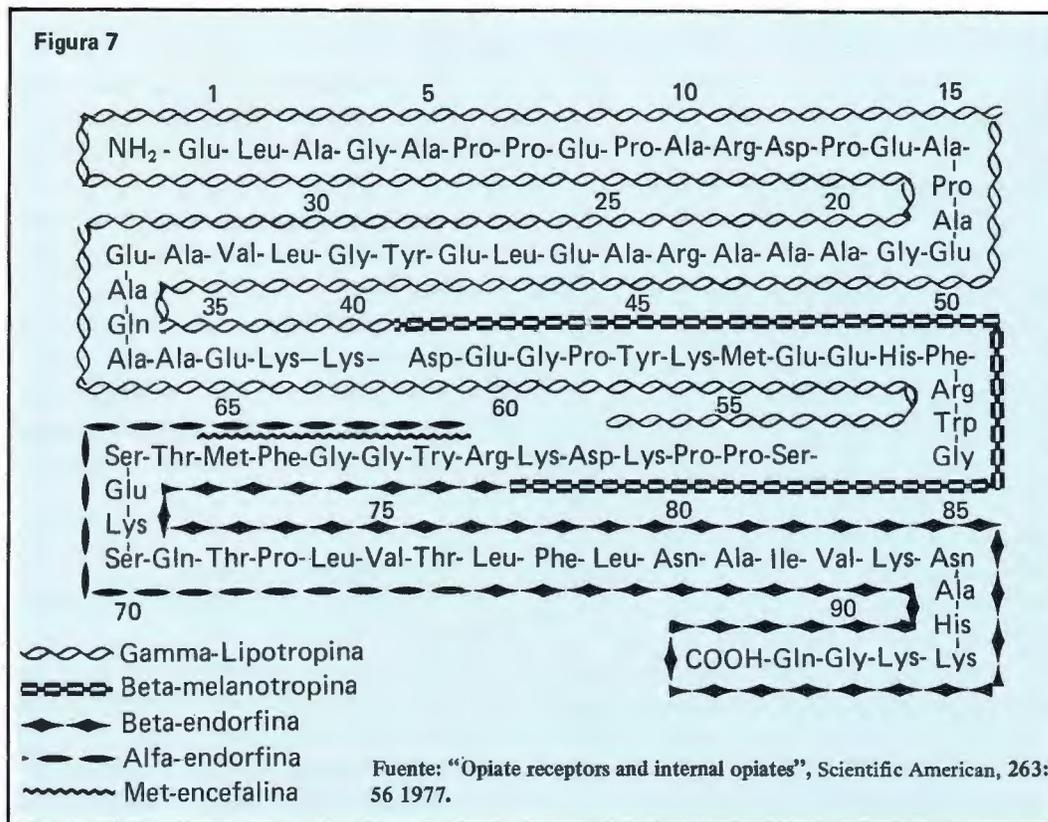
En la rata se encontró un potente poder analgésico. Se ha encontrado que induce dependencia física parecida a la morfina. Esto lleva a pensar en dos posibilidades: que los mecanismos involucrados en la producción de tolerancia pueden ser importantes como reguladores endógenos de péptidos opiáceos in vivo o que otros neuropéptidos juegan un papel importante en la regulación de estos procesos.⁶³

La enkefalina es degradada muy rápido en el organismo, lo que hace difícil evaluar su potencial analgésico ya sea administrada en forma intravenosa o directamente a los ventrículos cerebrales. Sin embargo, con compuestos análogos que resisten el efecto enzimático, se ha podido demostrar un efecto analgésico parecido al de la morfina. Esto es importante, pues sugiere que se pueden al fin encontrar analgésicos que no produzcan farmacodependencia.⁶¹

Acción en el tracto gastrointestinal

La enkefalina inhibe la secreción pancreática de agua, bicarbonato y de enzimas estimuladas por secretina exógena. Disminuye la resistencia vascular mesentérica, por lo que aumentan el flujo sanguíneo.⁶⁵ La met-enkefalina estimula la contracción de la vesícula biliar en animales de experimentación y posiblemente lo haga actuando directamente sobre músculo liso.⁶⁶

Figura 7



Sustancia P

Localización y química

La sustancia P se encuentra tanto en sistema nervioso como en el tracto gastrointestinal. En el sistema nervioso la encontramos en los hemisferios cerebrales: hipotálamo, glándula pineal sustancia nigra y sobre todo en corteza cerebral; en plexos intramurales y en células de la mucosa enterocromafines (EC) del tracto gastrointestinal.^{1 4}

Es un polipéptido que consta de once aminoácidos y posee un bajo peso molecular.^{6 7}

Mecanismo de acción

Se ha pensado que la sustancia P actúa tanto como neurotransmisor como neurohormona, sin embargo poco se sabe sobre su mecanismo de acción. Gallacher y Petersen han observado que tanto la acetilcolina, la adrenalina y la sustancia P tienen una acción idéntica, mediada por tres sitios receptores diferentes, sobre la

membrana de las células acinares de la parótida; esto sugiere que la activación sea mediante un mecanismo efector semejante.^{6 8}

Acciones

Podemos resumir las acciones de la sustancia P como sigue:

1. Vasodilatación sistémica
2. Contracción del músculo liso no vascular
3. Estimulación de la secreción salival
4. Liberación de histamina^{1 4}
5. Jessenk y colaboradores han encontrado evidencia de proyecciones recíprocas entre los plexos mientérico y submucoso, estas fibras nerviosas contienen VIP y sustancia P, lo que sugiere que estos péptidos coordinan la función de ambos plexos.^{6 9}
6. Administrada en animales de experimentación produce aumento del tono traqueobronquial
7. En el hombre produce hipotensión, taquicardia y aumento de la motilidad intestinal
8. Administrada intracerebralmente produce

analgesia central antagonizada por la naloxona.⁷⁰

Bombesina

Historia, química

Un número grande de péptidos activos se han extraído de la piel de anfibio. Se han dedicado a esto principalmente Erspamer y Melchiorrn. De estos péptidos existe un grupo, que ha recibido el nombre de bombesina, que no se ha encontrado en mamíferos. Los péptidos de este grupo incluyen la ranatensina, litorina y alitensina. Se ha encontrado evidencia que apoya la sugerencia de Erpsamer de que péptidos parecidos a la bombesina se encuentran en el tracto digestivo del mamífero. Esta evidencia la proporciona el radioinmunoensayo y la inmunocitoquímica al localizar células inmunorreactantes. Ahora se han comprobado estas hipótesis.

Todos estos péptidos tienen un octapéptido común con carboxilo terminal, sólo difieren en el penúltimo aminoácido, el cual es leucina para la bombesina y alitensina y fenilalanina en la ranatensina y litorina.²⁸

Localización

Polak y colaboradores han estudiado la distribución de la bombesina en el intestino de mamíferos y han encontrado cantidades pequeñas en intestino delgado, pero gran concentración en el antro y en el duodeno. Se ha encontrado bombesina en el tejido neural, por lo que se estudiaron casos de ganglioneuroblastomas, y en algunos se halló elevado un péptido parecido a la bombesina. Se ha reportado su presencia también en el pulmón fetal humano.⁷¹

Papel fisiológico

El papel fisiológico de la bombesina no se ha podido descifrar por completo debido principalmente a la falta de métodos de inmunoensayo confiables. Sin embargo se puede obtener información mediante el estudio de sus acciones farmacológicas. Podemos resumir sus acciones:

1. Estimula el músculo liso de los tractos intestinal, uterino y urinario.

2. Causa vasoconstricción de la arteriola aferente renal, activado así el sistema renina-angiotensina produciendo hipertensión y anti-diuresis

3. Causa una potente liberación de gastrina.

4. Estimula la secreción pancreática rica en proteínas²⁸

5. Relacionada con la regulación central de la temperatura

6. Liberación de hormonas hipofisarias como la hormona de crecimiento y la prolactina

7. Posible relación con las endorfinas por sus propiedades analgésicas.

8. Inhibe la sección de VIP

9. Estimula la secreción de CCK

10. Aumenta la presión del esfínter esofágico inferior en forma directa.⁷²

11. En ratas se ha demostrado que la bombesina actúa a través del cerebro, incrementando la capa mucosa de la superficie gástrica.⁷³

12. Inhibe vaciamiento gástrico en ratas

13. Disminuye la velocidad del tránsito intestinal en ratas

14. Estimula defecación y tránsito del intestino grueso en ratas.⁷⁴

Conclusión

El tema de hormonas gastrointestinales es amplísimo. En este trabajo se trató de abarcar las hormonas principales, sus características y funciones más sobresalientes. Día a día hay más información. Se conocerán las hormonas con más exactitud conforme se desarrollen métodos experimentales más exactos para cada hormona. Nos esperan aún más sorpresas dentro de este campo. Cuanto más se conozca sobre su fisiología, mayores bases se tendrán para explicar su patología y sus usos, tanto terapéuticos como diagnóstico.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Mutt, V. "Gastrointestinal hormones: a field of increasing complexity". *Scandinavian Journal of Gastroenterology* (suppl) 77:133-152. 1982.
- 2 Creutzfeldt, W. "Gastrointestinal peptides: role in patho-physiology and disease". *Scandinavian Journal of Gastroenterology* (suppl) 77:7-20. 1982.
- 3 Track, S. *The gastrointestinal endocrine system*. Canadian Medical Association Journal, 122:287-292, 1980.
- 4 Walsh, J., Grossman, M. Gastrin. *The New England Journal of Medicine* 292:1324-1334, 1975.
- 5 Walsh, J., Lam, S. *Physiology and Pathology of gastrin*. *Clinics in Gastroenterology*. 9:507-591. 1980.
- 6 Dockray, F. "Gastrin overview". *Gut Hormones*. Churchill Livingstone, Nueva York, p. 129-139. 1980.
- 7 Strunz, V., Walsh, J., Grossman, M. "Removal of gastrin by various organs in dogs". *Gastroenterology*. 74:32-33, 1978.
- 8 Soll, A., Lechago, J., Walsh, J., "The isolated mammalian parietal cell: morphological transformations induced by secretagogues". *Gastroenterology*. 70:95, 1976.
- 9 Mayer y colaboradores, "Influence of feeding and sham feeding upon serum gastrin and gastric acid secretion in control subjects and duodenal ulcer patients". *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 9:703-710, 1974.
- 10 Duval, J., Saffouri, B., Weir, G. "Stimulation of gastrin and somatostatin secretion from the isolated rat stomach by bombesin". *Annual Journal of Physiology* 241:242-247, 1973.
- 11 Basso, N., y colaboradores, "Effect of bombesin on extragastric gastrin in man". *American Journal of Digestive Diseases*. 20:923-927, 1973.
- 12 Korman, G., tansky, J., Scott, P. *Serum gastrin in duodenal ulcer; influence of vagotomy and pylorotomy*. *Gut*. 13:39-42, 1972.
- 13 Walch, J., Richardson, C., Fordtran, J. "pH dependence of acid secretion and gastrin release in normal and ulcer subjects" *The Journal of Clinical investigations*. 55:462-468, 1975.
- 14 Said, S., Zfass, A. *Gastrointestinal Hormones. Disease a Month*. 10:7-37, 1977.
- 15 Rehfeld, J. "Cholecystokinin". *Clinics in Gastroenterology*. 9:593-607, 1980.
- 16 Vanderhaeghen, J., Signeau, J., Gepts, W. "New peptide in vertebrate central nervous system reacting with anti-gastrin antibodies". *Nature*. 257:606-605, 1975.
- 17 Dockray, G. "Immunochemical evidence of cholecystokinin-like peptides in brain". *Nature*. 264:568-570, 1976.
- 18 Rehfeld, J. "Multiple molecular forms of cholecystokinin". *Gut Hormones*. Churchill Livingstone, Nueva York, p. 213-218, 1978.
- 19 Innis, R., y colaboradores. *Cholecystokinin octapeptide-like immunoreactivity: histochemical localization in rat brain*. *Proceedings of National Academy of Sciences*, E.U.A. 76:521-525. 1979.
- 20 Go, V.L. "The physiology of cholecystokinin". *Gut Hormones* Churchill Livingstone, Nueva York, p. 203-207, 1978.
- 21 Lilia, P., y colaboradores "Infusion of pure cholecystokinin in humans; correlation between plasma concentrations of CCK and gallbladder size". *Gastroenterology*. 83:256-261. 1982.
- 22 Lamote, J., Putz, P., Williams, G. "Effect of cholecystokinin octapeptide, caerulein, and pentagastrin on epithelial cell proliferation in the murine gallbladder". *Gastroenterology*. 83:371-377, 1982.
- 23 Collins, S., Forysth, P. Weingarten. "Endogenous CCK reduces food intake in the rat". *Gastroenterology*. 84:1128, 1983.
- 24 Hacki, W., *Secretin*. *Clinics in Gastroenterology* 9: 609-632, 1980.
- 25 Hacki, W., Greenberg, G. Blomm, S. "Role of secretin in man". *Gut Hormones*. Churchill Livingstone, Nueva York, p. 182-192, 1978.
- 26 Schaffalitzky, O. "Secretin and pancreatic bicarbonate secretion in man". *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. (suppl) 12(61):7-20, 1980.
- 27 Osnes, M., y colaboradores "Exocrine pancreatic secretion and immunoreactive secretin release after intraduodenal instillation of bile in man". *Gut*. 19:180-184, 1975.
- 28 Pearse, A., Polak, J., Bloom, S. "The newer gut hormones". *Gastroenterology* 72:746-761, 1977.
- 29 Brazeua, P., Guillemin, R. "Somatostatin: newcomer from the hypothalamus". *New England Journal of Medicine*. 190:963-964, 1974.
- 30 Raptis, S., Schelegel, W., Pfeiffer, E. "Effects of somatostatin on gut and pancreas". Churchill Livingstone, Nueva York, 446-456, 1978.
- 31 Konturek, S., y colaboradores "Effect of Grow the Hormone release inhibiting hormone on gastric secretion mucosal blood flow and serum gastrin". *Gastroenterology*. 70:737-741, 1976.
- 32 Said, S., Rosenberg, R. "Vasoactive intestinal polypeptide: abundant immunoreactivity in neural cell lines and normal nervous tissue". *Science*. 192:907-908, 1976.
- 33 Said, S. "VIP: overview" *Gut Hormones*, Churchill Livingstone, Nueva York, p. 465-469, 1978.
- 34 Giachetti, A., Said, S., Reynolds, R., Koniges, F. "Vasoactive intestinal polypeptide in brain: localization in and release from isolated nerve terminal". *Proceedings of the National Academy of Science*. E.U.A. 74:3424, 1977.
- 35 Bodansky, M., Kausner, Y., Said, S. "Biological activities of the synthetic peptides corresponding to fragments and to the entire sequence of the vasoactive intestinal peptide". *Proceedings of the National Academy of Science*. E.U.A. 70:382-384, 1973.
- 36 Falko, J., Crockett, S., y colaboradores "Gastric inhibitory polypeptide stimulated by fat ingestion in man". *Journal of clinical Endocrinology and Metabolism*. 41:260-265, 1975.
- 37 Cataland, S. "Physiology of gastric inhibitory polypeptide in man". *Gut Hormones*. Churchill Livingstone, Nueva York, p. 288-293, 1978.
- 38 Cleator, I., Gourlay, R. "Release of immunoreactive gastric inhibitory polypeptide stimulated by oral ingestion of food substances". *American Journal of Surgery*. 130:128-135, 1975.
- 39 Wolfe, M., y colaboradores. "Effect of antibodies to gastric inhibitory peptide on gastric acid secretion and gastrin release in the dog". *Gastroenterology* 84:941-948.
- 40 Floyd, J., Fajans S., Pek, S. "Physiologic regulation of plasma levels of PP in man". *Gut Hormones*. Churchill Livingstone, Nueva York, 247-253, 1978.
- 41 Adrian, T., y colaboradores. "Mechanism of PP release in man". *Lancet*. 1:161-163, 1977.

- 42 Schwartz, T., Stenquist, B., Olbe, L. "Physiology of mammalian PP and the importance of vagal regulation". *Gut Hormones*.
- 43 Schwartz, T., "PP response to food in duodenal ulcer patients before and after vagotomy". *Lancet*. 1:1102-1105, 1976.
- 44 Floyd, J., Fajans, S., Chance, R. A newly recognized PP, plasma levels in health and disease". *Recent Progress in Hormone Research*. 33:519-570, 1977.
- 45 Floyd, J. "Pancreatic Polypeptide". *Clinics in Gastroenterology*. 9:657-672, 1980.
- 46 Brown, J., Cook, M., Dryburgh, J., "Motilin, a gastric motor activity - stimulating polypeptide: final purification, aminoacid composition and C-terminal residues". *Gastroenterology*. 62:401-404, 1972.
- 47 Domschke, W. "Spectrum and mode of gastrointestinal actions". *American Journal of Digestive Disease*. 22:454, 1977.
- 48 Jennewein, H. "Motilin and lower esophageal sphincter". *Gut Hormones*. Churchill Livingstone, Nueva York, p. 359-362, 1978.
- 49 Grimelius, L., Polak, J., Solcia, E., Pearse, A. "The enteroglucagon cell". *Gut Hormones*, Churchill Livingstone, Nueva York, p. 365-368, 1978.
- 50 Holst, J. "Physiology of enteric glucagon-like substances". *Gut Hormones*. Churchill Livingstone, Nueva York, p. 383-386, 1978.
- 51 Bloom, S., Polak, J., "Motilin and Neurotensin". *Clinics of Endocrinology and Metabolism*. 8:401-411, 1979.
- 52 Carraway, R., Demers, L., Leeman, S. "Hyperglycemic effect of Neurotensin, a hypothalamic peptide". *Endocrinology*. 99:1452-1462, 1976.
- 53 Powell, D., Skrabanek, P. "Brain and Gut". *Clinics in Endocrinology and Metabolism*. 8:299-312, 1979.
- 54 Thor, K., Rosell, S., Rökæus, A., Kager, L. "(Gln⁴)-Neurotensin changes the motility pattern of the duodenum and proximal jejunum from a fasting type to a fed type". *Gastroenterology*. 83:569-574, 1982.
- 55 Brown, M., Villarreal, J., Vale, W. "Neurotensin and Substance P effects on plasma insulin and glucagon levels". *Metabolism* 25:1459-1461, 1976.
- 56 Brown, M., y colaboradores. "Neurotensin-like and bombesin-like peptides, central nervous system distribution and actions". *Gut Hormones*, Churchill Livingstone, Nueva York, p. 550-558, 1978.
- 57 Baca, I., y colaboradores. "Interaction of neurotensin, CCK and secretin in the stimulation of the exocrine pancreas in the dog". *Gastroenterology*. 84:556-561, 1983.
- 58 Polak, J., y colaboradores. "Endorphins" *Gut Hormones*. Churchill Livingstone, Nueva York, p.501-506, 1978.
- 59 Goldstein, A. "Opioid peptides (endorphins) in pituitary and brain". *Science*. 193:1081-1086, 1976.
- 60 Li, C.H., Chung, D. "Isolation of an untriakontapeptide with opiate activity from camel pituitary glands". *Proceedings of the National Academy of Science*, E.U.A. 73:1145-1148, 1976.
- 61 Snyder, S. "Opiate receptors and internal opiates". *Scientific American*. 236:44-56, 1977.
- 62 Feldberg, W. "Pharmacology of the central actions of endorphins" *Gut Hormones* Churchill Livingstone, Nueva York, p. 495-500, 1978.
- 63 Van Ren, J., Wied, D. "Induction of tolerance to the analgesic action of lipotropin C fragment". *Nature*. 264:793, 1976.
- 64 Graf, L., y colaboradores "Comparative study on analgesic effect of Met5-enkephalin and related lipotropin fragments". *Nature* 263:240/241-1976-
- 65 Konturek, S., y colaboradores. "Effects of enkephalin on the gastrointestinal tract". *Gut Hormones*, Churchill Livingstone, Nueva York, p. 507-512, 1978.
- 66 Crockett, R., Shaw, E., Peikin, S. "Enkephalins mediate CCK induced gallbladder contraction in the guinea pig". *Gastroenterology*, 84:1403, 1983.
- 67 Rincón, M., Mata, J. "Hormomas gastrointestinales: revisión". *Revista Mexicana de Gastroenterología*. 46:37-43, 1981.
- 68 Gallacher, D., Petersen, O. "Substance P increases membrane conductance in parotid acinar cells". *Nature*. :283-395, 1980.
- 69 Jessenk, y colaboradores. "Peptide-containing neurons connect the two ganglionated plexuses of the enteric nervous system". *Nature*. 283:391-393, 1980.
- 70 Powell, D. "The pathophysiology of substance P in man". *Gut Hormones*. Churchill Livingstone, Nueva York, p. 524-529, 1978.
- 71 Polak, J., Buchan, A. y colaboradores "Bombesin in the gut". *Gut Hormones* Churchill Livingstone, Nueva York, p. 541-543, 1978.
- 72 Corazziari, E., y colaboradores. "Effect of bombesin on lower esophageal sphincter pressure in humans". *Gastroenterology* 83:10-14, 1982.
- 73 Taché, Y. "Bombesin: central nervous system action to increase gastric mucous in rats". *Gastroenterology*. 83:75-75, 1982.
- 74 Porreca, F., Burks, T. "Centrally administered bombesin affects gastric emptying and small and large bowel transit in rat". *Gastroenterology* 85:313-317, 1983.