



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**La GASTRINA: HORMONA CON MÚLTIPLES
FUNCIONES**

Autor: María Orejuela Cancho

Tutor: Paz Recio Visedo

Convocatoria: Febrero 2018

INDICE

| | |
|---|----|
| 1. Resumen | 2 |
| 2. Abstract | 3 |
| 3. Introducción | 3 |
| 3.1 Historia de la gastrina..... | 3 |
| 3.2 Hormonas gastrointestinales..... | 4 |
| 4. Objetivos | 6 |
| 5. Metodología | 6 |
| 6. Resultados y discusión | 6 |
| 6.1 Células G | 6 |
| 6.2 Estructura de la gastrina | 7 |
| 6.3 Síntesis de la gastrina | 8 |
| 6.4 Regulación de la gastrina | 9 |
| 6.5 Funciones de la gastrina | 12 |
| 6.6 Mecanismo de acción de la gastrina..... | 14 |
| 6.7 Alteraciones de la gastrina | 15 |
| 7. Conclusiones | 19 |
| 8. Bibliografía | 20 |

1. RESUMEN

La gastrina es una hormona gastrointestinal polipeptídica secretada por las células G del antro gástrico. Su función principal es la estimulación de la secreción de Ácido Clorhídrico (HCl), a nivel de las células parietales del estómago.

El HCl es uno de los compuestos químicos liberados en el estómago cuando consumimos alimento. El papel del HCl en el estómago, junto con los otros jugos gástricos, es descomponer los alimentos y causar la liberación de enzimas que favorecen la digestión. El HCl también protege al organismo ya que destruye patógenos que se encuentran comúnmente en los alimentos.

Existen alteraciones fisiológicas en la secreción de la gastrina que provocan ciertas patologías, principalmente destaca la hipergastrinemia, la cual puede derivar en múltiples efectos, desde una úlcera péptica hasta el cáncer. Entre estas consecuencias, es importante destacar el Síndrome Zollinger-Ellison, se define como una endocrinopatía

caracterizada por una secreción ectópica de gastrina, la fuente de secreción de esta hormona son pequeños tumores localizados tanto en el páncreas como en el intestino delgado, denominados gastrinomas.

Concluimos que la gastrina es una hormona que ejecuta un gran papel en el metabolismo del organismo a través del control de la secreción de HCl y cuya alteración supone graves patologías para el organismo.

ABSTRACT.

Gastrin is a polypeptide gastrointestinal hormone secreted by the G cells of the gastric antrum. Its main function is the stimulation of the secretion of Hydrochloric Acid (HCl), at the level of the parietal cells of the stomach.

HCl is one of the chemical compounds released in the stomach when we consume food. The role of HCl in the stomach, along with other gastric juices, is to break down food and cause the release of enzymes that favor digestion. HCl also protects the body by destroying pathogens commonly found in food.

There are physiological alterations in the secretion of gastrin that cause certain pathologies, mainly highlight the hypergastrinemia, which can lead to multiple effects, from a peptic ulcer to cancer. Among these consequences, it is important to highlight the Zollinger-Ellison syndrome, defined as an endocrinopathy characterized by an ectopic gastrin secretion, the source of secretion of this hormone are small tumors located both in the pancreas and in the small intestine, called Gastrinomas.

We conclude that gastrin is a hormone that plays a large role in the metabolism of the organism through the control of HCl secretion and whose alteration involves serious pathologies for the organism.

2. INTRODUCCION

2.1 Historia de la gastrina

La gastrina se define como una hormona polipeptídica que se biosintetiza principalmente en las células G del antro gástrico.

La gastrina fue descrita por primera vez por John Sydney Edkins en 1906 , basó su experimento en inyectar de forma intravenosa un extracto de mucosa pilórica observando una estimulación de la secreción ácida y de pepsina por parte de la mucosa gástrica. Este experimento, como el de Berthold en el siglo XIX, no tuvo la repercusión

debida, pues como la acción era similar a la de la histamina, se consideró que la gastrina e histamina eran lo mismo.

Sin embargo, en 1964, se descubrió que la gastrina e histamina no eran iguales ya que se logró aislarla y caracterizarla como tal y se descubrió que la gastrina era producida quinientas veces mejor por las células G de la mucosa pilórica que en otras zonas de la mucosa gástrica.

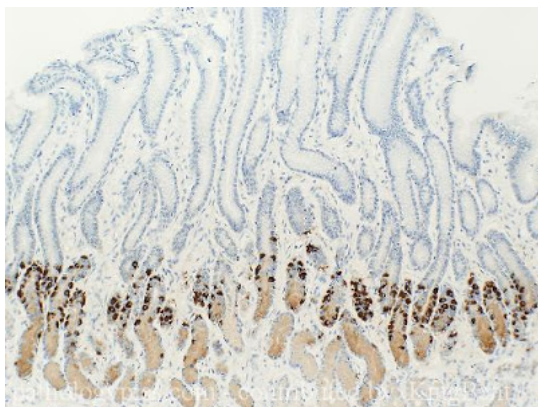


Figura 1. Gastrina marcada por técnica de Inmunohistoquímica

2.2 hormonas gastrointestinales

La gastrina es una hormona gastrointestinal, una hormona se define como un compuesto químico producida y liberada por un órgano frente a un estímulo y cuya función es regular la actividad de un tejido u órgano determinado.

En el tracto gastrointestinal se producen y liberan varias hormonas, entre ellas se incluyen algunas que actúan exclusivamente sobre los órganos gastrointestinales, algunas que actúan sobre todos los órganos del cuerpo y finalmente, otras hormonas de las cuales su acción está aún por determinar.

Las hormonas principales que desempeñan un papel imprescindible y específico en la regulación de los órganos gastrointestinales son las siguientes: gastrina, colecistoquinina (CCK), secretina y péptido gastroinhibidor (PGI).

La principal señal para que se liberen estas hormonas es la ingesta de alimentos, estas se segregar de forma ordenada a medida que los alimentos van pasando del estómago al intestino y sus mecanismos se basan en activar o inhibir las funciones motoras o secretoras de diferentes órganos. El resultado es un proceso de digestión perfectamente controlado.

Las hormonas gastrointestinales presentan características comunes a pesar de ser diferentes a nivel de su estructura química, origen celular y acciones fisiológicas, además es importante destacar que no actúan de forma aislada, es decir, su función se activa o inhibe en función de las otras.

Sus características comunes se muestran a continuación:

- Composición polipeptídica.
- Origen en células granulares especializadas en el epitelio gastrointestinal.
- Capacidad para influir en funciones secretoras y motoras de diferentes órganos gastrointestinales.
- Fenómeno de “efecto opuesto” para las hormonas gastrina, secretina y colecistoquinina, por ejemplo, la respuesta secretora de la gastrina se ve inhibida por la secretina y colecistoquinina.
- Fenómeno de “sinergismo”, la colecistoquinina aumenta la acción estimulante de la secretina sobre la secreción o flujo pancreático.

Las hormonas gastrointestinales se dividen en dos grandes familias. La primera familia comprende a la gastrina y CCK, estas dos hormonas presentan una diferencia en el tamaño de la molécula, ya que la gastrina presenta bien 17 o 34 aminoácidos (G17 o G34), mientras que la CCK presenta 33 aminoácidos. Sin embargo, coinciden tanto en naturaleza como en la secuencia de los últimos cuatro aminoácidos, segmento biológicamente activo que interacciona con el receptor específico.

Con respecto a la CCK, se sintetiza y secreta en las células I, se encuentran en todo el tubo digestivo, aunque en mayor proporción en duodeno y yeyuno. Esta hormona se libera en respuesta a la presencia de grasas y proteínas en intestino y su función principal es el estímulo de la contracción de la vesícula biliar y de la secreción enzimática del páncreas.

La segunda familia de hormonas gastrointestinales consta de la secretina, GIP, péptido intestinal vasoactivo y glucagón. Las similitudes químicas de estas hormonas no son tan estrechas como en la primera familia, así en glucagón tiene 29 aminoácidos, cerca de la mitad de los cuales coinciden, tanto en carácter como en localización con los 27 aminoácidos de la secretina.

La secretina es un péptido de 27 aminoácidos producido en porciones distales del duodeno y en yeyuno por células endocrinas denominadas células K o S, su principal función es estimular la secreción acuosa y de bicarbonato en el páncreas.

3. OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es una revisión bibliográfica para conocer los aspectos más importantes en cuanto a la síntesis y estructura de la gastrina, así como su mecanismo de acción y su efecto sobre la secreción del HCl y por último la importancia de las alteraciones de la gastrina y las patologías que ello puede llegar a provocar en el organismo.

4. METODOLOGIA

Se ha realizado una revisión bibliográfica para conocer las múltiples funciones que tiene la gastrina como hormona.

Se utilizaron herramientas como:

- Búsqueda sistematizada en libros de texto, Internet y artículos científicos sobre la gastrina como hormona.
- A partir de las ideas sustraídas, se ha procedido a la redacción atendiendo a la estructura establecida para la realización de Trabajo de Fin de Grado por la Facultad de Farmacia.
- Por último, se ha añadido al final del trabajo la bibliografía utilizada, siguiendo la aparición cronológica en el texto.

5. RESULTADOS Y DISCUSION

5.1 CÉLULAS G

Las células G son células endocrinas localizadas en la parte interna del estómago, cuya función principal es la síntesis y secreción de la gastrina, que junto con la acción de las células gástricas principales (productoras de pepsinógeno) y las células oxínticas (productoras de HCl), permiten en conjunto la secreción del jugo gástrico.

Estas células G se encuentran principalmente en glándulas gástricas y en antro gástrico, también se encuentran en otras zonas como es el páncreas, yeyuno o duodeno aunque en menor proporción, su número total no es pequeño. Se han realizado estudios

en la mucosa gástrica de perros, gatos y ratas y las cifras son de quinientas mil células G por centímetro cuadrado.

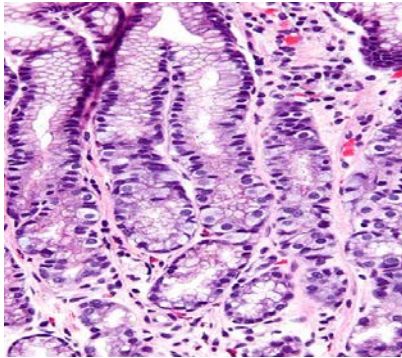


Figura 2. Micrografía del antro gástrico en la que se pueden observar células G en forma ovoide en la que se ha utilizado como colorante hematoxilina-eosina

Con respecto a su morfología, son células bastantes características gracias a lo cual se distinguen fácilmente de las otras células gástricas del estómago.

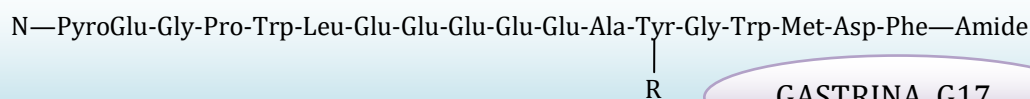
Sus principales características son las siguientes:

- Presentan una forma piramidal u ovoide.
- En el extremo, tiene un ápice estrecho extendido hacia la luz de la glandúla gástrica, donde se encunetran las microvellosidades.
- La disposición del núcleo es central, aunque presenta una forma ovalada, grande y densa, además es importante destacar que tiene abundante cromatina en disposición parietal.
- Lámina propia.

5.2 ESTRUCTURA DE LA GASTRINA

La gastrina se sintetiza partir de un precursor denominado *pre progastrina*, este precursor sufre una serie de trasformaciones por acción enzimática dando lugar a las gastrinas “amidada”.

Estas son, principalmente, la G17 (la más frecuente) y la G34, una vez que se han sintentizado se libera. El 85-90% corresponde a G17; el 5-10% corresponde a G34 y el resto a G71, G52, G14 y fragmentos C-terminales de 4 a 7 aminoácidos. La G17, también conocida como “gastrina pequeña” está constituida por 17 aminoácidos y cuya vida media es de cuatro minutos.



GASTRINA G17

Figura 3. Estructura de G17

La G34, también conocida como “gastrina grande” es la segunda más abundante después de la G17, esto se debe a que el *clearance* o despeje de G34 es de 5 a 10 veces más lento que el de G17.

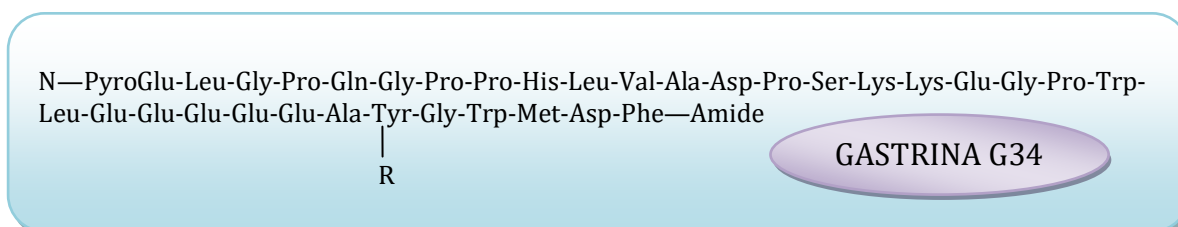


Figura 4. Estructura de G34.

Es importante destacar que aunque sea una molécula de altas dimensiones, solamente una pequeña parte de la molécula es biológicamente activa sobre el receptor CCK-2, esa pequeña parte es el tetrapéptido terminal Trp-Met-Asp-Phe.

La G17 es la que se segrega en respuesta a una comida. Durante el periodo interdigestivo (entre comidas) se segrega la G34. De este modo, entre las comidas, la mayor parte de la gastrina sérica está en forma de G34, que se segrega en valores basales bajos.

5.3 SÍNTESIS DE LA GASTRINA

Con respecto al mecanismo de síntesis, el gen que codifica la síntesis de gastrina está formado por 4100 pares de base y se encuentra en el cromosoma 17.

Una vez se ha llevado a cabo la transcripción, el RNAm formado se traslada al retículo endoplasmático rugoso donde se sintetiza un péptido de 101 aminoácidos denominado *preprogastrina*, el cual se define como un precursor a partir del cual y por la actuación de diferentes enzimas dará lugar a la secuencia peptídica biológicamente activa.

Esta *preprogastrina* está constituida de 101 aminoácidos de los cuales 21 conforman el péptido principal, 33 aminoácidos forman el llamado péptido intermedio y los 34 siguientes conforman la molécula de G34.

En el retículo endoplasmático rugoso el péptido principal se escinde entre Ala21 y Ser22 por la acción de una peptidasa dando lugar a la *progastrina* constituida por 80 aminoácidos.

Esta molécula es transportada al aparato de Golgi, donde la *progastrina* puede ser o no sulfatada en un residuo de Tirosina (Tyr) por la acción de una enzima denominada tirosil-sulfotransferasa, es este proceso el que confiere a la gastrina no solo un aumento de su actividad biológica, sino también una mayor resistencia a la degradación.

Es importante destacar que el proceso de sulfatación es imprescindible para la acción biológica de la colecistoquinina (CCK) sobre los receptores CCK-1 localizados en la vía biliar y en el páncreas, mientras que el proceso de secreción ácida por la acción de la gastrina sobre los receptores CCK-2 no se ve influenciada por la presencia o no de este residuo de tirosina sulfatado.

Una vez se ha llevado a cabo este proceso, la *progastrina* queda almacenada en el Aparato de Golgi y además son transportadas a las vesículas secretoras inmaduras desde donde será finalmente secretada.

En estas vesículas es donde ocurrirán los cambios finales previos a la secreción, esto significa que la vesícula secretora irá madurando hasta llegar a la membrana basal y donde finalmente se liberará la gastrina, transportándose por la sangre hasta llegar a la célula parietal donde finalmente se liberará HCl.

5.4 REGULACIÓN DE LA GASTRINA

La acetilcolina (ACh), histamina y gastrina actúan de forma coordinada para la secreción de HCl, la ACh se libera por estimulación vagal que actúa a dos niveles; en la vía directa, los nervios vagos liberan la ACh que actúa a nivel de su receptor muscarínico M₃ en la célula parietal y en la vía indirecta, los nervios vagos liberan el péptido regulador de gastrina (GRP) que actúa a nivel de las células G favoreciendo la liberación de gastrina.

Por otro lado, la gastrina actúa sobre las células enterocromafines (ECL), liberando histamina que actúa sobre la célula parietal.

El proceso de secreción de HCl está regulado por las acciones independientes de ACh, histamina y gastrina, además de por interacciones entre estas tres sustancias. La

interacción se denomina potenciación y se refiere a la capacidad de dos estímulos para producir una respuesta combinada que es mayor que la suma de las respuestas individuales.

Existen factores estimulantes e inhibidores que permiten regular la secreción de la gastrina.

1. **Factores estimulantes:**

- **Presencia de alimento en el estómago:** la gastrina se libera en el antro en respuesta a la estimulación intraluminal por la ingestión de proteínas, aminoácidos y calcio. Entre los componentes de los alimentos, los pequeños péptidos y los aminoácidos (en particular la fenilefrina y el triptófano) que resultan de la digestión de las proteínas son los estimulantes más potentes de la liberación de gastrina, mientras que las grasas y la glucosa causan una escasa liberación de gastrina.

- **Estimulación vagal:** esta estimulación se produce por la presencia de alimento en el estómago para favorecer la secreción de HCl. Los nervios vagos inervan directamente las células parietales, donde liberan ACh como neurotransmisor.

Hay una segunda vía que proporciona una ruta indirecta para la estimulación vagal de las células parietales: los nervios vagos liberan el factor regulador de gastrina (GRP), que actúa sobre las células G, que posteriormente, libera gastrina que entra en circulación sistémica, transmitiéndose de vuelta hacia el estómago para estimular la secreción de H^+ por las células parietales.

Estos mecanismos ocurren en la fase cefálica de la secreción de H^+ , esta fase es responsable del 30% de la secreción de HCl.

- **Distensión del estómago:** es la señal principal que se produce en la fase gástrica, responsable del 60% del total de HCl segregado en respuesta a una comida. En esta fase también se produce la estimulación vagal tanto de las células parietales como de las células G para la secreción de la gastrina. Existe un tercer mecanismo, el cual se inicia por la distensión del antro gástrico y en él intervienen reflejos locales que estimulan la liberación de la gastrina. Además hay un cuarto mecanismo basado en el efecto directo de los aminoácidos y los péptidos pequeños sobre las células G para estimular la liberación de gastrina.

- Nivel de pH intragástrico mayor a 3: cuando los valores de pH son más mayores a 3, quiere decir que las concentraciones de HCl son muy bajas, por lo tanto se activa un mecanismo de retroalimentación positiva, basado en que el HCl actúa a nivel de la célula G para que esta secreta gastrina y favorezca una mayor secreción de HCl
- Otros factores estimulantes: existen otros compuestos como el alcohol o la cafeína que estimulan la secreción de gastrina y por consiguiente la secreción de HCl.

2. Factores inhibidores:

- Nivel de pH intragástrico menor a 3: cuando los niveles de pH en el estómago son menores a 3, quiere decir que la concentración de HCl en el estómago es elevada. Este proceso es un mecanismo de retroalimentación negativa en el cual la gastrina secretada en el antro estimula la secreción de HCl por las células parietales del estómago. En la luz, el HCl actúa de manera directa sobre las células G e impide la prosecución de la secreción de la gastrina. Así, una prolongada neutralización gástrica puede ocasionar una hipergastrinemia.
- Somatostatina: la señal principal para su liberación es un descenso de pH, esta hormona actúa a dos niveles; inhibe la secreción de HCl por una vía directa y por otra indirecta. En la vía directa, la somatostatina se une a su receptor sobre las células parietales que se acoplan a la adenilciclase y disminuyen los niveles de AMPc; de esta manera, la somatostatina antagoniza la acción de la histamina sobre la secreción de H^+ .

En la vía indirecta, la somatostatina inhibe tanto la liberación de histamina desde las células ECL, como la liberación de gastrina desde las células G. El resultado neto de estas acciones indirectas es disminuir los efectos estimuladores de la histamina y la gastrina.

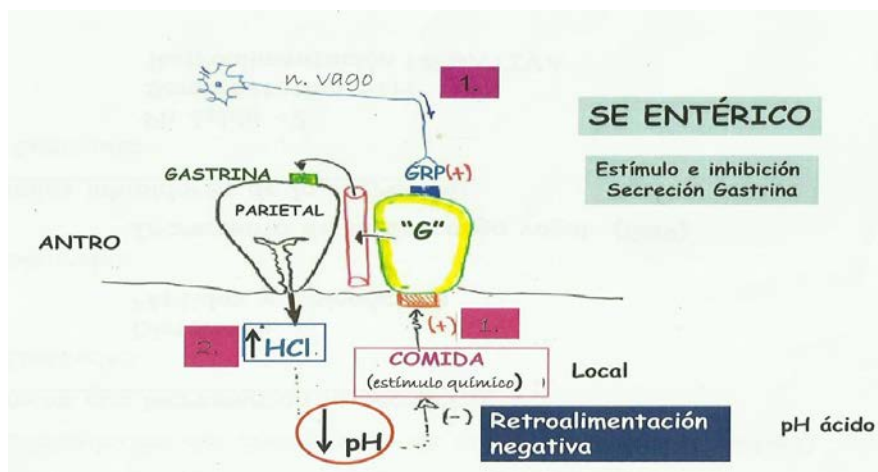


Figura 5. Mecanismos principales de la regulación de gastrina.

5.5 FUNCIONES DE LA GASTRINA

La gastrina presenta un amplio abanico de funciones a nivel del aparato digestivo, el papel principal fisiológico de esta hormona radica en el estómago donde regula principalmente la secreción de ácido y la proliferación de mucosa.

Aunque es importante destacar que la función de la gastrina no se limita al estómago, sino que además ejerce influencia a otros niveles del tracto gastrointestinal como son el esófago, páncreas, vesícula biliar y músculo liso entre otros.

a) **Secreción de Ácido.**

La secreción de ácido en el estómago se define como la función principal de esta hormona y de hecho, una fracción muy importante de la respuesta ácida del estómago a la ingesta de alimentos es debida a la gastrina.

Se han realizado estudios en ratas basados en el empleo de anticuerpos monoclonales (anti-gastrina), donde se ha podido calcular que la gastrina es la responsable de al menos la mitad de la secreción ácida gástrica ocasionada por los alimentos.

El efecto principal de la secreción ácida gástrica se realiza a través de esta hormona pero a dos niveles: de forma directa sobre las células parietales y de forma indirecta sobre las células Enterocromafin-like (ECL) ya que ambas células presentan receptores de gastrina (CCK-2).

En primer lugar, la célula G secreta la gastrina por una señal fundamental, la presencia de alimentos en el estómago, una vez se libera la gastrina, esta pasa a sangre y

posteriormente se dirige hacia el estómago donde actuará concretamente en la célula parietal a través de su receptor CCK-2.

De forma simultánea, la gastrina actúa en las células ECL también a través del mismo receptor, favoreciendo así la liberación de histamina, la cual llega a la célula parietal actuando sobre su receptor H_2 .

Por otro lado, se libera ACh a través de las terminaciones nerviosas vagales, este neurotransmisor actúa sobre los receptores muscarínicos de tipo M_3 en la célula parietal.

Una vez que la gastrina, histamina y acetilcolina actúan sobre sus receptores se activa la bomba de intercambio H^+/K^+ ATPasa, la cual permite un intercambio de iones. En el medio extracelular se encuentra el cloruro potásico (KCl), esta sal se disocia dando lugar a iones K^+ y Cl^- , una vez la bomba se activa permite la entrada de los iones de potasio al medio intracelular y la salida de los hidrogeniones, estos hidrogeniones se unen a los iones del cloruro que hay en el medio extracelular formando el HCl, el cual actuará en el estómago.

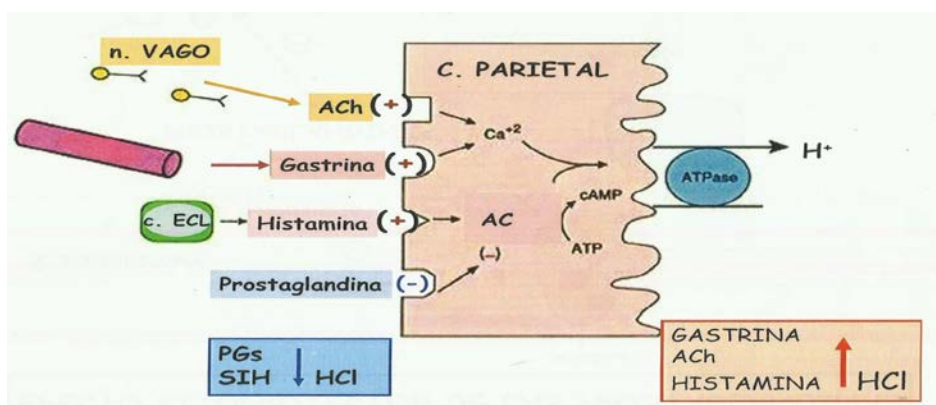


Figura 6. Mecanismo de secreción de HCl.

b) Acción trófica.

Se ha demostrado que la gastrina tiene un efecto trófico claro sobre la mucosa oxíntica, este efecto se ejerce sobre todas las células de la mucosa, pero en especial sobre las células parietales y sobre las células ECL, siendo precisamente sobre estas última, donde la gastrina despliega su acción trófica de forma más efectiva.

El mecanismo mediante el cual la gastrina ocasiona la hiperplasia de las células de la mucosa gástrica no es conocido del todo. Se sabe no obstante, que las células de la mucosa oxíntica responden a esta hormona de una forma conocida como “pleiotípica”,

que implica una serie de fenómenos como son el aumento de la síntesis, tanto del ADN como ARNm.

Es de especial importancia destacar la gran sensibilidad de las células ECL a las situaciones de hipergastrinemia. En estudios realizados con ratas, se ha comprobado que en situaciones de hipergastrinemia mantenida, estas células primariamente se hipertrofian y posteriormente se hiperplasian, alcanzando incluso un número de células cinco veces mayor que el que existe en condiciones normales.

El crecimiento de las células ECL se produce por un aumento en el índice de replicación, que se detecta tan pronto como se inicia la hipergastrinemia, alcanzando sus valores máximos dos semanas después. Posteriormente, el aumento en el índice de replicación de las células ECL sufre una paulatina regresión a partir de la 20ª semana, pudiendo incluso alcanzar valores normales.

c) **Secreción pancreática**

Otra de las funciones principales de la gastrina es la regulación de la secreción pancreática, el páncreas exocrino está formado por células acinares cuya función es secretar el componente enzimático del jugo pancreático, este jugo pancreático está constituido por un componente acuoso y por un componente enzimático que son imprescindibles para que se lleve a cabo un correcto funcionamiento de la digestión.

La señal principal para que se secrete este jugo pancreático es la presencia de alimento en el estómago y su regulación se da en tres fases al igual que la secreción de HCl: fase cefálica, la alimentación simulada induce la secreción de un escaso volumen de jugo pancreático con un elevado contenido en proteínas siendo la gastrina el principal mediador de la secreción pancreática durante esta fase. La fase gástrica, la gastrina es liberada en respuesta a la distensión gástrica y la presencia de aminoácidos y péptidos en el antro gástrico, la gastrina que se libera en esta fase aumenta la secreción del jugo pancreático con alto contenido enzimático. Y por último, la fase intestinal, el ácido en el duodeno y en el yeyuno proximal provoca la secreción de un gran volumen de jugo gástrico rico en bicarbonato pero con escaso contenido enzimático, en esta fase es la secretina la que actúa como principal mediador de esta respuesta al ácido.

5.6 MECANISMO DE ACCION DE LA GASTRINA

Una vez que la gastrina ha sido sintetizada en las células G, esta es liberada a sangre para ser transportada a las células diana (célula parietal y célula ECL).

Tanto la G34 como la G17 se unen al receptor CCK-2 en las células parietales. El receptor CCK-2 tiene la misma afinidad por la gastrina que por la CCK, mientras que el receptor CCK-1 es específico para CCK.

Estas proteínas G presentan tres subunidades, la subunidad α , subunidad β y subunidad γ . La subunidad α está unida a GDP, lo que significa que la proteína está en forma inactiva.

Cuando la gastrina se une a su receptor, se favorece un cambio de conformación en la proteína G, esta se une al receptor de gastrina CCK-2 y se fosforila el GDP dando lugar al GTP, lo que supone la activación de la proteína G, al activarse la proteína G se llevan a cabo una serie de reacciones que darán como producto a dos compuestos; trifosfato inositol (IP3) y diacilglicerol (DAG), estos compuestos se definen como los segundos mensajeros de la gastrina.

La acción de ambos compuestos supone un aumento de calcio intracelular, este calcio es captado por la calmodulina formando el complejo calcio-calmodulina, el cual favorece la activación de la bomba ATPasa H^+/K^+ , permitiendo la formación y liberación de HCl

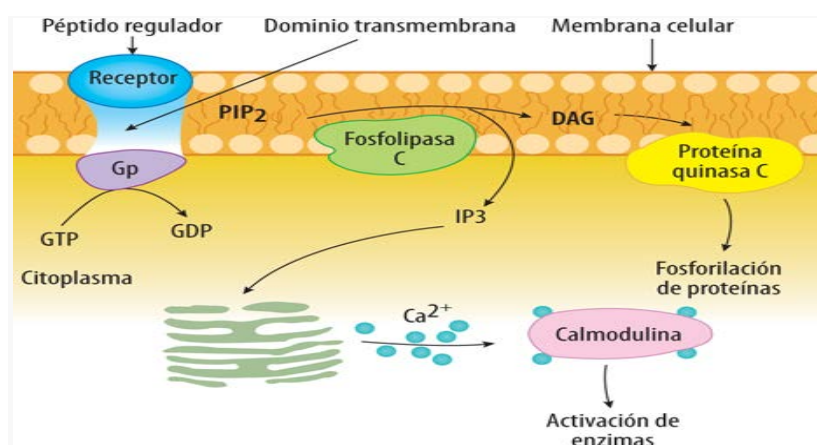


Figura 7. Mecanismo de señalización de la gastrina.

5.7 ALTERACIONES DE LA GASTRINA

a) **Síndrome de Zollinger-Edison:** se define como una endocrinopatía caracterizada por la secreción ectópica de gastrina, la cual proviene de un tumor neuroendocrino denominado gastrinoma, lo que supone una secreción excesiva de HCl y cuyas consecuencias principales son reflujo gastroesofágico, además de la posible formación de úlceras pépticas múltiples, refractarias y recurrentes en diferentes zonas, las más comunes son el duodeno distal y yeyuno proximal.

Es importante destacar que estos carcinomas se encuentran frecuentemente asociados a Neoplasia Endocrina Múltiple tipo I (NEM-1)

- HISTORIA

Esta endocrinopatía fue descrita por los doctores Robert Zollinger y Edwin Ellison de la Universidad de Ohio.

En 1955, los doctores presentaron a la Asociación Americana de Cirugía un documento donde se exponía la relación entre los tumores de células de islotes no productores de insulina (células no Beta) y la hipersecreción gástrica.

- EPIDEMIOLOGIA

En los Estados Unidos la incidencia anual de este síndrome es baja, aproximadamente de 0,13 casos por cada millón de habitantes, en el grupo de pacientes con úlcera duodenal se encuentra entre el 0,1% a 1%.

Es predominante en el sexo masculino, los síntomas más significativos suelen presentarse entre los 30 y 50 años aunque también pueden aparecer en edades más jóvenes, siendo su asociación con NEM-1 entre un 20% a 25%.

- GASTRINOMA

La mayoría de los gastrinomas se localizan en el páncreas, duodeno y el ducto biliar, de forma excepcional pueden aparecer en ovario o en glándula paratiroidea. Su tamaño puede oscilar entre 0,2 a 2 cm.

Predomina histológicamente de forma maligna y en el 50% de los casos produce metástasis, la metástasis más frecuente es hacia los ganglios regionales, bazo, hígado y huesos. La mayoría de los tumores suelen tener un crecimiento lento aunque existen variantes de crecimiento rápido.

En la mayoría de los casos el carcinoma se encuentra aislado, sin embargo hay casos en el que el carcinoma se asocia a enfermedad endocrina múltiple, lo que significa que en estos casos el paciente además de gastrinoma presentará hiperparatiroidismo con altos niveles séricos de calcio.

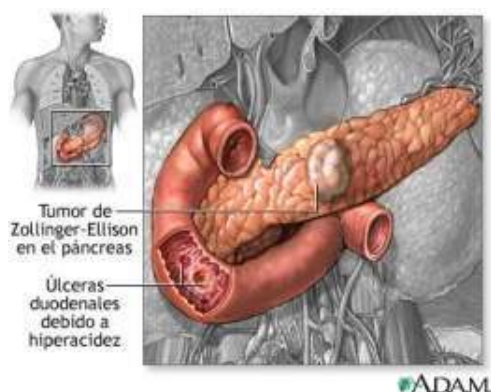


Figura 8. Tumor en el páncreas y úlceras duodenales.

- FISIOPATOLOGIA

Los pacientes con síndrome de Zollinger Ellison presentan una hipergastrinemia sostenida incontrolada, esto se debe a la presencia de un tumor productor de gastrina. La gran cantidad de gastrina circulante condiciona un aumento de la secreción gástrica de ácido y pepsina con las consiguientes manifestaciones de enfermedad péptica severa, maldigestión, dolor abdominal (epigástrico), diarrea, pirosis, náuseas, vómitos, pérdida de peso, sangrado digestivo, úlcera péptica, estenosis esofágica, reflujo gastroesofágica y malabsorción de grasa y esteatorrea.

La hipergastrinemia además condice al aumento de la masa de células parietales por el efecto trófico que tiene la gastrina sobre estas células y a alteraciones en los procesos de absorción y secreción intestinal que mejoran con la resección del tumor primario.

- DIAGNOSTICO

La primera medida de diagnóstico que se realiza es la medida de los niveles séricos de gastrina, sin embargo, es importante destacar que el diagnóstico suele retrasarse de cuatro a seis años tras el inicio de los síntomas ya que no se considera primariamente como posibilidad de diagnóstico y además los síntomas son prácticamente indistinguibles de otros pacientes con enfermedad de úlcera péptica o reflujo gastroesofágico.

La medición de los niveles séricos de gastrina se debe realizar al menos siete días después de haber suspendido el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones.

1. Niveles séricos mayores a 100 pg/mL sugiere la presencia de gastrinoma.
2. Niveles menores a 1000 pg/mL pero mayores a 110 pg/mL podrían asociarse a otras causas de hipergastrinemia.

Para los pacientes que no hayan sido tratados con IBP_s, podría utilizarse la medición de HCl como prueba diagnóstica, un pH menor a 4 es consistente para establecer condiciones hipersecretoras, estos niveles de pH junto con niveles altos de gastrina en sangre son claros indicativos del síndrome Zollinger-Ellison.

Con respecto a la localización del tumor, en primera instancia se realizan estudios de imagen no invasivos de forma que se pueda determinar diseminación neoplásica y/o metástasis, con estos estudios se detectan en torno a un 50% de gastrinomas, siendo de mayor utilidad para tumores mayor a 3 cm.

Por otro lado, los métodos invasivos se utilizan para localizar de forma específica donde está el tumor antes de la cirugía, dentro de los estudios invasivos se encuentra la ultrasonografía endoscópica, la cual produce imágenes de alta calidad y con mayores

detalles de la pared del tracto, detecta entre el 80-94% de los gastrinomas pancreáticos, pero solo un 50% de los tumores duodenales.

| EXAMEN | CRITERIOS |
|--------------------------------------|----------------------------|
| Gastrina sérica basal en ayunas | >100 pg/mL |
| pH gástrico | pH<2,1 |
| Secreción gástrica ácida basal | >15mEq/hora |
| Prueba de estimulación por secretina | Gastrina sérica >200 pg/mL |
| Prueba de estimulación por calcio | Gastrina sérica >400 pg/mL |

Tabla 1. Criterios de laboratorio para el diagnóstico de gastrinoma.

- TRATAMIENTO

La elección de un tratamiento adecuado para un gastrinoma depende de la localización del tumor primario y la presencia de metástasis.

Estas neoplasias se suelen detectar en estadios avanzados, los principales objetivos para los casos incurables son la reducción de síntomas, dar calidad de vida y prolongar la edad de vida media.

En primer lugar hay que controlar la hipersecreción, tanto de gastrina como de HCl y en segundo lugar el gastrinoma debe ser extirpado ya que más del 90% son malignos y su eliminación podría suponer la cura de la patología.

Para controlar la hipersecreción, el tratamiento de primera línea es el uso de IBP_s, tanto por su acción prolongada como por su potencia. Para la mayoría de los pacientes, por lo general se inicia con dosis de IBPs equivalentes a 60 mg/día con el objetivo de suprimir la hipersecreción ácida gástrica, permitiendo la cicatrización de las úlceras y previniendo la recurrencia de las mismas. Además también se pueden utilizar antagonistas del receptor de histamina H₂, aunque se requieren dosis mayores a las convencionales.

Los tratamientos con quimioterapia no han tenido éxito porque las respuestas son bastante limitadas y producen gran toxicidad.

b) **Hipoclorhidria**: la causa principal de la hipoclorhidria es la gastritis crónica atrófica, en la cual se produce una pérdida de células parietales y por tanto descende la secreción de HCl, debido al mecanismo de retroalimentación positiva, las células G

producen y secretan gastrina llegando a alcanzar niveles mayores a 2000 pmol/L, por lo que se consideraría hipergastrinemia.

Esta gastritis puede ser autoinmune o causada por *Helicobacter pylori*, en el caso de la autoinmune hay presencia de anticuerpos que actúan a nivel de las células parietales destruyéndolas o a nivel del factor intrínseco, esta pérdida de factor intrínseco supondría un déficit de vitamina B₁₂.

Existen otras causas asociadas a la hipoclorhidria, como es el uso crónico de inhibidores de la bomba de protones o exclusión quirúrgica del antro.

c) **Helicobacter pylori**: Esta bacteria se caracteriza por la capacidad de colonización y supervivencia en las células epiteliales del estómago, su presencia en el estómago es una de las principales causas de gastritis atrófica, úlcera péptica y cáncer de estómago.

Presenta citoquinas que actúan a nivel de las células D del estómago, lo que supone una alteración en la liberación de somostatina, hormona que actúa como señal inhibitoria en la secreción de gastrina, esta alteración en la secreción de gastrina suele derivar en una hipergastrinemia leve.

6. CONCLUSIONES

Las principales conclusiones que se han obtenido con este trabajo son:

- La gastrina es una hormona fundamental para la regulación y liberación de la acidez gástrica, el HCl es fundamental para el normal funcionamiento digestivo aunque el papel de la gastrina en el resto de metabolismo no está claro del todo.
- Las alteraciones de la gastrina afectan gravemente al organismo e incluso podrían llegar a causar la muerte en el individuo.
- Se han descrito diferentes tratamientos para las patologías causadas por alteración de gastrina.

7. BIBLIOGRAFIA

- Fundamentos de fisiología gastrointestinal. Thomas J. Semka, Eugene D. Jacobson Ed. Reverté S.A.
- Medicina Interna. William N. Kelley. Ed: Médica Panamericana, 1993 (Vol 1).
- Maton, PH. Acid hypersecretory states. En: Brandt LG. Clinical practice of Gastroenterology. Vol 1. Filadelfia. Current Medicine, 1999.

- Koh TJ, Chen D. Gastrin as a growth factor in the gastrointestinal tract. Regul pept 2000.
- Fisiología. Linda S. Constanzo. Ed: Elsevier Saunder. Cuarta edición.
- Edkins JJ. On the chemical mechanism of Gastric secretion.
- Harrison. Principios de Medicina Interna, 18e. Dan L. Longo, Dennis L. Kasper, J. Larry Jamenson, Anthony S. Fava, Stephen L. Hauser, Joseph Loscalzo.
- Dock nay GJ. Dimaline R, Varro A. Gastrin: old hormone, new functions. Pfluges Arch 2005.
- Ellison, C & Johnsa, J. (2009). The Zollinger-Ellison Syndrome: A Comprehensive Review of Historical Scientific and Clinical Considerations.
- Ito, T.Igarashi, H & Jensen, R (2012). Pancreatic neuroendocrine tumors Clinical fractures, diagnosis and medical treatment. Advances Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 26.
- Vinic, A & Raymond, E. (2013). Pancreatic Neuroendocrine Tumors Approach to treatment with focus on Sunitinib. Therapeutic Advances in Gastroenterology.