

EFFECTOS DE SECRETINA Y COLECISTOQUININA-PANCREOZIMINA EXOGENAS SOBRE LA SECRECIÓN PANCREÁTICA EXOCRINA EN EL CABRITO LACTANTE ANESTESIADO

Luis Raggi S. (MV, DVM), Germán Ferrando R. (MV),
Alejandro Albala B. (MV).

EFFECTS OF EXOGENOUS SECRETIN AND CHOLECYSTOKININ-PANCREOZYMIN ON PANCREATIC EXOCRINE SECRETION IN ANAESTHETIZED LACTATING GOAT

The purpose of this work is to study the effect of exogen administration of secretin and cholecystokinin-pancreozymin (CCK-PZ) on pancreatic juice flow in the anaesthetized lactating goat. Twenty one lactating goats, ranging between 4-5 kg body weight were used. They were distributed in 3 groups of 7 animals, one group was treated with different doses of secretin, the other was treated with different doses of CCK-PZ and the third one was treated with an association of both hormones.

Rapid intravenous injection of porcine secretin, had a clear stimulatory action of the pancreatic exocrine secretion flow in the anaesthetized lactating goat at a dose of 0.16 U/kg body weight. CCK-PZ from pig intestinal mucosa applied in the same way that secretin, increased the flow of pancreatic juice, but a significant increase was only obtained with a dose higher than that of secretin (0.32 U/kg). Potentiation occurred when both hormones were administered jointly. These results may reflect the existence of receptors to secretin and CCK-PZ, showing a great sensibility of the lactating goat to these hormones.

La ingestión de una comida interrumpe el patrón cíclico de actividad secretomotora que se observa durante el ayuno, y es sustituida por un patrón de actividad motora continua aunque irregular y por una estimulación de la actividad secretora de las glándulas digestivas. Se sabe que la respuesta pancreática a la ingestión de alimentos es controlada por mecanismos neurohormonales interrelacionados; sin embargo, la contribución relativa de cada uno de estos mecanismos, a la hora de determinar la respuesta neta a una comida, no está suficientemente aclarada (Malagelada, 1981).

En términos cuantitativos se sabe que la fase más importante de la secreción pancreática ocurre con la llegada del quimo al duodeno e implica conjuntamente mecanismos nerviosos y hormonales (Meyer, 1981), aunque se considera que la estimu-

lación hormonal es el principal inductor de dicha secreción.

Las principales hormonas estimulantes de la secreción pancreática son la colecistoquinina-pancreozimina (CCK-PZ) y la secretina. Clásicamente, la CCK-PZ ha sido descrita como la responsable de la estimulación de la secreción enzimática, mientras que la secretina tiene un efecto sobre la secreción de agua y electrolitos (Meyer, 1981). Recientes investigaciones sugieren una potenciación entre ambas hormonas en sus efectos sobre el páncreas exocrino (Grossman, 1970).

En este trabajo se pretende, describir y caracterizar la respuesta secretora del páncreas, frente a la estimulación exógena con CCK-PZ, secretina y ambas asociadas en cabritos lactantes anestesiados, situación que en la literatura consultada apenas si se ha tratado y que creemos importante debido a que en esta etapa de la vida, dichos animales se comportan como monogástricos.

MATERIAL Y METODOS

Se utilizó un total de 21 cabritos lactantes, de pe-

Departamento de Ciencias Biológicas Animales.
Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias.
Universidad de Chile. Casilla 2, Correo 15.
Santiago, Chile.

Trabajo financiado por Proyecto A 2419-8613. DIB. Universidad de Chile.

Los animales comprendidos entre 4-5 kg, los que fueron distribuidos en tres grupos de siete animales cada uno. El período de ayuno previo a las intervenciones quirúrgicas se estandarizó en 18 horas, si bien durante este tiempo los animales tuvieron libre acceso al agua.

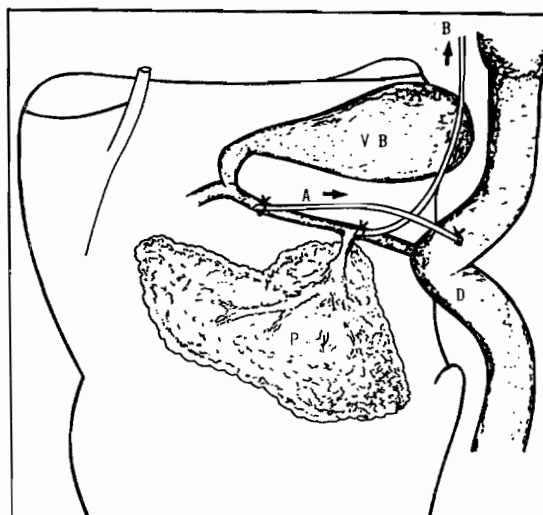
Los animales fueron anestesiados por vía endovenosa, a través de una cánula plástica introducida en la vena yugular, se utilizó Tiopental Sódico (NR) en dosis de 20 mg/kg de peso, administrado en forma lenta y progresiva, controlando signos vitales y reflejos corneal, ocular y deglutorio. Posteriormente, se realizó una intubación endotraqueal, utilizando un tubo RUSH de neumotaponamiento con el fin de facilitar la respiración, además se infundió una solución de suero salino isotónico y temperado (38°C) en la vena yugular, mediante un perfusor de goteo continuo con un flujo de 10 ml/kg/h. Con el fin de registrar posibles modificaciones de presión arterial por efecto de las hormonas se canuló la arteria femoral.

Tras llevar a cabo una laparotomía lateral derecha de 7 a 10 cm paralela a la última costilla y a 1 cm de ésta, se localizó el conducto pancreático-biliar común, realizando una incisión en pico de flauta a 4 mm de la unión del conducto biliar con el conducto cístico procediendo a canular con un catéter de Silastic (NR), de un diámetro externo de 2 mm y de un diámetro interno de 1 mm, cuyo extremo distal desemboca en duodeno y tiene como finalidad el permitir el libre paso de bilis a intestino delgado. Se realizó una segunda incisión en el conducto pancreato-biliar común, posterior a la desembocadura del conducto pancreático, procediendo a canular con un catéter de Silastic de iguales características a las anteriormente descritas (figura 1), dicho catéter se conectó a un cuentagotas fotoeléctrico con el fin de registrar las modificaciones de flujo pancreático (Raggi y Cols., 1985). El registro de presión arterial y de flujo pancreático se realizó en un polígrafo (Physiograph, E. & M. Houston).

Antes de cerrar la cavidad abdominal se procedió a ligar el píloro mediante una transfixión con seda (Braun N° 0, NR), con el fin de evitar el vaciamiento abomasal que produciría interferencias en la respuesta frente a la inoculación de las hormonas.

La inyección de las hormonas, secretina porcina (Calbiochem A grade, 80-120 unidades clínicas/ml; 1 unidad clínica \approx 4 unidades Crick Harper Raper) y CCK-PZ porcina (Calbiochem B grade, 10 unidades Ivy/ml; 1 unidad Ivy \approx 1 unidad Crick Harper Raper) se realizó a través de una cánula plástica en la vena yugular, ambas hormonas fueron diluidas en 10 ml de solución salina 0,9%.

Figura 1. Representación esquemática de la colocación de las cánulas.



VB = Vesícula biliar
 P = Páncreas
 D = Duodeno
 A = Cánula colédoco-duodenal que lleva la bilis a duodeno
 B = Cánula colocada en el conducto pancreato-biliar común que recoge el jugo pancreático y se conecta al cuenta gotas fotoeléctrico.

Previo a la inoculación de las hormonas se registró el flujo basal de jugo pancreático en un período de 30 minutos, posteriormente y como control se inyectó en la vena yugular 1 cc de solución salina 0,9%, correspondiendo el volumen que sirvió de vehículo a las hormonas.

Las dosis de hormonas utilizadas se muestran en el cuadro 1. Entre inyecciones de diferentes dosis se esperó alcanzar los flujos basales. La asociación de las hormonas secretina y CCK-PZ se planteó en las dosis indicadas debido a que existe una mayor sensibilidad, en términos de flujo, a secretina que a CCK-PZ, estimulando esta última la secreción enzimática del páncreas principalmente.

Se calculó el valor medio y error estándar de la media de las muestras pertenecientes a una misma

CUADRO 1

DOSIS DE HORMONAS UTILIZADAS U/KG PESO CORPORAL

Dosis	Secretina n = 7	CCK-PZ n = 7	Secretina + CCK-PZ n = 7
1	0,02	0,02	0,02 - 0,08
2	0,04	0,04	0,04 - 0,16
3	0,08	0,08	0,08 - 0,32
4	0,16	0,16	-
5	0,32	0,32	-
6	0,64	0,64	-

dosis. Para el estudio de la diferencia entre las medias muestrales se empleó el "test" de "t" de Student para parejas de muestras relacionadas entre sí, considerándose como nivel de significación $p < 0,05$. Finalmente se correlacionó el efecto dosis-respuesta ajustando a la curva de regresión de mayor significancia.

RESULTADOS

El flujo basal de jugo pancreático en el cabrito lactante anestesiado fue de $1,93 \pm 0,18 \mu\text{l}/\text{kg}/\text{min}$, no existiendo diferencias significativas de estos flujos basales entre los tres grupos experimentales. Tampoco se observaron diferencias significativas del

flujo basal del jugo pancreático al inyectar suero fisiológico 0,9% en la vena yugular.

La inyección de secretina produce un aumento en el flujo de jugo pancreático, siendo este incremento estadísticamente significativo ($p < 0,05$) a partir de la inoculación de 0,16 U/kg aumentando la significación al inyectar 0,32 U/kg ($p < 0,01$) y 0,64 U/kg ($p < 0,001$) (cuadro 2). Estos aumentos en el flujo representan un incremento de más de un 100% con respecto a los flujos basales a partir de la inoculación de 0,16 U/kg, alcanzando un incremento de un 320% frente a la inoculación de 0,64 U/kg de secretina. Finalmente se observa que el efecto dosis-respuesta tiene una alta correlación ($r = 0,989$), ajustándose a una curva de regresión lineal (figura 2).

CUADRO 2

FLUJO DE JUGO PANCREATICO $\mu\text{L}/\text{KG}/\text{MIN}$ EN RESPUESTA A LA INOCULACION DE DIFERENTES DOSIS DE SECRETINA Y CCK-PZ

	Basal	Control	Dosis U/kg					
			0,02	0,04	0,08	0,16	0,32	0,64
Secretina	$2,2 \pm 0,5$	$2,1 \pm 0,4$	$2,2 \pm 0,3$	$2,3 \pm 0,6$	$3,1 \pm 0,4$	$4,6 \pm 0,8^*$	$6,4 \pm 1,0^*$	$9,1 \pm 1,2^{***}$
CCK-PZ	$2,0 \pm 0,3$	$2,0 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,4$	$2,8 \pm 0,4$	$3,2 \pm 0,6$	$4,2 \pm 0,6^{**}$	$5,8 \pm 0,7^{***}$

Los valores representan la media estándar.

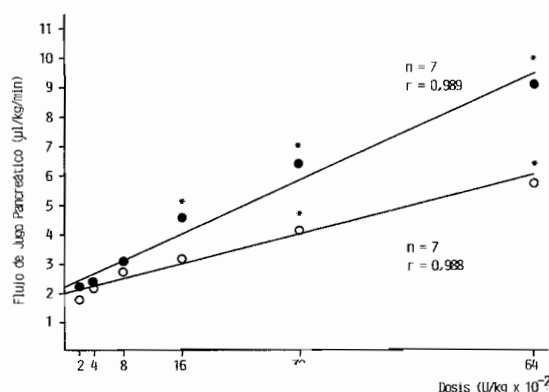
Controlo = 1 cc suero fisiológico 0,9%.

* = $p < 0,05$

** = $p < 0,01$

*** = $p < 0,001$

Figura 2. Variación del flujo de jugo pancreático por inyección de secretina (●) y CCK-PZ (○).



Los valores marcados(*) difieren significativamente (al menos $p \leq 0,05$) de sus respectivos valores basales (r = correlación dosis respuesta).

La inyección de CCK-PZ también produce un incremento en el flujo; sin embargo, éste es inferior al observado frente a la inoculación de secretina,

observándose un aumento significativo ($p < 0,01$) a partir de 0,32 U/kg de CCK-PZ, representando un 105% de aumento sobre los niveles basales. Al aumentar la dosis a 0,64 U/kg el incremento sobre los basales es de un 186% y estadísticamente significativo ($p < 0,001$) (cuadro 2). Al igual que lo observado en el tratamiento con secretina existe una alta correlación dosis-respuesta ($r = 0,988$), ajustándose a una regresión de tipo lineal (figura 2).

Al asociar secretina y CCK-PZ en las dosis propuestas se observa que los incrementos del flujo de jugo pancreático son estadísticamente significativos ($p < 0,01$) a partir de la primera asociación (0,02 U/kg de secretina - 0,08 U/kg CCK-PZ), siendo el aumento de un 70% respecto al valor basal, incrementándose significativamente ($p < 0,001$) la respuesta frente a la asociación de dosis mayores (0,04-0,16 y 0,08-0,32 U/kg de secretina y CCK-PZ respectivamente), lográndose un incremento de 162% con respecto al basal en la última asociación ensayada (cuadro 3).

CUADRO 3

FLUJO DE JUGO PANCREATICO $\mu\text{L}/\text{KG}/\text{MIN}$ EN RESPUESTA A LA INOCULACION SIMULTANEA DE DIFERENTES DOSIS DE SECRETINA CCK-PZ

Basal	Control	Dosis secretina - CCK-PZ U/kg		
		0,02 - 0,08	0,04 - 0,16	0,08 - 0,32
1,6 \pm 0,1	1,7 \pm 0,1	2,7 \pm 0,3**	3,5 \pm 0,2***	4,2 \pm 0,2***

Los valores representan la media \pm error estándar.

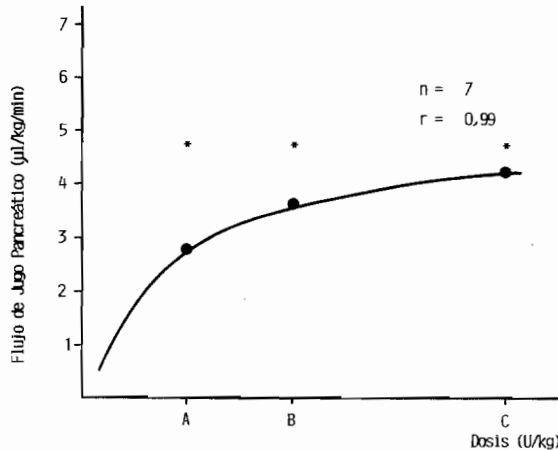
Control = 1 cc suero fisiológico 0,9 %

** = $p < 0,01$

*** = $p < 0,001$

Existe una alta correlación ($r = 0,999$) dosis respuesta, ajustándose para estos experimentos a una regresión de tipo logarítmica (figura 3). No se observaron modificaciones en la presión arterial de los animales frente a la inoculación de las hormonas.

Figura 3. Variación del flujo de jugo pancreático por inyección de diferentes dosis asociadas de secretina y CCK-PZ.



Los valores marcados (*) difieren significativamente (al menos $p < 0,05$) de sus respectivos valores basales ($r =$ correlación dosis respuesta). A = 0,02-0,08; B = 0,04-0,16; C = 0,08-0,32 U/kg secretina - CCK-PZ respectivamente.

DISCUSION

Se observa una alta sensibilidad del páncreas exocrino del cabrito lactante frente a las hormonas gastrointestinales secretina y CCK-PZ, ya que en otras especies las dosis necesarias para producir una respuesta significativa son mucho mayores (Heath, 1970; Salido y Cols., 1986). Sin embargo, se observa una respuesta mayor, en términos de flujo frente a la inoculación de secretina, hecho que estaría de acuerdo a lo descrito por Meyer

(1981), ya que esta hormona tendría su principal efecto sobre la secreción de agua y electrolitos y en cambio CCK-PZ estimularía fundamentalmente la secreción enzimática. La inoculación de ambas hormonas asociadas demuestra que existiría una potenciación del efecto secretor ya que observamos incrementos significativos en el flujo frente a dosis bajas, que inoculadas por separado, no tuvieron un efecto significativo.

No existen en la bibliografía consultada datos sobre flujo basal y respuesta secretora del páncreas exocrino del cabrito lactante frente a la inoculación de secretina y CCK-PZ; sin embargo, nuestros resultados reflejarían la posible existencia de receptores específicos a dichas hormonas, lo que indicaría que en términos fisiológicos la respuesta secretora del páncreas del cabrito lactante corresponderían a aquellos observados en los animales mono-gástricos (Meyer, 1981).

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo es estudiar el efecto de la administración exógena de secretina y CCK-PZ sobre el flujo de jugo pancreático en el cabrito lactante anestesiado. Se utilizaron 21 cabritos lactantes de 4-5 kg distribuidos en tres grupos de siete animales; un grupo fue tratado con diferentes dosis de secretina, otro con diferentes dosis de CCK-PZ y el tercer grupo fue tratado con una asociación de ambas hormonas.

La secretina porcina, en inyección intravenosa rápida, tuvo una clara acción estimulando el flujo de secreción pancreática exocrina, en el cabrito lactante anestesiado, a partir de una dosis de 0,16 U/kg peso corporal. La CCK-PZ porcina, al igual que secretina, produce un incremento en el flujo de jugo pancreático, sin embargo un aumento significativo en el flujo, se logró sólo con dosis mayores que con secretina (0,32 U/kg). Se observó potenciación cuando ambas hormonas fueron admi-

nistradas conjuntamente. Estos resultados pueden reflejar la posible existencia de receptores para secretina y CCK-PZ, mostrando además una gran sensibilidad del cabrito lactante a dichas hormonas.

REFERENCIAS

GROSSMAN, M.I. Effect of gastrin, cholecystokinin and secretin on gastric and pancreatic secretion: a theory of interaction of hormones. In: Origin, chemistry, physiology and pathophysiology of gastrointestinal hormones, Edited by W. Creutzfeldt, Stuttgart, Schattauer., 129-139, 1970.

HEATH, T. Effect of secretin on bile formation in sheep. Q. Jl. exp. Physiol. 55: 301-312, 1970.

MALAGELADA, J.R. Gastric, pancreatic, and biliary responses to a meal. In: Physiology of the Gastrointestinal Tract. Edited by Johnson, L.R. New York, Raven Press, p. 893-924, 1981.

MEYER, J.H. Control of pancreatic exocrine secretion. In: Physiology of the Gastrointestinal Tract. Edited by Johnson, L.R. New York, Raven Press, p. 821-829, 1981.

RAGGI, L.A., M. MAÑAS, E. MARTINEZ DE VICTORIA, M. LUPIANI, F. MATAIX. Biliary secretion in the conscious preruminant goat: use a re-entrant cannula. Lab. Animals. 19: 35-38, 1985.

SALIDO, G.M., L. RAGGI, J. MADRID. Efectos de la secretina y colecistoquinina-pancreozimina exógena sobre la secreción pancreática exocrina en el pollo. Avances en Ciencias Veterinarias 1: 35-40, 1986.

Recibido agosto 1987, aprobado noviembre 1987.