

APUDOMAS PANCREATICOS (PARTE I)

CONSIDERACIONES ANATOMICAS Y FISIOLÓGICAS

ALFREDO L. JACOME C., M.D.
Médico-Cirujano de la Universidad Javeriana;
adscrito al Servicio de Inmunología, Hospital Infantil
"L. V. de S.", Bogotá

ALFREDO JACOME ROCA, M.D., F.A.C.P.
Miembro de Número de la Academia Nacional de
Medicina.
Ex-Presidente de la Sociedad Colombiana de
Endocrinología

I. INTRODUCCION

Durante muchos siglos el ser humano vivió un fenómeno que los historiadores denominaron oscurantismo; la medicina no escapó a estas circunstancias. Sin embargo, el ingenio y potencialidad humanos podían llegar a límites insospechados y fue así como de una manera relampagueante llegamos a nuestros días con un alud de conocimientos sobre mundos gigantescos y minúsculos.

Muchos son los hombres que encerrados en grandes laboratorios han hecho avanzar las ciencias denominadas de la salud; también ha sido invaluable la participación del clínico con sus observaciones; en nuestros días muchos fenómenos que no son del caso anotar, nos han llevado a la superespecialización en todos los campos, siendo ejemplos de estos, la medicina interna con sus aspectos endocrinológicos, o la cirugía y un novísimo campo llamado cirugía endocrinológica.

Nombres como los de los doctores Pearse, Zollinger, Ellison y más recientemente Steve Bloom y Julia Polak entre otros, nos han puesto en contacto con una aventura que apenas comienza. El sistema APUD siempre estuvo ahí ante nosotros, e inclusive, con denominaciones distintas, como sistema endocrino, aparato neuro-humoral y otros. Sólo hasta ahora con el avance de la bioquímica, microscopía electrónica y ciencias básicas afines ha comenzado la unificación de criterios al respecto.

II. ASPECTOS ESTRUCTURALES DEL PANCREAS

A. Origen embriológico

Un primordio pancreático es reconocido en el embrión humano de 3 mm como unas evaginaciones dorsales y

ventrales del intestino primitivo a nivel del divertículo hepático. El divertículo pancreático aparece como unos conductillos epiteliales alineados, con ramas proliferantes que se subdividen extensamente en el mesodermo primitivo adyacente. En los mamíferos, el páncreas maduro está formado por la fusión de estas dos evaginaciones; el cuerpo y la cola del páncreas se derivan del divertículo dorsal y la cabeza del ventral. A pesar de lo difícil de notar, los sistemas conductivos embrionarios continúan posteriormente separados. Experimentalmente se han identificado células endocrinas en divertículos pancreáticos primitivos; a este respecto se ha encontrado que células de la cresta neural poseen características APUD a las 72 horas en el embrión del pollo, siendo similares los hallazgos en el embrión del ratón; sin embargo morfológicamente en el humano no se han reconocido antes de la novena semana.

Las células endocrinas son reconocidas inicialmente como células solitarias dentro de la periferia de los conductos primitivos. Etapas posteriores revelan agregados celulares endocrinos demarcados, periductulares, a las 10.5 semanas, y penetración capilar a los mismos a las 11.5 semanas. La vascularización está bien formada a las 16 semanas y algunos islotes discretos se reconocen a las 23 semanas.

Durante este período los islotes son numerosos dentro de los conductos exocrinos y puede ser evidencia de la entrada continua de células primitivas que propenden por diferenciarse en tejido endocrino. Algunos estudios mostraron células fuertemente fluorescentes en áreas pancreáticas con estructura similar a la de los conductos; alguna fluorescencia fue visible en tejido presuntamente acinar. Células A, células D y células PP se han identificado en el páncreas humano fetal de 11 semanas; a la semana aparecen las células B, orden de aparición semejante en varias especies.

Con la maduración continua, los islotes embrionarios asumen una consistente configuración topográfica. Células endocrinas de embriones jóvenes están aleatoriamente organizadas como células solitarias o agrupamientos de células pequeñas en la periferia del conducto epitelial primario. Posteriormente los agregados son más prominentes y las células B se agrupan centralmente o no en el interior del islote. Estas células B están rodeadas por una capa celular de células A, D y PP en número variable; gradualmente cada célula del islote se coloca cerca al lumen capilar; así los islotes presentan un ordenamiento acordonado. En el último trimestre los agregados endocrinos se condensan y muestran mayor uniformidad. Al nacimiento el patrón celular mixto con un grupo de células B predomina. Estas células han sido clasificadas como anfífilas o células islote-ancino, y representarían estados transicionales de diferenciación hacia los destinos endocrino o exocrino.

En forma más general, Dockray nos habla de células APUD derivadas de los ectoblastos intestinales y pancreáticos originados del endodermo, aunque algunas otras del ectodermo; tanto esta teoría como la anterior no han sido plena y satisfactoriamente demostradas.

B. Características macroscópicas

Nuestra intención no es realizar un análisis exhaustivo de la anatomía del páncreas, sino dar una visión topográfica y muy práctica con fines de ubicar al lector desprevenido y a la vez dar las bases para la aproximación quirúrgica inicial.

1. Descripción

El páncreas es una glándula exocrina y endocrina de consistencia blanda con muy poco tejido conectivo. Consiste de cabeza, cuello, cuerpo y cola. El peso medio es aproximadamente 90 g. en hombres y 85 g. en mujeres, de los cuales entre 2 y 5 gramos corresponden al páncreas endocrino que se encuentra esparcido por toda la glándula.

La cabeza yace dentro de la curva del duodeno y es superada frontalmente por la porción pilórica estomacal y la primera parte del duodeno. El colédoco desciende tras la primera parte duodenal, tras la cabeza del páncreas, finalmente entrando al duodeno. Las arcadas pancreático-duodenales se encuentran al frente y detrás de la cabeza y parcialmente descansan en él. El proceso uncinado es una prolongación de la parte izquierda y más baja de la cabeza y se proyecta arriba y a la izquierda tras los vasos mesentéricos superiores; la vena mesentérica superior se encuentra a la derecha de la arteria.

A continuación sigue el cuello que para algunos autores es simplemente parte del cuerpo. El cuerpo y la cola van hacia la izquierda cruzando la columna vertebral. La cola se proyecta hacia el vaso, donde en contacto con él, descansa el cuerpo, el cual está bajo el tronco celíaco y

arriba de la flexión duodenoyeyunal, es de forma prismática; presenta superficies anterior, posterior e inferior y bordes superior, anterior e inferior.

2. Relaciones

Las principales estructuras al frente del páncreas son el estómago y algunas veces el colon transversal. Las relaciones posteriores son: tras la cabeza, la vena cava inferior, la arteria aorta, los vasos renales y gonadales, y parte del riñón derecho; tras el cuello, las venas porta y mesentérica superior; tras el cuerpo, el diafragma, el riñón y glándula suprarrenal izquierdos y los vasos renales; la cola al ser más móvil es más variable en sus relaciones; la vena esplénica frecuentemente está tras el cuerpo y la cola. La muy tortuosa y variable arteria esplénica está sobre la vena en el borde superior.

En cuanto a las relaciones peritoneales, el páncreas es retroperitoneal, aunque la cola se encuentra rodeada por él.

Las dos capas del mesocolon transversal se proyectan desde el páncreas hacia adelante. Bajo la línea de unión del mesocolon transversal, el páncreas está cubierto al frente por peritoneo, el cual forma la pared posterior del saco menor. La capa más baja del mesocolon cubre la superficie inferior del cuerpo y la anterior de la cabeza, desde la cual pasa al frente de la tercera y cuarta partes del duodeno y continúa como la capa derecha del mesenterio.

3. Conductos pancreáticos

El conducto pancreático, el cual es usualmente la principal salida para la secreción pancreática, comienza en la cola y corre hacia la derecha cerca a la superficie posterior de la glándula, cerca al cuello da vuelta abajo y a la derecha y se relaciona con el colédoco con el cual se vacía en la segunda parte del duodeno en la papila de Vater. Frecuentemente un conducto accesorio está presente, este drena parte de la cabeza, corriendo hacia arriba, al frente del conducto pancreático, terminando en la papila menor.

4. Irrigación y Drenaje Linfático

El páncreas es irrigado por las arterias pancreático-duodenales y por ramas de la arteria esplénica. Las arterias pancreático-duodenales anteriores, superior e inferior, forman una arcada al frente de la cabeza del páncreas, y las arterias pancreático-duodenales posteriores superior e inferior forman otra arcada detrás de la cabeza del páncreas. Ambas arcadas irrigan al páncreas y al duodeno. El páncreas también recibe un número de ramas de la arteria esplénica. Ocasionalmente hay un puente arterial que atraviesa al frente de la cabeza del páncreas entre las arterias gastroduodenal y mesentérica superior. Las venas de forma más variable acompañan a las arterias.

Los vasos linfáticos que drenan el páncreas se extienden a todos los nódulos adyacentes: esplénicos, mesentéricos, celíacos, hepáticos y gástricos.

5. Inervación

El páncreas es inervado por fibras de los plejos celíaco y mesentérico superior. Estas fibras son autonómicas y sensoriales, e incluyen: fibras simpáticas, fibras parasimpáticas y fibras sensoriales. Las fibras parasimpáticas son capaces de activar las células secretorias del páncreas. Las fibras sensoriales incluyen algunas relacionadas con reflejos y otras relacionadas con dolor. Las fibras del dolor entran a la médula espinal por sus nervios espláncnicos. También se encuentran corpúsculos lamelados numerosos tanto en el páncreas como en el mesenterio pero sus funciones no son del todo conocidas (1, 2, 3, 4).

C. El sistema APUD

1. Generalidades

La sigla APUD, derivada del idioma inglés y popularizada de esta forma en nuestro medio al punto de no corresponder a una sigla similar en nuestro idioma, hace referencia a las células especializadas del sistema endocrino difuso que toman y descarboxilan precursores aminados.

Como células endocrinas, las células APUD contienen gránulos en su interior. Muchos de sus productos son hormonas bien conocidas como ACTH, adrenalina, glucagón, calcitonina y otros; otros de sus productos se conocen como "AGENTES HUMORALES" y su conocimiento va asociado actualmente con algunas entidades clínicas.

Las células APUD consisten en neuronas especializadas al igual que células endocrinas, por esto en algunas ocasiones se ha denominado sistema neuroendocrino difuso; también se han considerado las hormonas peptídicas como neurotransmisores modificados (5) y las células endocrinas como "paraneuronas".

Las hormonas APUD se unen la mayoría de las veces a receptores en la membrana celular, actúan en sus efectores y modifican la acción de los mensajeros finalmente aumentando o disminuyendo determinada función.

Las células endocrinas APUD son enterocromafines, argentafines o claras argirófilas; ellas tienen un contenido aminofluorogénico; sin embargo hoy en día esta terminología de identificación celular está comenzando a variar con la aparición de las técnicas de localización celular inmunohistoquímicas; esto ha simplificado su nomenclatura, permitiendo la identificación precisa celular sobre la base de su producto específico sintetizado.

2. Sistema APUD pancreático

a. Identificación

Las células B sintetizadoras de insulina se identifican usando tinciones fuscina aldehído, pseudoisocianina o tricromotioina aldehído; estas tinciones no son específicas para insulina, sin embargo han demostrado ser de utilidad al correlacionarse con la densidad de los gránulos B y no reaccionar con los no Beta. Las células no B se han identificado con tinciones de impregnación de plata, tinción de Hellman-Hellerstron y la tinción de Grimelius; al igual que en el caso anterior tampoco hay muy buena especificidad.

En cuanto a las técnicas inmunohistoquímicas, algunos antisueros pueden reaccionar con componentes tisulares o presentar reacción cruzada con hormonas polipeptídicas que comparten determinantes antigénicos comunes.

b. Microscopía de luz

Aunque se encuentran dispersas por los lóbulos pancreáticos, las células APUD se encuentran principalmente en la cola. Se estima un número de un millón de estas células en el páncreas, que vendría a ser del 1 al 3 por ciento del volumen pancreático total. Sus diámetros varían entre 100 y 200 μm y son de forma irregular. Los islotes no están encapsulados pero ciertas cantidades de colágeno los separan de las células acinares adyacentes. Los islotes están organizados en columnas irregulares anastomosadas por los capilares vecinos. La mayoría de las células están en contacto con estos capilares y están separadas del endotelio capilar fenestrado por membrana basal y ocasionales pericitos, principalmente. La inervación colinérgica y adrenérgica entra con los vasos aferentes e inerva los islotes; parece ser que la inervación produce una modulación neurogénica de la liberación hormonal. Las células B tienden a ocupar el inferior del islote pero también se localizan en la periferia y entre los capilares. Las células B son constantes en todas las porciones del páncreas. Las células A se encuentran sobre todo en la cola, mientras que las células PP son abundantes en la cabeza. Parece ser que las células PP se originan en la porción ventral y son irrigadas por la arteria pancreaticoduodenal inferior, mientras que las A vienen de la porción dorsal y son irrigadas por las arterias esplénica y gastroduodenal. (Fig. 1).

c. Microscopía electrónica

1. Células B

Poseen núcleos redondos u ovales con prominentes nucleolos y fina cromatina dispersa. Los gránulos distintivos están rodeados de membranas lisas presentando núcleos centrales redondos, cuadrados, rectangulares, hexagonales e irregulares exhibiendo una densidad electrónica homogénea. Formas cristalinas se pueden ver cuando hay variación química o física en la estructura y almacena-

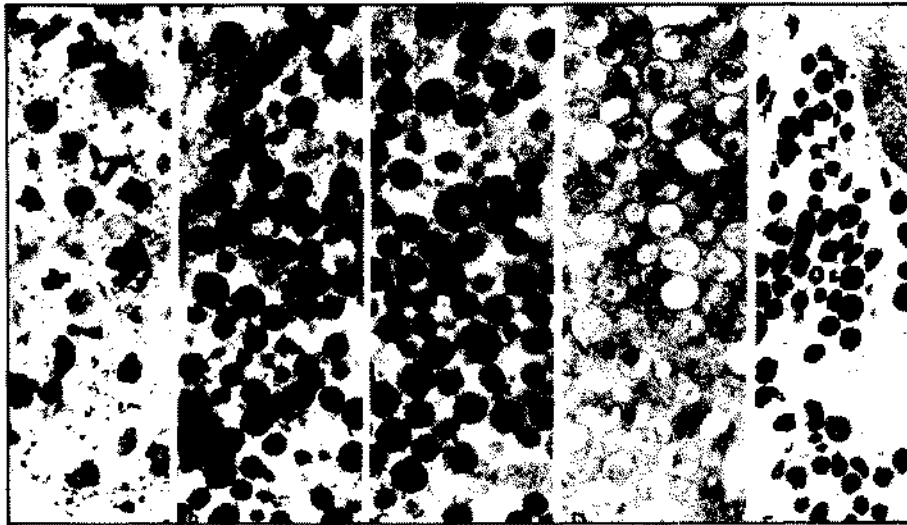


Fig. 1. Características de los gránulos citoplasmáticos. A. Células B. B. Células A. C. Células D. D. Células G. (Cortesía del Dr. Lázaro Jiménez).

miento de la insulina. También se han encontrado en el citoplasma, gránulos pálidos que se han sugerido son gránulos inmaduros responsables por la liberación inmediata de insulina, mientras que los oscuros representan la insulina almacenada. La preproinsulina es sintetizada por el retículo endoplásmico rugoso y condensada en elementos transicionales que salen desde la cisterna terminal rugosa. Luego de un transporte microvesicular, la proinsulina es elevada a insulina y péptido C en el aparato de Golgi. Estas dos sustancias que no cocristalizan se encuentran juntas en gránulos rodeadas por membranas limitantes. Los eventos de movimiento que ocurren durante la formación del gránulo y su descarga al espacio intercelular, no son muy bien entendidos, aunque parece ser que un sistema de microtúbulos y microfilamentos activados por calcio participan en el fenómeno.

Finalmente ocurre exocitosis para la secreción de insulina, acoplándose con una posterior pinocitosis, que da por resultado una vesícula intracelular que se degrada o recicla.

En ciertas condiciones la hiperglicemia produce una demanda aumentada de insulina y una adaptación compensatoria celular que lleva a la formación de nuevas células B, parenquimatosas.

2. Células A

Estas son las encargadas de la producción del glucagón. Los gránulos alfa poseen un núcleo interno redondo denso, y exhiben a diferencia de las células B un pequeño espacio entre el núcleo y la membrana limitante. El preproglucagón sufre un clivaje proteolítico pasando a glicentina, un precursor del glucagón. Los lugares intracelulares del proceso hormonal no han sido establecidos, aunque algunas pruebas inmunorreactivas con glicentina y glucagón han sugerido el espacio perinuclear y nuclear respectivamente.

3. Células D.

Estas células poseen numerosos gránulos esféricos ovoides o elípticos que sintetizan somatostatina. Su producto secretorio amorfo tiene una densidad electrónica más baja que los gránulos alfa. Las células D se encuentran dispersas por todo el islote y usualmente mantienen relaciones topográficas contiguas a las células A y B. Probablemente el efecto inhibitorio de la somatostatina sobre el glucagón e insulina es facilitado por interacciones célula-célula o acciones paracrinas. Parece también que son fuente de producción de GHRH (6).

4. Células PP

Los gránulos PP son ovoides o redondos, y más pequeños que los A y B, pero con densidad intermedia entre dichos gránulos. Los abundantes gránulos generalmente llenan el citoplasma. Las células PP invariablemente se encuentran en la periferia del islote. El papel metabólico de estas células no ha sido bien esclarecido.

Aparte de los gránulos, los núcleos son ovoides, el retículo endoplásmico rugoso inconspicuo y las mitocondrias son comunes para todas las células. Inclusiones citoplásmicas multivesiculares con apariencia de seroide o lipofuscina se encuentran en células B adultas viejas y a veces en células A, pero rara vez en células D y PP.

b. Intervención e irrigación de los islotes

Los islotes son irrigados y compartimentalizados por una red de capilares comunicantes. Se ha postulado que existe un sistema portal insulo-acinar, el cual primero perfunde los islotes para luego alcanzar los acinos.

Las arterias intralobulares dan las ramas para los islotes. Estas arteriolas aferentes se dividen en la red capilar endocrina para luego salir como capilares eferentes exocrinos; sin embargo esto no ha sido demostrado.

En microscopía electrónica los capilares de los islotes tienen numerosas fenestraciones, y las células endoteliales se unen entre sí de diversas maneras. Esta permeabilidad capilar especial es responsable de las rapidísimas respuestas pancreáticas a los estímulos sanguíneos.

En cuanto a la intervención, se han visto terminales colinérgicas y adrenérgicas rodeando los islotes y los espacios perivasculares. Sin embargo, algunos experimentos con islotes aislados indican que la inervación no es indispensable para la función insular; la influencia neuronal está más asociada con la modulación neurogénica de la liberación hormonal.

6. Complejos de unión y comunicación insular

Existen varias formas de unión entre las células APUD pancreáticas. Los desmosomas se reconocen como condensaciones focales de material extracelular entre las membranas celulares adyacentes, con una acumulación densa de tonofilamentos orientados hacia la porción interna; su función es la adhesión célula-célula. En otras se encuentran las uniones de fusión, que promueven la adhesión celular y restringen la difusión extracelular. También están las uniones de brecha que dejan espacios intercelulares de 20 a 40 Å, que permiten el paso de iones y moléculas de menos de mil Daltons. Se ha sugerido la existencia de receptores especiales en las superficies enfrentadas que ejercerían funciones metabólicas localizadas. También se ha demostrado que el número y tamaño de las uniones de brecha de las células B es proporcional a su actividad secretora. Hay comunicación activa intercelular por medio de estos complejos de unión, siendo ésta sincronizada.

III. BIODINAMICA HORMONAL DEL SISTEMA APUD PANCREATICO

A continuación analizaremos de una forma discriminada las sustancias hormonales que son, o se piensa son producidas por el páncreas humano, o tienen relación con la patología APUD pancreática en sus aspectos bioquímicos, funcionales y farmacológicos. Antes de iniciar nuestro análisis, nos parece importante explicar algo sobre el mecanismo de acción hormonal.

Las hormonas péptidas que generalmente circulan en estado libre, se acomodan en receptores específicos en la pared celular; a través de alguna clase de transductor activan la adenilciclasa ligada a la membrana celular, la cual cataliza la conversión de ATP en AMP cíclico. Por medio de la fosfodiesterasa el AMP cíclico pasa a 3,5 AMP cíclico, el cual actúa como un segundo mensajero.

Las hormonas esteroideas traspasan la membrana celular activamente llegando al núcleo, donde ejercen su acción a nivel del operón con la final producción de RNA. La teoría de los segundos mensajeros inicialmente mencio-

nada parece ser la más aplicable para las hormonas APUD.

A. Insulina

Esta sustancia marcó un mito al relacionarse con el comienzo de la endocrinología moderna. FREDERICK BANTING y CHARLES BEST, después de numerosos trabajos, mencionaron en agosto de 1921 la palabra isletina; posteriormente Mc LEOD insistió en que la secreción interna del páncreas debía llamarse insulina (7), nombre acuñado en 1909 por MEYER para una hipotética hormona producida en los islotes.

1. Síntesis

En 1967 STEINER y OYER mostraron que la insulina era sintetizada en la fracción microsómica de las células B como una larga cadena única de polipéptidos; esta molécula, la proinsulina, es transportada al aparato de Golgi celular, donde es almacenada en gránulos secretorios. Luego es acortada a una molécula de doble cadena por un proceso proteolítico que remueve la porción central o cadena C (péptido C) de la molécula y deja un polipéptido de 21 aminoácidos o cadena A conectado a otro de 30 aminoácidos o cadena B por uniones disulfuro. Se piensa que el péptido de conexión opera durante el proceso de síntesis de la insulina para asegurar una adecuada alineación de los aminoácidos con enlace de azufre. En el momento de la secreción de la insulina, la proinsulina, el péptido C, y la molécula de insulina de doble cadena son liberados en la sangre. Las insulinas de doble cadena son liberadas en la sangre. La insulina parece ser el único miembro de este trío que ejerce actividad biológica importante, aunque la cadena C es liberada en una cantidad equimolar. Ni la proinsulina, ni el péptido C tienen acciones biológicas que sustituyan cuantitativamente a la insulina, o actúen como antagonistas de la misma. En el estado de ayuno, cuando la secreción de insulina es mínima, la cantidad de proinsulina circulante es casi igual a la de la insulina. Sin embargo cuando existe un poderoso estímulo para la secreción de insulina, se segrega mucha más hormona que precursor. Es probable que el precursor no se degrade a insulina de una forma importante en el músculo o tejido graso, pero sí en el riñón. En cada una de las 80 a 100 células B que hay en cada islote se organiza la síntesis de insulina necesaria para liberar, en lapsos de 60 a 90 segundos (8) (Fig. 2).

2. Fisiología

La glucosa y la hormona del crecimiento son los principales estímulos para la producción de insulina; el glucagón y las catecolaminas, algunas de las sustancias contrarreguladoras, inhiben a la insulina.

La insulina ejerce su efecto principal sobre los sustratos básicos de la dieta; una de las teorías del mecanismo de acción de la insulina es que ésta permeabiliza las mem-

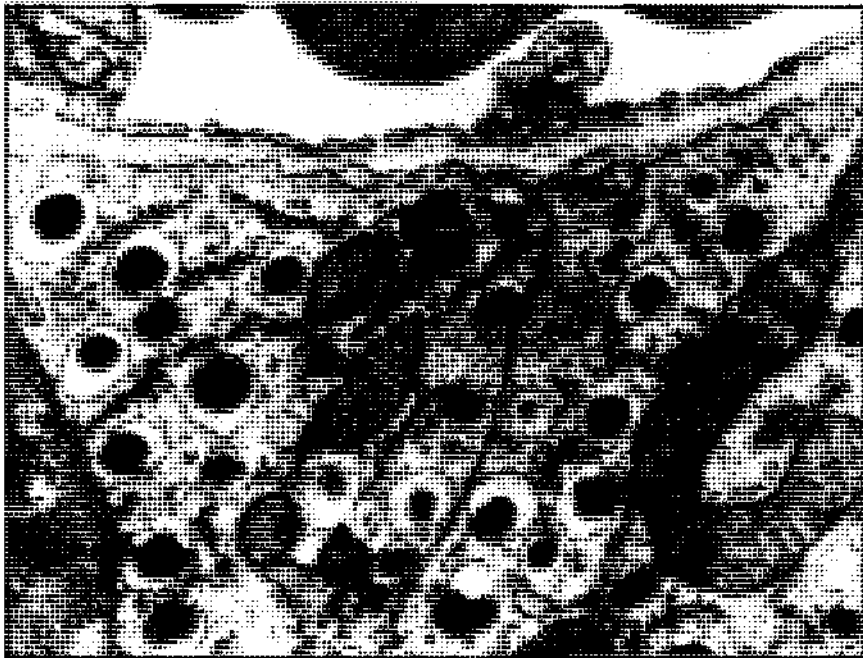


Fig. 2. Célula B sintetizando Insulina (Tomado de Williams RH: Textbook of endocrinology, 6a. Edición)(11).

branas a la glucosa, siendo ésta fosforilada a glucosa 6-fosfato. Esta última se puede convertir en glucosa libre más fosfato, formar glicógeno, formar lactato, piruvato y ATP, entrar en el ciclo de las pentosas, formar mucopolisacáridos o polisacáridos; de todas, las vías más utilizadas son las glicólisis y la glicogenogénesis. En otras palabras, al facilitar la fosforilación de la glucosa, la insulina desencadena todo el metabolismo glicídico. Sobre las grasas ejerce efectos lipogénicos y antilipolíticos. En el tejido muscular y otros, estimula la captación de aminoácidos con la subsiguiente síntesis proteica; también es conocido su efecto sobre el potasio, consistente en su paso por la membrana celular, aumentando su concentración intracelular y repolarizando las membranas.

En resumen, la insulina es una hormona anabólica que favorece la formación de glicógeno, grasas neutras y proteínas, pero principalmente favorece la utilización de la glucosa, para que por medio de la glicólisis anaeróbica y del ciclo del ácido cítrico origine ATP y calor.

3. Aspectos farmacocinéticos

La insulina plasmática con un peso molecular de 6.000 puede estar asociada a ciertas proteínas aunque en su mayor parte circule libre. El volumen de distribución de la insulina es muy similar al líquido extracelular; la concentración insulínica portal es de 50 a 100 microunidades/ml, mientras que periféricamente es de 12 microunidades/ml. Su vida media plasmática es de menos de nueve minutos. Los principales sitios de degradación son el hígado y el riñón, bastando una sola incursión hepática para la mitad de la insulina que lo atraviesa. Se filtra en los glomérulos y se reabsorbe en los túbulos donde también es degradada. El músculo y la grasa actúan de la

misma forma pero en mucha menor cantidad. Parece ser que la destrucción intracelular se lleva a cabo en los lisosomas aunque algunos piensan que la membrana celular también participa. Hay dos sistemas de degradación en el hígado, el primero compuesto por enzimas proteolíticas que dividen la molécula intacta o las cadenas reducidas en péptidos o aminoácidos; un segundo utiliza la enzima glutatión insulina transhidrogenasa que destruye la unión disulfuro.

El páncreas, los testículos y la placenta también degradan la insulina. (9, 10, 11)

B. Glucagón

Cierta "sustancia impura" hacía en los primeros años que la insulina tuviera una acción relativamente hiperglicémica; a dicha sustancia en 1924, KIMBALL, MURLIN y BURGER la denominaron glucagón (12). A partir de 1938 se estudió como una hormona independiente propiamente dicha, pero solo hasta después de 1950 se pudo obtener un extracto puro.

1. Síntesis

El glucagón está compuesto de una larga cadena, presentando triptófano y metionina como constituyentes específicos de su estructura. Esta molécula que pesa 3485, es producida en el retículo endoplasmático granular de las células A, pasando al complejo de Golgi y almacenándose en los gránulos secretores.

Se han encontrado en peces y ratas moléculas que podrían ser precursoras; un péptido similar con un peso de 9.000 DALTONS circula en el plasma humano y canino y se

ha asociado con el proglucagón. El calcio y el AMP cíclico se han asociado con la regulación de su secreción.

2. Fisiología

La función normal del glucagón ya está bien establecida; en general sus acciones son antagonicas a las de la insulina. Después de una comida, la secreción de insulina de las células B y la supresión de glucagón de las células alfa sirven para almacenar sustancias combustibles en hígado, músculo y tejido adiposo. La situación inversa orienta la disgregación de los combustibles intracelulares hacia la satisfacción de las necesidades energéticas del cerebro y otros tejidos. Se ha propuesto un papel afín del glucagón como hormona de lesiones y agresiones sufridas: por ejemplo, el deterioro de la tolerancia a la glucosa y la hiperglucemia notadas en la infección, se asocian, con mayores concentraciones plasmáticas de glucagón. Aumentos similares se ven en los pacientes con quemaduras y después de grandes traumas, aquí el glucagón actúa estimulando la gluconeogénesis y suministrando la glucosa necesaria en condiciones de agresión. En grandes concentraciones el glucagón tiene un efecto inotrópico positivo, relacionado quizá también con su capacidad para estimular la síntesis del nucleótido cíclico en el corazón. En ciertas circunstancias, podría actuar como factor protector de la mucosa gástrica.

3. Aspectos farmacocinéticos

El glucagón pancreático que circula en el plasma es el mismo que se extrae del órgano, aunque una fracción del material inmunorreactivo del plasma está contenida en una fracción biológicamente inactiva de mayor peso molecular.

El glucagón se degrada ampliamente en el hígado y el riñón, así como en el plasma y en sus sitios receptores de las membranas plasmáticas de los tejidos. Su vida media plasmática es aproximadamente de 3 a 6 minutos, similar a la de la insulina. La destrucción enzimática del glucagón se hace por proteólisis y la remoción de la porción aminoterminal de la histidina, determina la pérdida de su actividad biológica. La catepsina C inactiva la hormona, lo mismo que una enzima proteolítica pluri-ficada del músculo esquelético de rata que actúa sobre la insulina y glucagón.(11)

C. Somatostatina

Esta novísima hormona aislada en 1973 por BRAZEAU fue descubierta cuando se realizaban experimentos "in vivo" e "in vitro" sobre la secreción de somatotrofina inmunorreactiva.

1. Síntesis y secreción

Poco se sabe acerca de la formación exacta de este tetradecapéptido con un peso molecular de 1639. Es un polipéptido cíclico de catorce aminoácidos conformado por

un anillo de 12 aminoácidos unidos por puentes disulfuro y dos aminoácidos terminales. Su secuencia biosintética es similar a la de otros péptidos endocrinos; algunos estudios indican la probabilidad de existencia de una prohormona de mayor tamaño.

Esta hormona fue inicialmente aislada de hipotálamo bovino. Posteriormente se obtuvo producto sintético con la misma actividad biológica del natural hallado en las células D pancreáticas (5). La hormona es secretada en el espacio extracelular y alguna otra cantidad se une a receptores de células vecinas. La hormona es producida no sólo en el páncreas sino también en el intestino, estómago (13) y la hipófisis. La estimulación eléctrica del vago causa una liberación de gastrina y somatostatina en el lumen antral y en la sangre venosa gástrica; el pH alcalino inhibe la secreción de somatostatina. La grasa, glucosa, y algunas proteínas causan su liberación intragástrica, al igual que la pentagastrina o el AMP cíclico.

Parece ser que la hormona liberada ejerce su efecto principal en el área donde es secretada. También parece ser que los factores liberadores de insulina y somatostatina son similares.

2. Fisiología

La somatostatina inhibe la liberación de hormona del crecimiento y la hormona estimulante tiroidea. También se ha encontrado que bloquea totalmente la liberación de insulina y glucagón producida por cualquier estímulo conocido. También es un inhibidor potente de la liberación de gastrina y ácido gástrico, aun después de una infusión de pentagastrina; de esta manera actúa directamente sobre las células G e independientemente sobre las células parietales. Inhibe además la liberación de pepsina y motilina, y de una forma muy potente inhibe la contracción vesical y la producción de jugo pancreático; inclusive de alguna forma no dilucidada todavía inhibe la liberación de renina. Su acción sobre la secretina aún es desconocida; cuando se presentan vómitos suprime la producción de VIP y de jugo del intestino delgado.

El aparente mecanismo de acción compromete la inhibición de la liberación hormonal a nivel de la membrana celular, reduciendo el número de procesos exocitóticos y alterando el transporte de cationes bivalentes.

Esta hormona se ha considerado parte del sistema paracrino de Freyter al dirigir su efecto a las células o tejidos vecinos más que a órganos a distancia (5).

En cuanto a los aspectos farmacocinéticos conocidos podemos decir que tiene una vida media plasmática de 1 a 3 minutos y que al ser administrada terapéuticamente ha presentado como efectos secundarios plaquetopenia, náuseas, diarrea y calambres abdominales (14).

D. Polipéptido pancreático (PP)

KIMMELL en 1968 la aisló como un contaminante insulínico, pero sólo hasta 1975 se supo de su existencia en mamíferos al obtenerse un extracto puro.

1. Síntesis

Tiene una secuencia de 36 aminoácidos en todas las especies; en el humano es prácticamente exclusiva su producción pancreática por las células PP o también a veces llamadas células F o D2; nada es sabido de su biosíntesis. Se ha observado mayor concentración hormonal en la cabeza que en la cola del páncreas. Esta hormona difiere de la aislada en el buey en los aminoácidos localizados en las posiciones 6, 10, 11 y 23 y con las 10, 11 y 23 en el cerdo. En estómago e intestino se encuentran pequeñas cantidades.

2. Fisiología

Su papel en la fisiología normal ha sido dilucidado. Su concentración en el plasma asciende rápidamente después de una comida en similar magnitud a la insulina; también ascienden después de una hipoglicemia inducida por insulina. Dosis exógenas de la hormona que producen incrementos en la concentración de PP más bajos que los vistos después de una comida inhiben la secreción proteica y de bicarbonato pancreático estimuladas por secretina y ceruleína, sugiriendo que la cantidad de PP liberada por una comida es suficiente para inhibir la secreción pancreática (15); la liberación postprandial de PP en el hombre debe conllevar alguna señal hormonal o neural desde el intestino al páncreas. Se piensa que se relacionan con el metabolismo de lípidos y carbohidratos, al igual que como factor regulador del crecimiento celular, intestinal, pancreático y hepático. El control hormonal es establecido por el vago y por la alimentación. Los efectos más potentes en perros fueron inhibición de la contracción vesical y aumento del tono del colédoco, con inhibición de la liberación enzimática pancreática. Una acción bifásica de estimulación inicial seguida por inhibición fue observada sobre el bicarbonato pancreático; algo similar se notó en la secreción gástrica. En humanos, el PP inhibió la descarga de tripsina y bilirrubina después de una infusión de PP bovino de una manera similar a lo ocurrido después de comidas; en pacientes colecistectomizados sólo se inhibió la liberación de tripsina (16).

En el pollo, PP causó depleción del glicógeno hepático. No se notó cambio en la glicemia o en la insulina, sin embargo niveles altos de PP se observan en diabéticos.

E. Polipéptido intestinal vasoactivo (VIP)

En 1972 Said y Mutt aislaron del intestino del cerdo un polipéptido lineal de 28 aminoácidos con propiedades vasodilatadoras periféricas que posteriormente se denominó polipéptido intestinal vasoactivo. Esta es un miembro de la familia de hormonas glucagón-secretina con un

peso molecular de 3326. Se encuentra no sólo en intestino sino también en cerebro y sistema nervioso periférico; el páncreas también contiene VIP inmunorreactiva pero en concentraciones mucho más bajas que en el intestino (17).

La vida media plasmática del VIP es de más o menos un minuto. Se libera por estimulación vagal o por concentraciones despolarizantes de potasio o calcio; ningún efecto se ha hallado con las comidas. Por radioinmunoanálisis se han medido niveles por debajo de los 50 picogramos por mililitro.

Sus efectos parecen ser ejercidos de una forma paracrina e inclusive se piensa en su posible papel como neurotransmisor. Es un potente estimulador del jugo pancreático y puede causar hiperglicemia por glucogenólisis hepática. Inhibe la producción de ácido gástrico y estimula la liberación de insulina y glucagón. Es un agente inotrópico y a la vez hipotensor. Estimula la producción de jugo intestinal y activa la adenilciclasa. Pero principalmente su acción se ejerce sobre el músculo liso relajándolo y sobre el páncreas e intestino, aumentando la secreción de agua y electrolitos.

En el páncreas el VIP se encuentra en las células de los islotes. Estudios con RIA revelaron dos regiones antigénicas en las porciones amino y carboxiterminales de las moléculas de secretina y VIP; la región antigénica se localizó en la secuencia 3 a 11 (18).

F. Gastrina y ACTH

Estas dos hormonas como bien es sabido son producidas por las células G gástricas y la hipófisis respectivamente y no por el páncreas; sin embargo, debido a la relación que tienen con la patología APUD pancreática, principalmente en el caso de la gastrina creemos conveniente el realizar una brevísima enumeración de las funciones que poseen y uno que otro aspecto farmacológico de importancia.

En cuanto a la gastrina, incrementa la secreción de ácido gástrico y pepsina.

El crecimiento de mucosa gástrica secretante de ácido, la secreción de enzimas pancreáticas, la secreción de agua y electrolitos por el estómago, páncreas, hígado y glándulas de Brunner, la secreción de insulina, acetilcolina, somatostatina y polipéptido pancreático y la absorción de electrolitos y agua desde el intestino delgado; disminuye la absorción de glucosa desde el yeyuno; y en cuanto al músculo liso, estimula la contracción del esfínter esofágico inferior, estómago, vesícula biliar e intestino, y relaja el músculo pilórico, ileocecal, y el esfínter de ODDI.

Es bien conocido el papel del ACTH en la esteroidogénesis, al igual que sobre las células B pancreáticas y somatotróficas hipofisiarias, en su secreción de insulina y hormona del crecimiento respectivamente; además pro-

TABLA I

**PRODUCTOS DEL PANCREAS ENDOCRINO
Y SUS EFECTOS**

(Según PATIÑO J.F.: Apudomas. Acta Med. Col. 1984;9:116). (2o.)

CEDULA	PRODUCTO	EFECTO CLINICO DE SU NEOPLASIA
B	Insulina	Hipoglicemia
A	Glucagón	Hiperglicemia
D	Somatostatina	Hipoglicemia
	Gastrina	
PP	Polipéptido pancreático	Silencio clínico
D	VIP	Diarrea e hipokalemia
Secrec. ectópica ACTH		Cushing
	GRF	Acromegalia
	Otros	

mueve la lipólisis y estimula la captación de glucosa y aminoácidos en el músculo. Inmunorreactividad similar a la del ACTH se ha encontrado en las células APUD pancreáticas y duodenales. La concentración de ACTH en adultos sanos, es menor de 50 PG/ml; la vida media plasmática es de unos 15 a 25 minutos.

La presencia del péptido intermediario semejante a la corticotropina (CLIP) en las células APUD pancreáticas e intestinales puede indicar que la actividad liberadora de insulina del CLIP es fisiológicamente importante. Más aún, la presencia de moléculas relacionadas con ACTH en estas células puede ser importante en el síndrome de ACTH ectópico asociado con algunos tumores de intestino y páncreas (19). (Tabla 1)

Bibliografía

1. APPEL MC, LIKE AA. Functional morphology of the islets of Langerhans. In BRODOFF BN, BLEICHER S.H. Diabetes Mellitus and obesity. WILLIAMS & WILKINS. Baltimore, 1982:95-107.
2. GARNER E. The abdomen. In GARDNER E, GRAY DJ, O. RAHILLY R. Anatomy W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1960:508-510.
3. LANGMAN J. *Embriología médica*, 4a. Ed. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires 1981:222-223.
4. TESTUL L., JACOB O. *Tratado de anatomía topográfica con aplicaciones médico-quirúrgicas*. 8a. Ed. Salvat Editores, Barcelona 1976;(II):134-149.

5. PEARSE AGE, POLAK JM, BLOOM SR. The newer gut hormones. Cellular sources, physiology, pathology and clinical aspects. *Gastroenterology*. 1977;2:746-761.
6. POLAK JM, PEARSE AGE, BLOOM SR, GRIMELIUS L, ARIMURA A. Growth-hormone release-inhibiting hormone in gastrointestinal and pancreatic D Cell, *Lancet* May 1975:1220-1222.
7. BLISS M. *The Discovery of insulin*. The University of Chicago Press, Chicago, 1982.
8. KRALL P. *Joslin Diabetes Manual*. 11th ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1978.
9. JACOME A. *Fisiología endocrina*, 2a. Ed. El Ateneo, Buenos Aires 1979:2-6, 50-64.
10. GAGLIARDINO JJ, ATLAS JL, CRESTO JC., MORENO IN. Páncreas endocrino. En SALVANESCH y col. *Endocrinología clínica*. El Ateneo, Buenos Aires, 1984:236-262.
11. PORTE D, HALTER JB. The endocrine pancreas and diabetes mellitus, In, WILLIAMS RH. *Textbook of endocrinology*. 6th ed. WB Saunders Company. Philadelphia, 1981:716-738.
12. MENDEZ SA. Breve historia de la endocrinología. Editorial Científico-Técnica, Instituto Cubano del Libro, La Habana, 1975:109-117.
13. CHAYVIALLE JAP, DESCOS F, BERNARD C, MARTIN A, BARBE C, PARTENSKY C. Somatostatin in mucosa of stomach and duodenum in gastroduodenal disease. *Gastroenterology* 1978;75:13-19.
14. BESSER GN, PAXTON AM, JOHNSON SAN, MOODY EJ, MORTIMER CH. Impairment of platelet function by growth-hormone release-inhibiting hormone. *Lancet*. May 1975:1166-1168.
15. TAYLOR IL, SOLOMON TE *et al*. Pancreatic polypeptide, metabolism and effect on pancreatic secretion in dogs. *Gastroenterology* 1979;76:524-528.
16. GREEBERG GR, ADRIAND TE, BARON JH *et al*. Inhibition of pancreas and gallbladder by pancreatic polypeptide. *Lancet* December, 1978:1280-1282.
17. BODEN G, RYAN I, EISENSCHMID BL, SHELMEYTT JJ, OWEN OE. Treatment of inoperable glucagonoma with the long acting somatostatin analogue SMS 201-995. *New Eng J. Med* 1986;314:1686-1688.
18. YANAIHARA N, SAKAGAMI M, SATO H. *et al*. Immunological aspects of secretin, substance P and VIP. *Gastroenterology* 1977;72:803-810.
19. LARSSON LI. Corticotropin-Like peptides in central nerves and in endocrine cells of gut and pancreas. *Lancet* December, 1977:1321-1323.
20. PATIÑO JF. Apudomas. Parte II. Tumores APUD del páncreas. *Acta Med. Col.* 1984;9:115-126.