

PEPTIDOS DE LOS SISTEMAS NERVIOSO Y DIGESTIVO

LAS CELULAS APUD Y SU EXPRESION TUMORAL UN ENFOQUE BASICO

O. MENDEZ

Antes de la aceptación en la literatura Médica del término "Apudoma" (1969), cuya connotación es la de un proceso tumoral benigno o maligno originado en el sistema de células APUD, ya se habían reconocido localizaciones de estos neoplasmas, prácticamente en todo el organismo humano, siendo una de las más frecuentes la del tracto gastro-entero-pancreático.

El linaje celular APUD, aparecido desde hace 350 a 500 millones de años en los vertebrados primitivos, como una clase especial de células nerviosas, fue estudiado histoquímicamente con gran interés por Pearse, a partir de 1947, quien en 1966 acuñó el concepto APUD, habiendo sido clave para proponer esta nomenclatura la detección de la calcitonina en las células parafoliculares de la glándula tiroides; así él demostró el origen celular de la susodicha hormona.

APUD es un acrónimo que traduce las características histoquímicas básicas de esta especie celular, que está dispersa en todo el organismo en forma de colecciones o masas en órganos endocrinos y no endocrinos (Sistema Neuroendocrino Difuso). Las propiedades citoquímicas que se le adscriben son: alto contenido de aminas fluorogénicas (Catecolaminas, 5 hidroxitriptaminas 5 H T) y/o capacidad para captar precursores de aminas (dihidrofénilalanina DOPA, 5 hidroxitriptófano-5 HTP), y finalmente descarboxilar aminoácidos para producir hormonas polipéptidas (gastrina, somatostatina, polipéptido pancreático).

La misma célula polifuncional en referencia a la secreción de hormonas, puede producir una o varias sustancias hormonales en proporciones variables, sin que clínicamente se expresen siempre los efectos endocrinológicos, y en casos positivos usualmente predominan las manifestaciones de una sola de ellas. De este modo se tiene que la producción polihormonal de la célula APUD es un hecho real, que se ha comprobado con el método de la inmunohistoquímica principalmente mediante la técnica de la peroxidasa-antiperoxidasa (PAP).

Otras dos características comunes son: el origen embriológico; se dijo en un principio que todas las células APUD provenían de la cresta neural, pero hoy en día está revaluado este hecho, al menos para varias de ellas; y el aspecto ultraestructural, el cual es espe-

cífico por la presencia de gránulos neurosecretorios, aunque excepcionalmente no se visualizan, ofreciéndose para esta negatividad, las siguientes explicaciones: a) mala preservación del tejido, sin embargo esto no parece ser factible, puesto que los gránulos son estructuras de una gran resistencia a la fijación inapropiada, a la "desparafinación" y al reproce Samiento; b) cortes insuficientes; c) las células no sintetizan ni almacenan en forma de gránulos estas sustancias, sino que las captan y d) la síntesis es un fenómeno cíclico, perdurando por más tiempo el efecto bioquímico y la célula sufre una depleción de la existencia granular. Esta sería la posibilidad de mayor credibilidad.

Desde el punto de vista clínico y endocrinológico se clasifican los síndromes que desencadenan en:

1. Ortoendocrinos: la célula secreta la hormona nativa, por ejemplo: Tiro calcitonina en el Carcinoma medular del tiroides;

2. Paraendocrinos: la síntesis hormonal no es la habitual o se produce en tumores originados en tejidos u órganos que normalmente no tienen función endocrina. Verbigracia: ACTH en tumor carcinóide intestinal, hormona antidiurética en carcinoma pulmonar;

3. Neoplasia múltiple endocrina: proceso que afecta simultáneamente varias glándulas endocrinas, con dos formas de presentación; una familiar y la otra esporádica.

Algunos apudomas con contenido de gránulos neuro-secretorios evidente, no desencadenan un cuadro hormonal clínico manifiesto, disparidad que podría entenderse por: a) el material secretorio se produce en insuficientes cantidades, y no alcanzan a estimular los órganos blancos; b) las hormonas no salen de la célula debido a una falla en el sistema microtubular, y c) la célula tumoral secreta materiales aberrantes que el órgano efector las desconoce.

A la célula APUD se le considera un origen neural al demostrarse en cultivos excitabilidad eléctrica y simultáneamente fenómenos de secreción, son por lo tanto células neuroendocrinas. Se ha lanzado la hipótesis que la célula madre de esta línea sea pluripotencial, presentando diferenciación en doble dirección: en células epiteliales y en células APUD, respaldando esta observación en la coexistencia de apudomas con carcinomas no endocrinos, en el mismo órgano, sin que se traten de tumores diferentes, porque se ha podido evidenciar por microscopía electrónica e inmunohistoquímica elementos de las dos clases de neoplasma, incluso en la misma célula tumoral.

Dr. Odilio Méndez S: Médico Patólogo, Profesor de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá,

En términos generales, cabe anotar, que los apudomas pueden secretar aminas y/u hormonas polipéptidas; el nombre se les asigna en la mayoría de las veces por la hormona que elaboran (Somatostatina, Glucagonoma, Vipoma); también se llaman neuroendocrinomas, y en varios casos se diagnostican de acuerdo con el criterio histológico tradicional (Adenomas, Carcinomas medular, Carcinoide). Un fenómeno fisiopatológico que no se puede perder de vista es la producción multihormonal de estas neoformaciones.

De la evolución se puede decir (con excepción del Carcinoma Anaplásico Pulmonar) que es larga e indolente; generalmente crecen lentamente y aún con metástasis están asociadas a largas sobrevivencias, lo cual es de un marcado contraste con tumores de origen celular diferente. El cuadro clínico es variable, depende de la localización anatómica y de la acción de las aminas y polipéptidos que producen.

Para el diagnóstico se tienen varias pruebas, algunas de fácil realización y otras en las cuales indefectiblemente es necesario recurrir a laboratorios especializados según la complejidad del caso. En general, las ayudas diagnósticas más importantes son: la radiología, la endoscopia, la arteriografía selectiva, la demostración de marcadores serológicos específicos, el radioinmunoanálisis, la bioquímica, la tomografía axial computarizada, la ultrasonografía y la cateterización selectiva venosa regional, de la zona anatómica donde se presume está localizado el tumor, y así mediante monitoreo de muestras de sangre se precisa la producción hormonal cuali y cuantitativamente. Sobre el tejido, fuera de los estudios rutinarios de Hematoxilina y eosina, que dan un patrón característico de aspecto organoide, que no es patognomónico, se practican tinciones argentafines y argirófilas. Indudablemente el procedimiento que define el diagnóstico es la inmunohistoquímica, la cual demuestra la presencia hormonal a nivel celular, de una manera evidente. Se ha visto sustancia amiloide ocasionalmente en Apudomas, la que es tintorialmente similar con la variedad inmunológica, diferenciándose de ésta por carecer de aminoácidos cíclicos.

Como se ve el armamentario diagnóstico es muy amplio, pero desafortunadamente en su conjunto no está al alcance de todas las Instituciones de Salud o de Laboratorios particulares.

Masson (1914) observó que las células argentafines del intestino humano correspondían a las células enterocromafíes descritas por Giaccio (1906) y las agrupó en una sola entidad llamándolas la "Glándula Endocrina del intestino". Dichos elementos celulares en la actualidad en preparaciones ultramicroscópicas (cortes semidelgados y delgados de muestras incluidas en resina), y como inicialmente se reconocieron (en cortes gruesos de parafina), se siguen identificando por su aspecto claro (sistema de células claras-Helle Zellen de los alemanes); además de compartir las características del concepto APUD, tienen las propie-

dades adicionales de la argirofilia, la argentafinidad y cromafinidad, que consisten en dar reacciones positivas con las sales de plata y cromo), presentan una fluorescencia amarilla específica, inducida por vapores de formaldehído (técnica FIF: Fluorescencia inducida por formaldehído). Se hallan diseminadas en la mucosa digestiva desde el cardias hasta el recto. En las secciones coloreadas por medios convencionales apenas son visibles. Si bien algunas fueron descritas como células claras o células acidófilas, se distinguen dos tipos básicos, de acuerdo al contacto luminal: Abiertas o cerradas. Las células no enterocromafíes carecen de enzimas hidroxilantes que convierten la tirosina o el triptófano en precursores amínicos (3-4 dihidroxifenilalanina (DOPA) y 5 hidroxitriptófano (5 HTP); cuando estas mismas células, así como la mayoría que secretan péptidos y aminas, reciben los precursores amínicos por vía exógena los toman por un mecanismo específico y son convertidos rápidamente en la amina correspondiente, tales como dopamina y serotonina (5-hidroxitriptamina-5 HT)—, catalizándose este segundo proceso por la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos.

Las células endocrinas intestinales se han clasificado, de acuerdo con las reacciones histoquímicas en:

1. Argentafines: dan positividad con la plata (contienen principalmente serotonina).

Argirófilas: como las anteriores tienen afinidad por la plata, pero se diferencian de éstas en que no se obtiene una reacción positiva directa, se debe agregar un reactivo adicional y así se logra el resultado previsto. (Sintetizan principalmente sustancias peptídicas).

Argirófobas: sin gránulos de plata reactivos;

Anficrinas: muestran propiedades mixtas endocrinas y exocrinas. De la variedad exocrina producen moco o zimógeno, distinguiéndose tres subtipos: mucoargentafines, mucoargirófilas y mucoargirófobas

A. F. Feyter, patólogo alemán, recordado como el padre de la endocrinología gastroenterológica y el fundador del conocimiento científico de la endocrinología de los péptidos, quien por sus investigaciones durante más de 30 años (1938-1969), se le considera como uno de los pioneros más sobresalientes en el esclarecimiento de este sistema celular, aún cuando utilizó una nominación diferente a la de APUD, pues lo llamó el "Organo Epitelial Endocrino Difuso". Otro extraordinario avance de Feyter respecto a la función del sistema de células claras, consistió en la promoción de sus escritos a partir de 1951, de la noción para crina, para denotar la acción hormonal en células y tejidos vecinos a las células productoras.

Un hecho interesante del sistema APUD es la versatilidad del mecanismo de exteriorización de los productos péptidos o amínicos, el cual puede ejecutarse de una manera:

a) **Neurocrina:** la secreción es vertida directamente en una neurona.

b) **Neuroendocrinal** por intermedio de los axones el material hormonal es liberado en el torrente circulatorio o en otros compartimientos.

c) **Endocrina:** la secreción ocurre directamente en el flujo sanguíneo, evento este que es el de mayor frecuencia.

d) **Paracrina:** cuando las hormonas se vierten en el espacio inter-celular, por lo tanto sólo se afecta por la acción correspondiente las células vecinas.

e) **Epicrina:** la secreción se hace en otra célula, como la efectúan los melanoblastos.

Es importante subrayar que se han encontrado péptidos similares en cerebro e intestino, originados en estas células, infiriéndose que la única diferencia sería la topografía, comportándose en el cerebro como neurotransmisores y en otras partes del organismo tendrían un rol hormonal.

En la actualidad la identificación definitiva de las células APUD no se realiza por las características comunes histoquímicas que poseen, sino por la visualización ultraestructural de gránulos específicos de almacenamiento, por medio de microscopía fluorescente y la inmunohistoquímica, demostrando contenidos de péptidos típicos. Cuando se formuló inicialmente el concepto APUD, se planteó un origen ancestral común para todas las células componentes del sistema, y por el depósito de aminas junto con la presencia de colinesterasa se pensó que provenían de la cresta neural. Hasta el momento se ha establecido definitivamente una descendencia de la cresta neural de 6 a 7 células de las 40 que conforman el grupo, y el resto se derivan del ectodermo especializado de placodes, y del epioctoblasto, programado para un desarrollo neuroendocrino.

La clasificación que integra los criterios precedentes, es: *Clase I*- originadas de la cresta neural: Tiroides: (Célula C), células de la glándula último branquial), células del cuerpo carotídeo (Tipo I), células simpáticas y de la médula adrenal, melanoblastos y células del tracto uregital.

Clase II: a partir del ectodermo especializado: células del hipotálamo, de la pineal, de la paratiroides, de la pituitaria, de la placenta endocrina.

Clase III: provenientes del ectodermo programado neuroendocrinológicamente: páncreas (cels, insulares)

estómago (cels G y argiofilas), intestino, (cels, con producción hormonal), y pulmón (cels, productoras de péptidos y aminas).

BIBLIOGRAFIA

- 1.- BARSKY SH, LINNOILA I, TRICHE TJ, COSTA J: Hepato Cellular Carcinoma with Carcinoid Features; Report of Case. Hum Pathol 1984; 15: 892-894.
- 2.- CAIN H, EGNERE: Metastasizing, Amyloid Producing Carcinoma of Apud Series. Verb Dtsch Ges Path 61. Gustav Fischer Verlag Stuttgart New York 1977; 314-318.
- 3.- CARRASCO CH, CHUANG VP, WALLECE S: Apudomas Metastatic to the liver: Treatment by Hepatic Artery Embolization. Radiology 1983; 149: 79-83.
- 4.- GOULD VE, CHEIFFEC G: Ultrastructural and Biochemical Analysis of Undifferentiated Pulmonary Carcinomas. Hum Pathol 1978; 9: 377-384.
- 5.- GOULD VE, YANNOPOULOS AD, SOMMERS SC, TERSAKIS JA: Neuroendocrine Cells in Dysplastic Bronchi: Ultrastructural Observations and Quantitative Analysis of Secretory Granules and the Golgi Complex. Am J Pathol 1978; 90: 49-56.
- 6.- LARSON L: Células Gastrointestinales Productoras de Mensajeros Endocrinos. Neuroendocrinos y Paraendocrinos. En Clínica Gastroenterológica, Hormonas Gastrointestinales 9/1, Creutzfeldt W. (Director), Salvat Editores S.A. Mallorca, Barcelona (España), 1982; 2-6.
- 7.- PEARSE AGE: The Apud Cell Concept and its Implications in Pathology in Sommers SC (Edit) Pathology Annual - New York, Appleton Century Crofts, 1974; 27-41.
- 8.- PEARSE AGE: The Diffuse Endocrine (paracrine) system: Feyrter's Concept and its Modern History. Verb Dtsch Ges Path 61 Gustav Fischer Verlag-Stuttgart. New York 1977; 2-6.
- 9.- RATZENHOFER M: Hiperplasias an Tumours of the Disseminated Endocrine (Paracrine) Helle Zellen Feyrter's of the Verb Dtsch, Ges Path 61. Gustav Fischer Verlag Stuttgart nary in Medicine Beth Israel Hospital, Boston, Bleich HL New York, 1977, 8-24.
- 10.- SZIJJ I, CSAPOS, LASLO FA, KOVACSK: Medullary Cancer of the Thyroid Gland Asociated with Hypercorticism. Cancer, 1969; 24: 167.
- 11.- SCHARON DS, MENDELSON G: Pancreatic Carcinoma with Duct, Endocrine and Acinar Differentiation: A Histologic, Immunocytochemical, and Ultrastructural Study, Cancer 1984; 54: 1766-1770.
- 12.- TISCHILER AS, DICHTER MA, BIALES B, GREENE L: Neuroendocrine Neoplasms and Their of Origin. Seminar in Medicine Beth Israel Hospital, Boston, Bleich HL and Boro ES (Editors). N Engl J Med 1977; 296: 919-925.

DISTRIBUCION, FUNCIONES E INTERRELACION ENTRE LOS SISTEMAS NERVIOSO Y DIGESTIVO

R. AMADOR

Gracias al desarrollo biotecnológico y químico de las últimas décadas, la morfología y el funcionamiento de dos sistemas otrora considerados separados, el sistema nervioso y el sistema endocrino, se ha podido definir e integrar en un solo concepto de sistema neuroendocrino difuso; central y periférico. La clave de esta integración son los transmisores clásicos (norepinefrina, dopamina, serotonina, acetil-colina) y las hormonas peptídicas y esteroideas.

SISTEMA NEUROENDOCRINO

Constitución, origen: ciertamente el sistema neuroendocrino difuso (DNES) constituido por una colección de más de 40 tipos de células independientes pertenecientes a su dimensión central y periférica ha sufrido sucesivamente varios cambios en su denominación: sistema celular de "Reingesta de precursores de Aminas y Decarboxilación" (APUD) en 1966, luego "sistema endocrino difuso", "sistema neuroendocrino difuso" en 1976 (por reconocer su capacidad de funcionar en base a neurotransmisores, neurohormonas, parahormonas) y finalmente analizado como un "sistema peptidérgico neuroendocrino central y periférico". Estas ideas se iniciaron con Friedreich Feyter quien lo denominó en 1983 "diffuse endocrine epithelial organ". El llamó a las células "células claras" (Hellen Zellen) por su capacidad de almacenar y reducir la plata, describió su presencia e incluyó su distribución en el tracto digestivo, islotes pancreáticos, tiroides, bronquios, vías respiratorias altas, tracto urogenital, glándula mamaria y piel. Se discute ahora si estas células comparten funciones adquiridas secundariamente o son miembros de una clase con función neuroendocrina genéticamente determinada.

Para resolver esta incógnita desafortunadamente aún no tenemos criterios o marcadores específicos para las neuronas ya que incluso la sustancia de NISSI, los microtúbulos y los neurofilamentos pueden estar presentes en otras células.

Hay otras características que tampoco son únicas a las neuronas. Por ejemplo, la generación de potenciales de acción, también puede observarse en células musculares y secretoras que dependen del movimiento iónico a través de las membranas celulares mediante canales selectivos. Pueden poseer gránulos neurosecretorios o vesículas sinápticas semejantes a las neuronas y funcionar como tales y no necesariamente originarse

en la cresta neural. Por estas razones Fujito en 1976 propuso el término de "paraneuronas".

Mientras Pearce ha argüido, por muchos años, que las neuronas y las células endocrinas productoras de péptidos tienen un origen común neuroectodérmico, los embriólogos opinan que las células endocrinas productoras de péptidos son de origen endodérmico, sea cierta una u otra teoría, ambos grupos celulares tienen un programa común, reflejado en la coproducción de aminas y péptidos en el proceso proteolítico a expensas de propéptidos, o familias de péptidos, el coalmacenamiento de aminas y péptidos en gránulos o vesículas citoplasmáticas y en la secreción de gránulos al estímulo eléctrico.

La somatostatina es un ejemplo de este tipo de familias de péptidos. Los péptidos 14 y 28 de la somatostatina provienen de una molécula de 15.000 dalton de peso molecular. Estos miembros parecen existir y liberarse simultáneamente en todas sus proyecciones en contraste con otras familias como la de la colecistocinina (CCK) gástrica y la de opiáceos endógenos. En forma similar se han caracterizado otras moléculas como substancia P, bombesina y neurotensina por un lado y por otro la del polipéptido gastrointestinal inhibitorio (IP), la secretina y el polipéptido vasoactivo intestinal (VIP). La similitud estructural entre los neuropéptidos es frecuente ya sea por tener una vía de biosíntesis común o una historia evolutiva común. Son ejemplos de la primera las diferentes formas moleculares de colecistocinina (CCK) en el cerebro e intestino (CCK 8, CCK 33) y de la segunda las similitudes del grupo secretino/VIP, PHI, GRF, glucagon y polipéptidos inhibitorio gástrico (GIP).

Derek Le Roith y col consideran que tanto el sistema nervioso como el endocrino provienen de un ancestro común lo cual explica el parecido de los dos sistemas especialmente a nivel bioquímico y el hecho de que una neurona pueda tener más de un mensajero. Los organismos unicelulares contienen mensajeros como aminas, péptidos hormonales y neuroactivos similares a los sistemas endocrinos y nerviosos de los invertebrados multicelulares y de los vertebrados.

También se explica las numerosas similitudes entre los sistemas endocrino y exocrino con respecto a síntesis, secreción y liberación de péptidos en secreciones exocrinas. A nivel de organismos unicelulares, la secreción de enzimas digestivas (exocrino) es similar a la secreción de moléculas mensajeras (endocrino). La separación de lo exocrino con lo endocrino adquirió una organización anatómica avanzada. También el origen común de los sistemas exocrino y endocrino de

Dr. Roberto Amador: Profesor Asistente, Facultad Medicina, Universidad Nacional, Bogotá.

los vertebrados puede explicar por qué la piel del sapo, un órgano exocrino, es de tal riqueza y fuente de neuropeptidos y hormonas.

Modo de operación: se ha sugerido que a nivel unicelular todas las moléculas mensajeras son factores tisulares locales y que con la diferenciación anatómica progresiva debido a la multicelularidad algunos de estos factores se volvieron hormonas. Los neuropeptidos evolucionaron en el sistema nervioso y expandieron sus funciones más allá de simples factores de crecimiento tisular. Esta teoría explica la presencia en las plantas superiores de péptidos como el THR, la LHRH y el Interferon y en los vertebrados las hormonas esteroides, facilitando el entendimiento del origen de los alcaloides que tienen especial afinidad por los sitios de unión de hormonas y neurotransmisores en los receptores de los vertebrados.

Mientras que las aminas en las neuronas son reconocidas como neurotransmisores, su papel principal en las células endocrinas-paracrinas es desconocido. Excepto para adrenalina y noradrenalina en la médula adrenal hay poca evidencia de que las aminas de las células endocrinas/paracrinas estén involucradas en transmisión de señales vía la circulación y hay poca evidencia experimental para soportar la idea de que su acción sea influir sobre las células adyacentes. En forma alterna se ha sugerido que las aminas son importantes para el almacenamiento y/o liberación de la hormona peptídica con la que coexiste. Sabemos, por ejemplo, que la pared intestinal está suplida por fibras nerviosas provistas de múltiples péptidos que pueden agruparse: en los que actúan directamente sobre los receptores de músculo liso (SP, VIP, neurotensina, bombesina) y los que actúan sobre receptores neuronales: CCK 8, somatostatina, encefalina, betaendorfina. Su efecto neuromodulatorio puede estar dentro del piejo mesentérico o a través de contacto axo-axonal en la capa de músculo liso. Así, la gastrina y colecistocinina pueden liberar acetil-colina de las fibras mientéricas, mientras que la somatostatina y los Opioides inhiben la actividad en sistemas neuronales de la pared intestinal.

Aunque faltan algunas piezas cruciales de información, la coexistencia de péptidos es evidencia de que las células endocrinas, las paracrinas y las neuronas constituyen sistemas de multimensajeros. La ventaja de estos sistemas podría ser que unos mensajeros se comunican a corta distancia y otros a larga distancia. Habrá respuestas inmediatas y a largo plazo (por ejemplo: trofismo) dependiendo de la velocidad de degradación del mensajero. Puede haber señales tan simples como sí o no, o más detalladas y complejas aprovechando el alto contenido informativo de los péptidos.

Formación de transmisores: mientras que los péptidos son generados en el retículo endoplásmico y empacados en gránulos en el área de Golgi, las aminas se forman en el citosol en la periferia de la célula o neurona y luego alcanzan la membrana del gránulo.

Esto significa que las proporciones relativas de aminas y péptidos pueden variar implicando que no hay una rata fija de liberación entre aminas y péptidos.

El procesamiento de la molécula precursora en gránulos o vesículas procede de acuerdo al estado funcional de la célula. Si es muy activa no tendrá suficiente tiempo para procesar el precursor mientras que una célula inactiva sí. Esto capacita a la célula a transmitir diferentes mensajes en diferentes ocasiones; los péptidos neurohormonales también difieren en su capacidad para sensibilizar (subregular) sus receptores.

Algunos de estos cambios no necesitan ser constantes en diferentes células expresando el gen para un péptido particular. Por ejemplo, en el caso de CCK el principal producto en el cerebro es CCK 8 mientras que en la mucosa intestinal el proceso es menos completo y se acumulan formas más pesadas como CCK 33, 39 y 58. En forma similar es el caso de la proencefalina la cual en el cerebro y en el intestino es un pentapéptido pero en las células cromafines adrenales existe como un precursor incompleto.

ESTADOS PATOLOGICOS GASTROINTESTINALES

Desde el punto de vista anatómico las neuronas peptídicas, por ejemplo, en el intestino forman conexiones entre los ganglios mientéricos y entre éstos y los submucosos; en los estados patológicos se producirá un desbalance entre ellos. Las enfermedades que afectan la inervación del intestino como el Crohn, se acompañan de hiperplasia neuronal del tipo VIP. Por el contrario en el Chagas y en el Hirschsprung (aganglioneosis congénita del intestino) caracterizadas todas por megacolon y constipación intratables hay marcada depresión de nervios peptidérgicos.

Los tumores endocrinos pueden producirse en cualquier porción de estos sistemas. La gran mayoría de los tumores gastrointestinales se encuentran en el páncreas fetal, pero en el adulto sólo están presentes en el antro del estómago. En base al tipo de péptido secretado se denominará el tumor: insulinoma, gastrinoma, vipoma y somatostatina. La mayoría de los tumores gastroenteropancreáticos secretan un péptido único en grandes concentraciones el cual es responsable del cuadro clínico y las características de cada síndrome.

PEPTIDOS EN EL CEREBRO

El sistema neuroendocrino es el mayor integrador de la fisiología en los mamíferos coordinando las respuestas de adaptación al estrés, al crecimiento y la reproducción que determinan la supervivencia del individuo. La información proveniente de la periferia a través del transporte de péptidos por la circulación no tendría un significado funcional si los elementos adyacentes en el tejido nervioso no tuvieran receptores específicos para estos péptidos.

Existen en el SNC los llamados órganos circunventriculares a saber: la eminencia media en la parte basal del hipotálamo; el órgano vasculoso de la lámina terminalis en la parte rostral del tercer ventrículo, el órgano subfornical en la parte posterior del mismo y el área postrema en el cuarto ventrículo a nivel de las subdivisiones motoras y sensitivas del núcleo vago. La constitución de los vasos de estos órganos es única en el sistema nervioso central ya que su endotelio fenestrado permite el equilibrio rápido de los péptidos entre la sangre y el tejido nervioso adyacente. Por lo tanto, el sistema receptor circunventricular puede ser el eslabón entre los efectores endocrinos y las redes nerviosas que regulan la secreción endocrina, el sistema autónomo y la conducta.

Estos receptores de hormonas péptidas muestran un patrón de distribución regional péptido-específica y a su vez histológica dentro de cada órgano circunventricular. Ellos se convierten en moduladores de la comunicación directa de los péptidos hormonales con el cerebro. Neuronas de este tipo, con receptores hormonales en el área postrema, serían un eslabón de información vía neuronas centrales al tallo cerebral y centros espinales para determinar el control autónomo gastrointestinal.

El hipotálamo ventral funciona como si tuviera un componente medial y uno lateral, el primero mediante activación simpática catabólica, inhibiendo, por ejemplo, el comer o la secreción gástrica y el segundo mediante la activación anabólica parasimpática a través de la liberación de insulina, activación de fibras vagales pancreáticas y aumento de la secreción ácida gástrica. Las dos regiones están inervadas recíprocamente y son mutuamente inhibitorias, tienen terminales de neuronas con receptores de insulina provenientes de la eminencia media (las llamadas neuronas tuberoinfundibulares del núcleo arcuato) que actúan simultáneamente sobre el cerebro y la hipófisis. Este sería un ejemplo de la importancia de estos sistemas de control regulatorio. Sobre decir que péptidos similares a los encontrados en la periferia existen en el sistema nervioso central. Los péptidos son producidos en pericariones circunscritos a áreas cerebrales o distribuidos en núcleos heterogéneos que comparten con otros péptidos y monoaminas.

Se localizan en áreas cerebrales como la zona periventricular del hipotálamo, el sistema límbico, la sustancia gris periacueductal y el tegmentum, los núcleos del Raphe, el haz medial prosencefálico, el bulbo, y la sustancia gelatinosa dorsal y central de la médula. Las fibras ascendentes y descendentes toman vías comunes y su función se infiere del objetivo común como podría ser, por ejemplo, un sistema sensorial.

La comunicación interneuronal de los péptidos es de tipo paracrina más que verdadera sinapsis y no existe un mecanismo de reingesta sináptica como ocurre con los transmisores "clásicos". Con respecto a su organización podemos distinguir dos tipos de

neuronas peptidérgicas: un grupo en forma de circuitos neurales cortos localizados en regiones neocorticales, estriatales y en menor grado en el tálamo y un segundo grupo con función doble proyectadas a regiones neurohemáticas para ejercer una función hormonal y a áreas neurales distantes para influir sobre otros circuitos neuronales.

COMPONENTE NEUROPSICOLOGICO DE LA ACTIVIDAD GASTROINTESTINAL

Hace más de siglo y cuarto, Reil usó por primera vez el término de sistema nervioso vegetativo y reconoció al vago y a la cadena simpática comprometidos en las actividades vegetativas. Posteriormente Langley y Dickinson cambiaron el término por el de "sistema nervioso autónomo". Karpley y Kreidl de 1909 a 1930 delinearon el papel del hipotálamo en respuestas autónomas y WR. Hess demostró que éstas eran parte de patrones comportamentales tanto motoras, autónomas y afectivas. Rokitsansky fue el primero en asociar algunas alteraciones gástricas con lesiones intracraneanas. A su vez Virchow hizo caso omiso de éste, favoreciendo una casualidad local.

Es en 1931 cuando Cushing describe sus 11 casos de enfermedad ulcerativa y patológica intracraneal, ahora denominadas úlceras de Cushing localizadas en la curvatura mayor del estómago o en el píloro a diferencia de las úlceras pépticas. Las lesiones intracraneanas estaban localizadas en diferentes áreas y experimentalmente Cushing dedujo que estaban situadas en el diencéfalo. Esto está de acuerdo con la comprobación de que el control de la secreción gástrica y el comer comparten áreas funcionales en el hipotálamo. Desde el siglo pasado ya se hablaba de la influencia emocional sobre la secreción gástrica. El descubrimiento pionero sobre el papel regulatorio fisiológico cerebral sobre la secreción gástrica se debió a Ivan Pavlov. Este hallazgo abrió las puertas al entendimiento de la relación cerebrogastrointestinal-cerebro, pero la identificación de circuitos neuronales y mensajeros químicos evolucionó muy lentamente hasta la gran explosión científica de las últimas décadas. A pesar de esto su conocimiento aún es incompleto. Un sinnúmero de péptidos inyectados intracerebralmente han demostrado que influyen en la secreción gástrica. Se comprueba el efecto antagónico (x 2 adrenérgico y el colinérgico nicotínico, así mismo como la acción de las prostaglandinas.

Los cambios de secreción gástrica sin duda por la acción central de estos péptidos no se relacionan sólo a una modificación de la liberación de gastrina sino a una alteración de la actividad del sistema nervioso autónomo y otros mecanismos aún desconocidos.

Los tres mensajeros primarios que estimulan la secreción gástrica son la acetil-colina proveniente de las terminales colinérgicas del vago, la gastrina, una hormona clásica con liberación endocrina proveniente de células semejantes a los mastocitos de la lámina

propia de la mucosa oxíntica a la par con los axones colinérgicos sus terminales secretan otros péptidos dentro de la pared gástrica y es muy probable su capacidad de modular los otros mensajeros. Queda por descubrir la importancia de estos transmisores en la mediación de la fase interdigestiva y cefálica de la secreción gástrica. Deberá tenerse cuidado por la variedad entre especie al intentar extrapolar resultados de experimentos animales a humanos. Un dato que sí es claro es que la similitud del control monoaminérgico y peptidérgico del apetito y la regulación central de la analgesia, temperatura y secreción gástrica sugieren un buen camino para trazar sus modelos. Se ha demostrado incluso lateralización hemisférica en el proceso de emoción y se ha comprobado cómo un estímulo adverso lleva a un aumento de ingesta y secreción gástrica.

Queda también por explicar el punto de cómo y dónde ocurre el aprendizaje para que una percepción inocua se asocie a una situación afectiva que cambie una respuesta original neutra en una respuesta emocional, estrés y pueda producirse enfermedad como la úlcera gástrica. Anatómicamente se han definido áreas en el lóbulo temporal, amígdala y corteza prefrontal pero el punto clave de transferencia parece continuar a nivel del hipotálamo. Esta región se ha denominado HACER (Area Hipotalámica Control de la Respuesta Emocional).

La relación directa o indirecta de esta región a través de los núcleos del tracto solicitado, del Rafé, reticulares, subceruleus, paraventriculares, sustancia gris central y la zona inserta, establece con las células intermedias laterales de la médula el eslabón entre el proceso psicológico involucrado en emoción y la respuesta autónoma resultante.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- ANTELMAN SM, CHIODO LA: Stress: its effect on interactions among biogenic amines and role in the induction and treatment of disease. In Handbook of psychopharmacology. Inversen. Snyder ed New York. Plenum Press 1984; 279-339.
- 2.— BEARSE AGE: The diffuse neuroendocrine system: Historical Review. Front Horm Res 1984; 12: 107.
- 3.- CARMEL PW. Vegetative dysfunctions of the hypothalamus. Acta Neurochi. 1985; 75: 113-121.
- 4.— DEBAS HT. Peripheral regulation of gastric acid secretion. In physiology of the gastrointestinal tract. Johnson LR. 2 nd ed New York, Raven Press 1987; 931-945.
- 5.- DOCKRAY GJ. The Chemistry of neuropeptides. Front Horm Res 1984; 12: 8-15.
- 6.- HAKANSON R, SUNDLER F: The design of the neuroendocrine system: a unifying concept and its consequences. TIPS 1983; 8: 41-44.
- 7.- KRIEGER DTT. An overview of peptides. In neuropeptides in neurologic and psychiatric disease. Martin JB, Barchas JD, eds New York. Raven Press 1986; 1-31.
- 8.— KRISH B. Topography and morphology of the neuroendocrine system in Central Nervous System. Front Horm. Res 1984; 12: 48-54.
- 9.- MORLEY JE, LEVINE AS, GOSNELL BA, BILLINGTON CJ: Neuropeptides and appetite: contribution of neuropharmacological modeling. Federation Proc 1984; 43: 2903-2907.
- 10.- NICHOLL CG, POLAK JM, BLOOM SR: The hormonal regulation of food intake digestion, and absorption. Ann Rev Nutr 1985; 5: 213-239.
- 11.- ROTH J, LE ROITH D, COLLIER ES, et al: Evolutionary origins of neuropeptides hormones, and receptors: possible applications to immunology. J Immun 1985; 135: 816s-819s.
- 12.- SMITH OA, DE VITO JL: Central neural integration for the control of autonomic responses associated with emotion. Ann Rev Neurosci 1984; 7: 43-65.
- 13.— TACHE Y. Central nervous system regulation of gastric acid secretion. In Physiology of the gastrointestinal tract. Johnson Lr 2nd ed New York, Raven Press 1987; 911-930.
- 14.- VAN HOUTEN M, POSNER BI. Receptors in the central nervous system for insulin in currents views on insulin receptors. Andreani D, de Pirro R, Mauro R, eds London Academic Press. 76-80.

PEPTIDOS REGULADORES DEL SISTEMA DIGESTIVO

O. GUTIERREZ

Introducción: El descubrimiento de péptidos, su distribución en el tracto gastroentero-pancreático (GEP) y su aislamiento es el fenómeno más importante ocurrido en los últimos años en el estudio de la regulación de las funciones digestivas. En resumen, los

péptidos GEP (cuya lista continúa aumentando) son moléculas pequeñas (3 - 100 aminoácidos) que se localizan en terminaciones nerviosas o en células endocrinas en todo el tracto digestivo. Estas últimas tienen las características APUD, forma piramidal, polo basal secretorio con gránulos densos y con capacidad de reducir las sales de plata y pueden además estar o no en contacto con la luz del tubo digestivo (polo "abierto o cerrado"). Las células endocrinas aparecen tempranamente en el embrión y a las 11

semanas de gestación tienen una distribución similar a la observada en los adultos. El modo de acción de los productos de secreción de estas células ha sido clasificado en: endocrino (efecto a distancia a través de la circulación), paracrina (acción local a través o no de una prolongación citoplasmática), neuroendocrino (liberación en terminación nerviosa hacia la circulación).

Igualmente pueden actuar como neurotransmisores y algunos son liberados en la luz intestinal, justificando la denominación de acción exocrina. El hallazgo de los péptidos reguladores del tracto gastrointestinal (GI) ha confirmado la complejidad del sistema neuroendocrino GEP. Así, se sabe que existen "familias" de péptidos desde el punto de vista estructural que no necesariamente implica que tengan una función relacionada. Estas similitudes sin embargo permiten que muchas veces reaccionen en forma cruzada en el Radio-inmuno-análisis (RIA) y que inicialmente, mientras se determina su estructura exacta, se describen localizaciones y aun funciones falsas. La relación estructural entre estos péptidos (familia de la gastrina, secretina, PP) sugieren la presencia de un gen común antiguo modificado durante el proceso de la evolución. Existe también un contraste neto entre los conocimientos actuales sobre estructura y localización de péptidos y la determinación de sus funciones fisiológicas. En efecto, las pruebas farmacológicas, aun con dosis correspondientes a los valores circulantes, son de difícil interpretación, pues no se conocen las concentraciones tisulares de un péptido que actúe por vía endocrina o para crina; los valores sanguíneos no serían un reflejo adecuado de dichas concentraciones, más aún si se tiene en cuenta el metabolismo intermedio rápido que se sucede. Otro problema radica en que muchos de ellos nunca son liberados solos, particularmente después de un estímulo fisiológico como una comida; el efecto observado es la resultante de fenómenos de antagonismo y de potencialización mutuos.

PEPTIDOS Y FUNCIONES DIGESTIVAS

Secreción gástrica: La relación de péptidos GEP en lo concerniente a la secreción gástrica de ácido ha mostrado hasta el momento ser complicada. Sin embargo existen algunos hallazgos que son un poco claros y que evidencian una relación estrecha entre el nervio vago, gastrina (G), péptido liberador de gastrina (GRP en el hombre, Bombesina en el sapo) y somatostatina (SM). El nervio vago cumple un papel esencial en esta regulación: en condiciones basales existe una inhibición en la secreción de G, la cual se bloquea con dosis bajas de atropina. Con una excitación vagal (electricidad, comida ficticia, comida, hipoglicemia, sustancias colinérgicas), se produce un estímulo en su secreción, acompañada en un aumento del ácido. Este aumento se considera en general ligado a un estímulo directo sobre las células parietales y en menor grado secundario al estímulo gastrínico.

En relación con la SM, se ha sugerido que existe una liberación en condiciones basales. Es posible que la estimulación vagal de G sea debido en parte secundaria a la inhibición de la secreción de SM. Existen además factores que parecen jugar un papel en la regulación por el SNC de la secreción de ácido, por ejemplo, la inyección intraventricular de CGRP y de bombesina inducen una disminución en dicha secreción. En la fase gástrica de esta última, además de los factores químicos, mecánicos, reflejos vago-vagales, etc., se sabe que la liberación de los péptidos más importantes encargados de su regulación (G, GRP, SM) están marcadamente influidos por el pH intragástrico. Existen variaciones de estos péptidos a nivel luminal, pero aunque se han observado acciones al ser administrados por esta vía, no se conoce si su presencia en la luz tiene por objeto el realizar una acción fisiológica o si simplemente son el resultado de la eliminación de productos de "desecho".

La relación de GRP con la secreción gástrica ha sido estudiada recientemente. Se han observado terminaciones nerviosas con este péptido que tienen relación con las células productoras de G y SM; se describe aumento de bombesina portal después de estimulación vagal y la infusión de dicho péptido produce un aumento en la secreción de ácido, que parece explicarse por aumento en la liberación de G, el cual es inhibido por la SM y el betañeol. Una acción importante de la bombesina es la de que el aumentarse la dosis de administración exógena se produce un efecto contrario, es decir, una inhibición de la secreción de ácido, a pesar de un aumento de la G sérica con relación al valor basal. Se ha sugerido que en la úlcera duodenal existe un defecto en dicho mecanismo de inhibición, la causa imputable más probable siendo la SM.

Entre las hormonas que influirían la secreción gástrica durante la fase intestinal se encuentran la CCK estimulando, el VIP y la secretina inhibiéndola. Se ha encontrado además que la administración de glucosa en el intestino induce disminución de la secreción ácida, sin modificar la G y el glucagon, pero apreciándose aumento del entero-glucagón (EG). Este, al igual que la secretina y el VIP estimulan la liberación de SM, la cual podría ser el factor común inhibitorio.

El péptido tirosina-tirosina (PYY), estructuralmente relacionado con el NPY y el PP, se encuentra localizado en células endocrinas L del tracto intestinal distal y en el páncreas. Tiene numerosos efectos biológicos que incluyen inhibición de la motilidad GI, transporte iónico, secreción pancreática y vaciamiento gástrico, pudiendo por consiguiente ser responsable de la actividad enterogastrona y pancreatona presente en la mucosa ileo-colónica.

Secreción pancreática: desde el punto de vista práctico, ésta también es dividida en 3 fases: cefálica (25-50% de la respuesta secretoria máxima), desencadenada por olor, reflejos, etc. y se realiza por estímulo vagal directo o a través de liberación de péptidos. La

fase gástrica es la menos importante (10%), se inicia por la distensión gástrica y la presencia de aminoácidos, originando reflejos gastro y entero-pancreáticos. La fase intestinal es la más importante cuantitativamente (50-100%), los factores que la desencadenan siendo múltiples: aminoácidos y péptidos (en relación más con la cantidad presente en el intestino por unidad de tiempo que con su concentración) y especialmente los ácidos grasos y monoglicéridos, estimulantes de la secreción pancreática enzimática; los últimos también inducen la secreción de bicarbonato. Para éste, sin embargo, es el ácido gástrico el regulador principal de su secreción postprandial, habiéndose informado en el hombre un valor umbral de pH 3 para iniciar el estímulo, el cual depende de la longitud del intestino delgado proximal acidificado. En condiciones fisiológicas, la secretina representa el mediador más importante de la secreción de bicarbonato, siendo potencializada por un efecto simultáneo de nervios colinérgicos intrínsecos y extrínsecos pancreáticos y por la liberación de hormonas como la CCK. Existen numerosos argumentos experimentales que muestran que la CCK estimula la secreción enzimática; sin embargo una función fisiológica clásica como regulador hormonal no le ha sido netamente establecida, siendo los reflejos colinérgicos entero-pancreáticos y vago-vagales los mediadores principales. Recientemente se ha descrito que el péptido histidina-metionina (PHM) estimula la secreción enzimática, además de la liberación de insulina, glucagón, ACTH y prolactina; se ha encontrado con el VIP en neuronas del cerebro y sus valores sanguíneos aumentan con la comida, lo cual sugiere un papel fisiológico como hormona circulante.

El polipéptido pancreático (PP) es un péptido que predomina en la región cefálica y corporal del páncreas y se libera en las células PP, localizadas en la periferia de los islotes de Langerhans, pero también en las células acinosas y ductales. El estímulo fisiológico más intenso para su secreción es una comida rica en proteínas, el cual es bifásico, se prolonga durante varias horas y está bajo control neurohormonal; la vagotomía troncular o la atropina inhiben en gran parte la liberación de PP por alimentos u hormonas como la gastrina o secretina; a dosis fisiológicas la CCK parece ser el único péptido estimulante del PP durante la fase intestinal, facilitada por la inervación vagal. Las únicas acciones fisiológicas demostradas del PP en el hombre son la inhibición de la secreción pancreática exocrina y del débito duodenal de bilis. Estudios recientes indican además que "*in vitro*" el PP estimula la secreción enzimática, lo cual señalaría una posible acción paracrina en las células acinosas y ductales, que explicaría el incremento post-prandial rápido de este péptido; dicho efecto sería enmascarado por otras acciones del péptido en la forma circulante, cuya acción sería globalmente inhibidora, como sucede con su administración parenteral.

El páncreas, además de la mucosa ileo-colónica, ha sido identificado también como sitio importante de

síntesis del péptido tirosina-tirosina (PYY), pero su relación con su efecto de inhibición de la secreción pancreática (pancreatona) igualmente se desconoce.

Secreción intestinal: el VIP, la secretina, la CCK y el glucagón aumentan la secreción hidroelectrolítica intestinal. La SM, por el contrario, inhibe la secreción basai y estimulada por VIP.

Motilidad digestiva: numerosos péptidos tienen efecto sobre ésta, pero se desconoce en muchos si se trata de una acción fisiológica, particularmente porque varios entre ellos son neurotransmisores. En el esfínter inferior del esófago (EIE) el tono aumenta por efecto de la gastrina, GRP y motilina y disminuye con la CCK, secretina y VIP. Este último se encuentra localizado en todas las capas del intestino, incluyendo el músculo liso, ganglios intramurales y mucosa; a nivel del EIE parece ser el péptido más importante, en donde induce una relajación. Esta acción estaría de acuerdo con el hallazgo reciente de un aumento en las fibras nerviosas con VIP en casos de hernia hiatal y disminución en la acalasia. Se ha sugerido que la sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y las encefalinas podrían igualmente participar en la regulación del EIE. Se ha observado además la coexistencia del VIP y el neuropéptido Y (NPY) en gran número de terminaciones nerviosas en la capa muscular del esófago. El CGRP tiene una distribución amplia en el tracto GI, se encuentra junto con la sustancia P y su función exacta aún no se conoce, encontrándose en la mucosa, submucosa y plegos mentéricos. Experimentalmente ejerce un efecto inhibitorio en el EIE, duodeno e ileum, pero no tiene influencia en las contracciones inducidas por la sustancia P; la penetración luminal y la distribución perivascular de los nervios con CGRP sugiere una función sensorial.

En el estómago la única hormona estimulante de la actividad motora es la Motilina, la cual aumenta la frecuencia de los complejos mioeléctricos (al igual que en el intestino delgado) y acelera el vaciamiento gástrico. La relajación gástrica postprandial parece estar relacionada con fibras vipérgicas de origen vagal. Los péptidos que estimulan la motilidad intestinal y aceleran el tránsito intestinal son la motilina y la CCK, siendo inhibidores el VIP, la secretina, glucagón, SM y neurotensina, cuyas relaciones son menos claras.

En la enfermedad de Hirschsprung existe una disminución de la sustancia P; también se ha encontrado aumento del NPY en el segmento agangliónico, lo cual significaría incremento de las fibras nerviosas extrínsecas, que se sabe están hipertrofiadas en dicho segmento y que por consiguiente puede servir de ayuda en el diagnóstico de la aganglioneosis del colon.

Respecto a la contracción de la vesícula biliar, ésta es estimulada por la CCK a través de un mecanismo colinérgico. Se ha observado inhibición de dicho efecto a dosis fisiológicas de SM, confirmando la impresión de que este péptido es liberado en la fase postprandial para prevenir la respuesta exagerada en ciertas funcio-

nes del tracto GI y del páncreas y de regular el grado de entrada de los alimentos ingeridos a la circulación. Se han descrito respuestas plasmáticas de CCK más elevadas, con disminución de receptores de dicho péptido en la vesícula, en casos de ausencia o poca contracción, lo cual podría ser evidentemente un factor litogénico.

Péptidos y regulación del crecimiento de la mucosa gastrointestinal: la regulación del crecimiento de la mucosa GI y del páncreas es única comparada con otros tejidos del organismo. Además de ser influidas por las hormonas tradicionales que influyen el crecimiento como la insulina, tiroxina y hormona de crecimiento, el desarrollo de estos tejidos está regulado por una variedad de factores que se ponen en juego con la ingestión y la presencia físico-química de alimentos en el tracto GI. De una parte el alimento induce la liberación de péptidos que tienen efectos tróficos, algunos de los cuales actúan como hormonas (gastrina, CCK, se cretina) y otros que pueden influir la división celular en forma paracrina o neurocrina (Bombesina, VIP). De otra parte un número de sustancias pueden actuar directamente desde la luz intestinal estimulando el crecimiento de la mucosa; entre ellas se han sugerido los nutrientes, secreciones bilio-pancreáticas, factores de crecimiento y hormonas. Presumiblemente este grupo de sustancias tiene mayor efecto proximal (antes de ser absorbidas, diluidas o inactivadas) y menos distalmente. Esta acción trófica explicaría el gradiente altura de vellosidades profundidad de criptas del intestino delgado normal, así como la hiperplasia ileal después de resección intestinal y otras respuestas inducidas por modificaciones en la dieta y montajes quirúrgicos.

Entre las hormonas GI la gastrina y la CGC se consideran como factores importantes de promoción del crecimiento del tracto digestivo. El efecto trófico de la gastrina se descubrió en 1969, cuando se observó que la administración crónica de pentagastrina aumentaba la masa celular de la región oxíntica y que la gastrina inducía la síntesis proteica en esta misma zona. La señal trófica de la gastrina-17 y la pentagastrina con la que excitan las células parietales pueden ser idénticas; sin embargo, el efecto trófico puede ser independiente del efecto secretorio de ácido. Aunque también se ha descrito una acción trófica sobre el duodeno, colon y páncreas, ella sería menos probable pues la G-17, pentagastrina, CCK-8 y la ceruleína comparten un tetrapéptido terminal que podría explicar dicho efecto. La hipergastrinemia produce hiperplasia de células parietales (y tal vez también de principales) y el estado contrario se asocia con una atrofia de estas células; la gastrina estimula la síntesis de DNA y la actividad mitótica de las células precursoras del tubo glandular y aumenta la morfogénesis de las células parietales jóvenes. Las células blanco en la región oxíntica también comprenden dos tipos de células endocrinas, que en la rata incluyen más del 90% de este tipo celular en esta área: Las células

"entero-cromafin-like" (ECL: 60-75% y A-Like: 20-25%). En efecto, se ha observado hiperplasia de células ECL (y aún carcinoides) en casos de hipergastrinemia crónica como la observada en el gastrinoma, la aclorhidria, anemia perniciosa y más recientemente con la administración prolongada de inhibidores potentes de la secreción de ácido que inducen una alcalinidad crónica. Es probable que la gastrina no sea el único factor responsable, pero sí facilitaría el desarrollo de neoplasias ECL inducida por otros estímulos. Otro factor que influiría el estado trófico de células endocrinas es la bombesina, que estimularía las células G del antro.

La CCK es un factor importante para el control trófico de la vesícula, del páncreas (junto con la se cretina) y probablemente parte del intestino delgado. Es posible que una tercera clase del péptido gastrina/CCK sea responsable del control de la troficidad del intestino delgado distal y del colon. Después de resecciones intestinales se observa una hiperplasia compensadora de las vellosidades intestinales, que parece estar en relación con el enteroglucagón. En el momento actual los factores luminales son menos conocidos; las aminas de los alimentos corrientes podrían representar uno de estos factores. Los efectos de los estímulos humorales y luminales en el intestino podrían estar unidos a la concentración de poliaminas y en parte a la activación de la enzima ornitina descarboxilasa, la cual limita el grado de síntesis de poliaminas, su actividad siendo baja en tejidos en reposo y aumentada durante la proliferación celular. La gastrina, también secretada en la luz gástrica, es improbable que sobreviva al ácido y pepsina en cantidad necesarias para producir efectos significativos. El factor de crecimiento epidermoide (EGF) estimula el crecimiento de las mucosas en las ratas recién nacidas y adultas. Su significado, y si ejerce un efecto por vía sanguínea o como un factor luminal secretado en la saliva o ingerido en la leche materna, está sin determinar. Finalmente la SM, un péptido inhibidor general de las funciones digestivas, ejerce también un efecto antitrófico en la mucosa oxíntica y en el páncreas.

Péptidos e inmunidad: este es un aspecto nuevo y sorprendente en la fisiología gastrointestinal. Se ha acumulado evidencia que los neuropéptidos modulan la función linfocítica. El VIP tiene la capacidad de unirse a una pequeña población de linfocitos, sugiriéndose que su liberación local en el intestino puede ser capaz de ejercer efectos inmunorreguladores en los linfocitos humanos. La CCK produce un aumento en la liberación de anticuerpos de IgA en el líquido intestinal, al igual que la sustancia P, la cual estimula in vitro la proliferación de linfocitos humanos, esta respuesta siendo mayor con los de las placas de Peyer que con los esplénicos. Los linfocitos periféricos tienen receptores para la SM, la cual inhibe su proliferación; también se han detectado estos receptores (con mayor afinidad) en los linfocitos de la lámina propia del

intestino, cuya ocupación inhibe marcadamente la activación linfocítica inducida por mitógenos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- CLOAREC D, RIGAND D. Polypeptide pancréatique, peptide YY et neuropeptide Y. Une nouvelle famille de peptides régulateurs. Gastroenterol. Clin Biol 1987, 11: 29-36.
- 2.- DEBAS HT: Clinical significance of gastrointestinal hormones. Adv Surg 1987; 21: 157-188.
- 3.- GUTIERREZ O: Péptidos reguladores del tracto digestivo. Actas V Curso Anual. Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia, 1986; 9-25.
- 4.- JOHNSON LR (ed): Physiology of the gastrointestinal tract. New York: Raven Press, 1981.

PEPTIDOS DEL SISTEMA DIGESTIVO Y METABOLISMO

P. ASCHNER

En contraste con el enorme volumen de información acerca de la caracterización y localización de las hormonas gastrointestinales (HGI) cuyo número es cada vez mayor, es relativamente poco lo que se conoce de su fisiología en humanos, salvo algunas excepciones, y aun menos lo que podemos aplicar a la clínica, así sea para podernos explicar algunos fenómenos fisiopatológicos que aún permanecen oscuros.

HGI EN DIABETES, OBESIDAD Y TRASTORNOS ASOCIADOS

En este contexto, las hormonas del denominado eje enteropancreático presentan una atracción especial para los que nos interesamos en diabetes mellitus y otros problemas del manejo de la glucosa. De las hormonas pancreatocitotrópicas (CCK-PZ, VIP, secretina y GIP) la que ha demostrado un efecto fisiológico más significativo es el *péptido inhibitorio gástrico (GIP)* que potencializa la secreción de insulina en respuesta a glucosa y aminoácidos; también induce secreción de glucagon y al parecer contrarresta su acción a nivel periférico. Es el responsable de que la respuesta insulínica sea mayor a la administración de comida mixta que a la sola glucosa oral y ésta a su vez mayor que a la infusión parenteral de la misma glucosa. Reúne todas las condiciones de una incretina que facilita la respuesta de las células beta al incremento postprandial de sustratos mediante mayor secreción de insulina. En situaciones de resistencia a la insulina como en la diabetes tipo II y en la obesidad, el GIP está elevado en condiciones basales y en respuesta a estímulo, indicando la existencia de una forma de retroalimentación mediada por un efecto post-receptor periférico o en el islote mismo. También se encuentra elevado en la

diabetes tipo I descompensada pero se normaliza al iniciar insulino terapia. Cuando hay vaciamiento gástrico acelerado, su respuesta a nutrientes es exagerada y parece ser el responsable de la hipoglicemia reactiva en estos casos y quizás en algunos de los llamados idiopáticos que dicho sea de paso, son muy escasos.

La *colecistoquinina (CCK)* también ha demostrado ser al menos tan potente como el GIP para facilitar la liberación de insulina en respuesta a glucosa y aminoácidos. Sin embargo su principal papel en el período postprandial parece ser el de inducir saciedad. Su inyección intraventricular o directamente a hipotálamo produce saciedad en ratas. Recientemente, el octadecapéptido (CCK-8) se ha experimentado en humanos: se ha administrado en infusiones cortas (15 a 30 minutos) y en dosis de 4 a 10 ng/kg/min, lográndose una disminución en la ingesta de un 12 a un 50%, con muy pocos efectos secundarios (molestias estomacales y náusea leve).

Aunque aún en fase experimental esta hormona, sus análogos o la(s) sustancia(s) que la libere(n), podrían tener importantes aplicaciones en el manejo de la obesidad. El efecto terapéutico de la CCK-8 se anula en pacientes vagotomizados por lo cual este nervio parece ser el mediador.

El *glucagon* y la *bombesina* también han demostrado tener efecto saciador cuando se administran por vía parenteral; el primero con algo más de efectos secundarios.

Recientemente, la familia del *polipéptido pancreático (PP)* ha adquirido importancia en el campo que estamos analizando. Se han identificado al menos dos sustancias, el *péptido YY (PYY)* y el *neuropéptido Y (NPY)*, en hipotálamo, sistema límbico y corteza (del cerdo), junto con catecolaminas, opiáceos y galanina, se catalogan como neurotransmisores estimuladores de la ingesta. En ratas, la inyección crónica de NPY en hipotálamo produce un aumento marcado del peso y del componente graso corporal. Este, al igual que la norepinefrina, produce un incremento selectivo en la ingestión de carbohidratos, posiblemente en inte-

racción con glucocorticoides. Su importancia en el síndrome de "antojo por carbohidratos" observado con frecuencia en pacientes obesos ansiosos aún no ha sido evaluado. EIPYY es paninhibitorio a nivel de función pancreática (exocrina y endocrina) y a nivel gastrointestinal (motilidad, secreción ácida).

Actualmente se viene midiendo el PP en pruebas de hipoglicemia inducida por insulina para evaluar la respuesta pancreática contrarreguladora (que incluye también glucagon) y se ha observado que está disminuido en aquellos diabéticos que posteriormente van a desarrollar signos de neuropatía autonómica. Su secreción parece estar mediada principalmente por el vago, lo cual explica el deterioro en la respuesta cuando ya hay compromiso parasimpático, constituyéndose así en un marcador precoz. En diabéticos tipo I de larga evolución se observa una marcada hiperplasia de células F (PP) que se constituyen en casi el único componente de los islotes regenerados pero su importancia fisiopatológica no se conoce.

En la mayoría de los diabéticos insulino-dependientes (DID) con más de 5 años de evolución, la respuesta del glucagon a la hipoglicemia también es casi nula, y esto explica en parte la falla de los mecanismos contrarregulatorios que dificulta el manejo de las hipoglicemias. Esta alteración no tiene relación con neuropatía autonómica. Paradójicamente, en los DID el nivel de glucagon está elevado en condiciones basales y su respuesta al estímulo de aminoácidos es exagerado. Esto ha dado lugar a la hipótesis de que los trastornos observados en el DID descompensado se deben a la combinación de hipoinsulinemia e hiperglucagonemia relativa; ésta última sería la responsable de la glicogenolisis, gluconeogénesis y tendencia a la cetogénesis. La insulino-terapia intensiva suprime estas anormalidades, no así la convencional. Esta hipótesis aún sigue vigente a pesar de múltiples controversias.

HGI EN LA REGULACION DEL EJ E HIPOTALAMO-HIPOFISIARIO

Además de las hormonas adenohipofisarias ya conocidas, las células de la pituitaria secretan también otros péptidos entre los que se destacan, para el tema que nos interesa, el *polipéptido vasoactivo intestinal* (VIP) y una sustancia con inmunorreactividad igual a la de la bombesina (GRP?). El primero es producido por los lactotropos (que fundamentalmente secretan prolactina).

En las neuronas hipotalámicas el contenido de HGI es muy superior. En el núcleo paraventricular, división magnocelular, se destacan la CCK y el glucagon y en la división parvocelular además el NPY, y el VIP, la neurotensina y la somatostatina. En el núcleo arcuato se encuentran además el PP y la sustancia P. Aparte de estas HGI, en cada uno de los núcleos mencionados hay más de una docena de otras hormonas y aminas.

Sin embargo, uno de los pocos péptidos mencionados cuyo papel fisiológico ha sido establecido con

suficiente evidencia en el hombre es el VIP que estimula la secreción de prolactina. Parece ser el principal mediador de la respuesta de esta hormona al estrés. También el VIP produce secreción de hormona del crecimiento (GH), probablemente por inhibición de la somatostatina. La CCK en condiciones experimentales produce secreción de prolactina y de hormona adrenocorticotropa (ACTH).

La *somatostatina* fue inicialmente descrita como factor inhibidor de la GH y de hecho interactúa con la hormona liberadora de GH (GRH) tanto a nivel hipotalámico como a nivel hipofisiario para mantener una secreción adecuada de GH. Actualmente la somatostatina se reconoce casi como una paninhibina, ya que también interviene en la secreción de TSH y a nivel GI de insulina, glucagon, gastrina, se cretina y renina. Algunos de sus efectos son paracrinós, otros endocrinos a distancia y también actúa como neurotransmisor. Análogos de larga duración se están empleando en el tratamiento de la acromegalia y de tumores pancreáticos (ver adelante).

Otros dos péptidos, el NPY y el *péptido liberador de gastrina* (GRP) también suprimen la secreción de GH. Este último lo hace mediante mecanismos somatostatinérgicos y además inhibe la liberación de prolactina. Su similitud con la bombesina (de origen anfibio) ha dado lugar a que se clasifique como su equivalente en mamíferos. En ratas, la administración cisternal de bombesina produce hipotermia, analgesia e hiperglicemia. El GRP se encuentra también en fibras nerviosas del páncreas donde parece ser el mediador de la regulación parasimpática de la función exocrina y endocrina de este órgano. Su infusión estimula la secreción de insulina, glucagon, gastrina, PP y polipéptido insulínotropo gluco-dependiente.

La *neurotensina* en dosis suprafisiológicas estimula la producción de prolactina, ACTH y gonadotropinas. A nivel GI es conocido su efecto hiperglicemiante y en la liberación de glucagon.

HGI EN TUMORES

Los tumores productores de HGI, con excepción de los insulinomas y los gastrinomas de por sí escasos, son sumamente raros. Sus manifestaciones clínicas se resumen en la Tabla 1.

El gastrinoma ya fue analizado en otra sección, por lo cual solamente me extenderé brevemente en la presentación clínica y el manejo del *insulinoma*.

Los insulinomas comprenden casi un 50% de los tumores de islotes pancreáticos en series grandes. En nuestro medio no se han descrito más de 5 casos en los últimos cinco años. Es posible que algunos evolucionen sin ser diagnosticados por varios años, ya que los síntomas iniciales son bastante inespecíficos confundiendo con trastornos neuro-siquiátricos de diversa índole (crisis convulsivas, ausencias, períodos de desorientación u obnubilación, pérdidas súbitas del conocimiento, cambios inesperados en el comportamiento, etc.). Usualmente van precedidos de síntomas

Tabla 1: Características clínicas más importantes de los tumores secretores de hormonas gastrointestinales.

Nombre	Manifestaciones clínicas principales	Diagnóstico	Comportamiento
Insulinoma	Trast neurosiquiátricos y neurovegetativos	Secreción inapropiada de insul.	Benigno
Gastrinoma (Zoll Ellison)	Úlceras pépticas persistentes y diarrea crónica	Hiperacidez con hipergastrinemia + 1.000 pg/ml	Maligno
Glucagonoma	Eritema necrolítico, diabetes y pérdida de peso marcada	Glucagón + 100 pmol/L	Maligno
Vipoma (Vern Morr.)	Diarrea acuosa severa, hipokalemia y aclorhidria	VIP + 60 pmol/L	Maligno (1/2)
Somatostatina	Malabsorción, diabetes leve y colelitiasis	Somatostatina elevada	Benigno
PPoma	Silencioso	PP persistentemente elevado	Variable
Carcinoide	Rubores, diarrea, pérdida de peso, etc.	Acido 50HIA (u) + 20 mg/24h	Variable

neurovegetativos y se acentúan durante el ayuno prolongado pero pueden presentarse también en el período post-prandial.

El problema se sospecha clínicamente por la tríada de Whipple: hipoglicemia en ayuno (menor de 40 mg/dl) con síntomas y que revierte con la ingesta de glúcidos. La confirmación del diagnóstico se hace mediante la demostración de secreción inapropiada (autónoma) de insulina sin que necesariamente haya hiperinsulinemia basal: durante el ayuno, la relación de insulinemia (uU/ml) sobre glicemia (mg/dl) no debe ser mayor de 0.3 ocasiones se debe prolongar el ayuno por 24 y hasta 72 horas para poder evidenciar la pérdida de esta relación. En caso de duda, se pueden emplear pruebas de estímulo para demostrar hipersecreción; actualmente se prefiere la de glucagon por su menor riesgo hipoglicemiante. En el caso más reciente, pudimos demostrar claramente la hiperrespuesta después de una comida mixta que es un estímulo bastante inocuo. También se emplean pruebas de freno para demostrar autonomía, como la medición del péptido C después de administrar insulina exógena, pero el riesgo de hipoglicemia está implícito. Sólo se justifica medir péptido C si se sospecha aplicación subrepticia de insulina exógena. Aproximadamente la mitad de los casos benignos y todos los malignos secretan mayores cantidades de proinsulina y de componentes con peso molecular aún superior, por lo cual el hallazgo de una elevada proporción de proinsulina (hasta un 30%) complementa el diagnóstico. En la figura 1 se esquematiza el protocolo que estamos empleando para el diagnóstico de insulinoma.

La localización del tumor no es fácil ya que suele medir inclusive 5 mm. La tomografía axial computarizada (TAC) con medio de contraste (para observar realce temprano) y la arteriografía selectiva dan la

mayor sensibilidad, aunque algunos recomiendan la ecografía de alta resolución como procedimiento inicial. Si no se logra visualizar y no se cuenta con un cirujano experto en manejar este tipo de tumores, es preferible no explorar el páncreas y muchos menos hacer resecciones "ciegas" de segmentos sospechosos. Siendo benignos en más de un 90% de los casos, se pueden tratar médicamente con dióxido oral (3-8 mg/kg/ día) y dieta fraccionada hasta que se logre identificar la localización anatómica de la masa con el fin de practicar una adenectomía.

Los tumores de islotes también pueden secretar otras hormonas como hormona antidiurética, calcitonina, gonadotropina coriónica, GIP, factor liberador de ACTH (puede presentarse como síndrome de Cushing) o de hormona de crecimiento (dando lugar a acromegalia), etc. De hecho fue de un tumor pancreático de donde se aisló por primera vez la hormona liberadora de hormona de crecimiento, recientemente caracterizada.

Aunque el tratamiento ideal de todos estos tumores es la cirugía, muchas veces esto no es posible por dificultad en localizar la masa y/o por presencia de metástasis (principalmente a hígado y nodulos regionales). Sólo disponemos de tratamiento farmacológico específico en el caso de insulinomas (dióxido) y gastrinomas (bloqueadores H2). En el resto, y especialmente cuando se detecta malignidad, se utiliza la estreptozotocina (inicialmente empleada para producir diabetes experimental) y otros procedimientos como 5-FU y embolización hepática. En los últimos años se viene empleando un análogo de la somatostatina (SM 201-995) por vía subcutánea (50 a 100 ug b.i.d.) con buenos resultados al menos en cuanto a mejoría de los síntomas (principalmente los intestinales como la diarrea) y reducción de los niveles hormo-

1. <i>Insulinemia</i>	En muestra basal con 12-16 horas de ayuno (Hasta en tres oportunidades)
<i>Glicemia</i>	
Mayor 0.3	----- Insulinoma (Localizarlo)
menor 0.3 o dudoso:	
2. <i>Prueba tolerancia a comida mixta</i> (75 gm CHO-50%)	
insulinemia 30' mayor de 250 uU/ml	----- Insulinoma (Localizarlo)
menor de 250 uU/ml o dudoso*	
3. <i>Insulinemia</i>	En muestras a intervalos regulares durante ayuno prolongado (máximo 72 horas). La prueba se detiene
<i>Glicemia</i>	antes si hay síntomas y se demuestra glicemia menor de 45 mg/dl.
mayor de 0.3	----- Insulinoma (Localizarlo)
si aún persiste duda:	
4. <i>Prueba estímulo con glucagón</i> (1 mg IV)	
pico insulinemia mayor de 150 uU/ml	----- Insulinoma (Localizarlo)
* No ha sido probada en un número suficiente de casos.	

Figura 1. Protocolo para el diagnóstico de insulinoma empleado en el Hospital Militar Central

nales; sus efectos secundarios son mínimos y no se presenta alteración significativa de la homeostasis de la glucosa. Incluso se ha informado reducción de la masa tumoral metastásica.

HGI EN NEOPLASIAS ENDOCRINAS MULTIPLES (MEN)

Hasta el momento se han descrito tres tipos de síndromes, en la mayoría de los casos hereditarios con carácter autosómico dominante de alta penetrancia pero expresión variable.

En las *MEN tipo 1*, la manifestación clave es la hiperplasia paratiroidea, presente en el 80% de los casos. Se asocia principalmente en tumores de islotes pancreáticos, siendo más frecuente el gastrinoma maligno (30%), luego el gastrinoma o el insulinoma benignos (20% c/u) y el insulinoma maligno (5%). El resto son extremadamente raros (menos del 5%).

El único caso que tenemos, del sexo masculino y 37 años de edad, fue intervenido inicialmente por un lipoma pericárdico y casi simultáneamente comenzaron los síntomas que condujeron al diagnóstico de un hiperparatiroidismo (urolitiasis, hipercalcemia y elevación de PTH) y dos años después de un síndrome de Zollinger-Ellison (Úlceras en duodeno y yeyuno, hipergastrinemia). Esta asociación de neoplasias endocrinas con lipomas y liposarcomas es tan frecuente, que la presencia de éstos en familiares es utilizada como marcador para identificar los casos susceptibles de desarrollar MEN tipo 1. Las paratiroides le fueron resecadas casi en su totalidad, y la hipergastrinemia persistió aún después de la normalización de la calce-

mia, requisito importante para sostener el diagnóstico de gastrinoma (Inicialmente le había sido practicada una prueba de estímulo con secretina).

La tercera neoplasia endocrina asociada en las MEN tipo 1 es el tumor de hipófisis, usualmente productor de prolactina o de hormona del crecimiento (15% c/u). En este paciente se encontró un macroprolactinoma asintomático. Actualmente recibe tratamiento con cimetidina y bromocriptina en altas dosis. El adenoma pituitario ha reducido su tamaño en un 70%, los síntomas acidopépticos están controlados y el tumor pancreático no se ha podido localizar mediante TAC seriadas (con frecuencia es multifocal). Sin embargo, en los 10 años que lleva en observación, no ha presentado signos de malignidad. Las MEN tipo 1 también pueden asociarse con adenoma suprarrenal, tiroiditis de Hashimoto, carcinoides, etc.

En las *MEN tipo 2A* el tumor cardinal es el carcinoma medular de tiroides que se asocia con feocromocitoma en aproximadamente el 50% de los casos y con hiperparatiroidismo (10-60%). La medición de calcitonina estimulada por pentagastrina o calcio, permite diagnosticar y tratar precozmente los familiares afectados, cuando todavía la mayoría tienen solamente hiperplasia de células C del tiroides y evitar así la progresión a carcinoma.

En las *MEN tipo 2B* la frecuencia de feocromocitoma es mayor del 50% mientras que el hiperparatiroidismo es raro; el carcinoma medular suele ser más agresivo y lo característico es la asociación con neurogangliomas mucosos múltiples, principalmente en cavidad oral. Los casos suelen ser esporádicos (no hereditarios).

Recientemente se viene dosificando la *cromogranina A*, un péptido que al parecer se libera simultáneamente con las catecolaminas de los respectivos gránulos y que ha resultado ser un buen marcador de tumores endocrinos, principalmente del tipo perteneciente a las MEN. Respecto a su etiología, Pearse consideraba que estos síndromes tenían en común el que las células de los diferentes tumores compartían el mismo origen embriológico entodérmico (carcinoides, pituitaria, PTH, islotes de páncreas) o neuroectodérmico (neuromas, neurofibromas, carcinoma medular y feocromocitomas) y reunían las características de las células APUD: captar y decarboxilar precursores de aminas. Por ello aún suelen denominarse genéricamente como APUDomas.

Sin embargo se ha impuesto la teoría del "doble impacto" propuesta por Knudson para explicar el origen de tumores genéticamente asociados: para que una célula adquiera un cambio neoplásico, se requiere una mutación de ambos componentes de un par de genes alelos. El cambio de uno de los genes se transmite y está presente en todas las células. El cambio en el otro sería una mutación somática que puede ocurrir en una o varias de las múltiples células glandulares. Es posible que el efecto proliferador esté mediado por factores de crecimiento y/o mitógenos, como se ha demostrado en el caso del hiperparatiroidismo presente en pacientes con MEN tipo 1.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- ASCHNER P: Síndrome APUD. En: LAVERDE E, ed. Medicina Interna 1983. Bogotá: Edic Act Méd Col; 1983; 248-255.
- 2.- BODEN G, SHELMET JJ: Gastrointestinal hormones and carcinoid tumors syndrome. En: Endocrinology and Metabolism, 2nd Ed New York: McGraw-Hill Book Co; FELIG P, BAXTER JD, BROADUS AE et al, eds, 1987; 1629-1662.
- 3.- BRANDI ML, AURBACH GD, FITZPATRICK LA et al: Parathyroid mitogenic activity in plasma from patients with familial multiple endocrine neoplasia type 1. New Engl J Med 1986; 314: 1287-1293.
- 4.- BROUGHAN TA, LESLIE JD, SOTO JM et al: Pancreatic islet cell tumors. Surgery 1986; 99: 671-678.
- 5.- DUPRE J: The entero-insular axis. En: Bloom S, ed Gut hormones. London: Churchill Livingstone; 1978; 303-309.
- 6.- DOBBS RE, UNGER RH: Glucagon: Secretion, function and clinical role. En: Frainkel N, ed Contemporary Metabolism, Vol 2 New York: Plenum Medical Book Co, 1982, 61-118.
- 7.- DEFTOS LJ, CATHERSWOOD BD, BONE III HG: Multiglandular endocrine disorders. En: FELIG P, BAXTER JD, BROADUS AE et al, eds: Endocrinology and metabolism. 2a Ed New York: Mc Graw-Hill Book Co, 1987; 1662-1691.
- 8.- GAGEL RF, TASHJIAN AH, Cummunings T et al: The clinical outcome of prospective screening for multiple endocrine neoplasia type 2a New Engl J Med 1988; 318: 478-484.
- 9.- GUO Y-S, SINGH P, GOMEZ G et al: Effect of peptide YY on cephalic, gastric and intestinal phase of gastric acid secretion and on the release of gastrointestinal hormones. Gastroenterology, 1987; 92: 1202-1208.
- 10.- JACOME A, ESPINOZA H, ECHEVERRY G, et al: Insulinoma. Demostración de hiperinsulinismo y localización preoperatoria. Manejo quirúrgico. Univ Med, 1983; 25: 28-35.
- 11.- KENNEDY FP, GO VLW, CRYER PER, et al: Subnormal pancreatic polypeptide and epinephrine responses to insulin-induced hypoglycemia identify patients with insulin-dependent diabetes mellitus predisposed to develop overt autonomic neuropathy. Ann Int Med 1988; 108: 54-58.
- 12.- KNUHTSEN S, HOLST JJ, BALDISSERA EGA, et al: Gastrin-releasing peptide in the porcine pancreas. Gastroenterology 1987; 92: 1153-1158.
- 13.- LECHAN RM: Neuroendocrinology of pituitary hormone regulation. En: Molitch ME, ed Pituitary tumors, diagnosis and management. Endoc Metab Clin N Am 1987; 16: 475-501.
- 14.- LEFEBVRE PJ, LUYCKX AS: Hypoglicemia. En: Ellenberg M, Rifkin H, eds. Diabetes Mellitid. New York: Medical Examination Publishing Co, 1983; 987: 1004.
- 15.- LEIBOWITZ SF: Hypothalamic neurotransmitters in relation to normal and disturbed eating patterns. En: WURTMAN RJ, WURTMAN JJ eds: Human obesity. Ann NY Acad Sci 1978; 499: 137-143.
- 15.- MCCANN SM, ONO N, KHORRAMO, et al: The role of brain peptides in neuroimmunomodulation. En: JANKOVIC BD, MARKOVIC BM, SPECTOR NH, eds Neuroimmune interactions. Ann NY Acad Sci 1987; 496: 173-181.
- 17.- O'CONNOR DT, DELFOS LJ: Secretion of chromogranin A by peptide-producing endocrine neoplasms. New Engl J Med 1986; 314: 1145-1151.
- 18.- PEARSE AGE: The endocrine cells of the gastrointestinal tract Clin Gastroenterol, 1974; 3: 491-498.
- 19.- SCHMKE RN: Multiple endocrine neoplasia: search for the oncogenic trigger. New Engl J Med 1986; 314: 1315-1316.
- 20.- SMITH GP, GIBBS J: The effect of gut peptides on hunger, satiety and food intake in humans. En: WURTMAN JJ, eds: Human obesity. Ann NY Acad Sci 1987; 499: 132-136.