

Las Hormonas del tubo Digestivo

*Dr. Alfredo Martén Obando

Es oportuno recordar que este grupo de hormonas fue el primero en ser descubierto, aunque no haya sido sino hasta la presente década en que nuevamente su interés dentro de la química, la fisiología y la clínica, ha vuelto a ocupar un sitio de capital interés.

Hoy en día aceptamos que los procesos fisiológicos fundamentales de la digestión están controlados por mecanismos nerviosos y hormonales. Principios éstos que fueron ya seriamente presentados a fines del siglo pasado e inicios del presente por Pavlov, al estudiar la secreción pancreática exocrina y la influencia del nervio vago sobre la secreción gástrica, en el primer caso; y por Bayliss y Starling en 1902 al descubrir la secretina, en el segundo. Estos últimos encontraron que la secreción pancreática inducida por la presencia del quimo ácido en el duodeno (hecho demostrado ya antes por Pavlov), se seguía produciendo con el intestino denervado. Postularon así la existencia de un "mensajero" químico que se liberaba de las células epiteliales y pasaba luego a la circulación general para llegar finalmente al páncreas donde actuaría como un estímulo específico para la secreción.

Posteriormente, y en gran parte por la dificultad para purificarlas, hubo un receso hasta la utilización del radio-inmunoensayo (RIA), que ha permitido medir los péptidos que hoy se estudian con gran interés y en concentraciones del orden de los diez millonésimos de

mg/ml de plasma. (1,2,3). Con el agravante que no son todos los centros que disponen de este costoso procedimiento.

Hoy día se ha evidenciado que existen semejanzas de importancia en morfología, características funcionales y origen embriológico entre las células endocrinas entéricas y células con funciones de ese tipo localizadas en otras partes del cuerpo, generalmente no asociadas al tubo digestivo. (4). Esto nos obliga a plantear que las hormonas del tubo digestivo son parte de un sistema estrechamente relacionado con otros sistemas secretores endocrinos y neuroendocrinos.

Más aún, la contribución de la microscopía electrónica ha permitido diferenciar cerca de una docena de diferentes tipos de células endocrinas, y ubicar los diferentes sitios en que éstas se encuentran. También la microscopía de luz en asocio a la inmunocitoquímica que liga anticuerpos hormonales específicos a medios fluorescentes, logra localizar las células que producen esa hormona. Esto ha permitido detectar atrofas, hiperplasias y verdaderos tumores benignos y malignos, de tipo endocrino en porciones de mucosa de diferentes sitios del tubo digestivo. (5).

Los tres péptidos gastrointestinales a los que comúnmente se les ha atribuido actividad hormonal son la secretina, la gastrina y la colectistoquinina (CCK). Todas ellas han sido descubiertas, partiendo de sus respectivos hechos fisiológicos, hasta llegar a aislar cada péptido del extracto de tejido mucoso correspondiente, y luego reproduciendo el hecho fisiológico en el órgano blanco dener-

*Asistente de Gastroenterología y Docente Ad-honorem Sección y Cátedra de Medicina, Hospital México, C.C.S.S.

vado. Pero al presente hay hechos para los que la evidencia fisiológica sugiere mediación hormonal, y sin embargo el mensajero químico no se ha descubierto aún. Como ejemplos citemos las enterogastronas y las incretinas que mencionaremos más adelante.

De acuerdo a las semejanzas en cuanto a la secuencia de aminoácidos, se pueden distinguir dos grandes familias de péptidos hormonales en el tubo digestivo. Son la familia gastrina/CCK, y la familia secretina/glucagon. Lo más probable es que ambas familias procedan de un gene ancestral común que dio origen a dos genes hijos que limitados por la acción de la selección natural, evolucionaron en forma independiente con mutaciones de sus ácidos nucleicos. (4).

I FAMILIA GASTRINA/CCK:

La gastrina porcina y la CCK tienen una amida pentapéptida carboxi terminal idéntica, y una tirosina en posición 6 (gastrina) o 7 (CCK). (6).

1. Gastrina:

Consta principalmente de las grandes gastrinas y las pequeñas gastrinas que poseen el mismo fragmento biológicamente activo. Ambos grupos son similares aunque las grandes permanecen por más tiempo en la circulación y son menos activas que las pequeñas.

Se encuentran en el antro del estómago y parte alta del intestino delgado. Se liberan ante la presencia de polipéptidos, aminoácidos, y la distensión del estómago. Son inhibidos por la acidez y su principal acción es estimular la producción ácida del estómago. También tienen una acción trófica directa sobre las mucosas en donde son liberadas, y a concentraciones muy elevadas aumentan la actividad motora gástrica, ayudando a mantener el tono del "esfínfer" esofágico inferior y así prevenir el reflujo ácido. Finalmente parecen estimular algunas funciones motoras en el antro gástrico. En el síndrome de Zollinger-Ellison se producen en muy elevadas concentraciones porque su producción es autónoma y escapan del sistema de retroalimentación que normalmente las regula. (7,8).

2. Colecistoquinina - Pancreozimina (CCK - PZ):

Como con las gastrinas, probablemente hay un grupo de moléculas pequeñas (más activas y de duración más efímera en sangre), y otro de moléculas grandes (menos activas y de duración más prolongada en sangre), que

tienen idéntica la porción biológicamente activa. A concentraciones elevadas, por encima de los valores fisiológicos, todas las variantes tienen acciones iguales a las correspondientes de las gastrinas. Se producen en el intestino delgado (duodeno, yeyuno y en menor cantidad en el íleo). Pasan a la sangre con el estímulo de las grasas y proteínas de la dieta normal y producen contracciones vigorosas de la vesícula biliar expulsando bilis al duodeno y también producen grandes cantidades de jugo pancreático rico en enzimas. (2). Debido a estas acciones, se usa actualmente para estudios fisiológicos y radiológicos de vesícula y en estudios funcionales del páncreas.

II FAMILIA SECRETINA/GLUCAGON:

Los péptidos aquí agrupados son la secretina, GIP, VIP y Glucagón. Todos tienen longitudes moleculares similares y una fenilalanina en la posición 6 residual. En otros sitios de las moléculas se comparten algunos residuos por pares peptídicos a saber: secretina/VIP (5 pares), GIP/Glucagon (5 pares), y secretina/glucagon (4 pares). (9).

1. Secretina:

Se encuentra principalmente en el duodeno y parte alta del yeyuno y se libera cuando el pH baja de 4.5, lo cual es muy poco frecuente en condiciones fisiológicas. Ello ha llevado a algunos autores a negar que esta hormona se produzca después de las ingestas. (10). Sin embargo tal punto ha sido aclarado al demostrar que la secretina y la CCK tienen una acción sinérgica. (11). Aunque se libera en grandes cantidades después de infusiones de ácido clorhídrico, hay que tener presente que esta situación es totalmente artificial. Su principal acción es estimular la secreción pancreática de agua y bicarbonato. En menor grado también estimula la salida de bilis e insulina, conlleva mayor producción de enzimas pancreáticas y de tripsina gástrica.

2. Glucagon:

Es liberado a la sangre por las células que producen en el íleo terminal y el colon, con el estímulo de los triglicéridos y carbohidratos de la dieta. Posee los mismos atributos de las otras hormonas de esta familia, pero la principal es el estímulo de la glicogenólisis y la gluconeogénesis hepáticas que conducen a hiperglicemia. (12). En los pacientes con Síndrome de Dumping se encuentra en muy elevadas concentraciones, probablemente

te por la presencia de mayor cantidad de alimento no digerido en los sitios terminales donde se estimula su producción.

3. Péptido inhibidor gástrico (GIP):

Se produce en el yeyuno y porción superior del íleo y lo estimulan, al igual que el glucagón, los carbohidratos y las grasas. Se conoce poco de este péptido pero parece que sus acciones antiácida y de liberación de insulina son las principales. Hay tendencia a usar esta incretina en el tratamiento de la enfermedad ácido péptica y de diabéticos de aparición tardía, cuya liberación de insulina post prandial es insuficiente. (13).

4. Péptido intestinal vasoactivo (VIP):

Las células que lo liberan a la circulación se distribuyen a lo largo de todo el tubo digestivo (desde el esófago hasta el recto). Aunque no se sabe exactamente cómo se estimula su liberación, parece ser que se produce como la del glucagón, y sus acciones son muy similares a las de éste, aunque probablemente se lleve a cabo en diferentes órganos blanco. En menor grado produce todas las otras acciones propias de su familia. También es un potente vasodilatador y productor del jugo del intestino delgado. (14).

III Otros péptidos biológicamente activos producidos en el tubo digestivo no parecen tener estructuras químicas asociadas a las dos familias anteriores. Más aún, se sabe poco de los estímulos para su producción y acción hormonal.

1. Motilín:

Se produce en el yeyuno y tiene acción en la contracción del cuerpo y antro del estómago, a la vez que aumenta la presión del píloro y del duodeno. (15).

2. Somatostatina:

Se produce en las células D del tubo digestivo y pareciera ser una hormona de acción local semejante a la histamina, aparte de su acción de inhibición de la hormona de crecimiento. (16).

3. Quimodenina:

Estimula la secreción enzimática del quimotripsinógeno pancreático. (14).

4. Enterogastronas:

Liberadas en el duodeno e inhiben la secreción ácida del estómago. (17).

5. Otras, como la sustancia P, histamina, serotonina, y bradiquinina deben ser mucho más estudiadas antes de poder hablar en propiedad de ellas como hormonas del tubo digestivo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- GREGORY, R.A. y TRACY, H.J.: J. Physiol. 156:523,1961.
- 2.- JORJES, J.E. MUTT., V.; KAZYMIENY, J.: Acta Chem. Scand., 18:2408,1964.
- 3.- BLOOM, S.R.; POLAK, J.M.; PEARSE, A.G.E.: Lancet. 2:14,1973.
- 4.- DOCKRAY, G.J.: Gastroenterology, 72:344,1977.
- 5.- POLAK, J.M.; BLOOM, S.R.; ADRIAN, T.E., et al.: Lancet, 1:328,1976.
- 6.- MORLEY, J.S.; TRACY, H.S.; GREGORY, R.A.: Nature, 207:1356,1965.
- 7.- BLOOM, S.R. Medicine, 2:24-25,1977.
- 8.- YALOW, R.S.; BERSON, S.A.; en Anderson, S. Almqvist y Wiksell, Estocolmo, 1973, pp. 83-91.
- 9.- GOSSMAN, M.I., et al.: Gastroenterology, 67:730,1974.
- 10.- RAYFORD, P.L.; MILLER, T.A.; THOMPSON, J.C.: New Eng. J. Med.; 294:1093, 1976.
- 11.- MEYER, J.H.; SPINGOLA, L.J.; GROSSMAN, M.I., Amer. J. Physiol., 221:742, 1971.
- 12.- JOHNSON, L.R.; GROSSMAN, M.I.; Amer. J. Physiol. 217:1401,1969.
- 13.- PEDERSON, R.A.; SCHUBERT, H.E.; BROWN, J.C.: Diabetes, 24:1050,1975.
- 14.- PEARSE, A.G.E.; POLAK, J.M.; BLOOM, S.R.: Gastroenterology, 72:746,1977.
- 15.- BROWN, J.C.; COOK, M.A.; DRYBURGH, J.R.: Can. J. Biochem. 51:533,1973.
- 16.- ARIMURA, A.; SATO, H.; DUPONT, A.; et al.: Science, 189:1007,1975.
- 17.- STRAUS, E.; GERSON, C.D.; YALOW, R.S.; Gastroenterology, 66:175,1974.