

## EL DÉBITO ACIDO MÁXIMO CON ESTÍMULO AL HISTALOG

### Comparación del Débito Acido Máximo empleando el Histalog y la insulina como estimulantes\*

ALFREDO CHAHUD ISEE y HERNÁN ESPEJO ROMERO \*\*

**Hospital Central del Empleado, Servicio de Gastroenterología.**

El estudio de la secreción gástrica es un tema que siempre apasionará al internista, al fisiólogo y aún al patólogo. A pesar de los numerosos estudios publicados aún quedan muchos aspectos por dilucidar, además, el empleo del Histalog como estimulante de la secreción gástrica ha demostrado la posibilidad de encontrar mayores valores en el Débito Acido Máximo (D. A. M.) que cuando se utiliza la histamina según las modificaciones introducidas por Kay en 1953 (1) y que tuvo numerosos seguidores (2-6).

El Histalog fue descubierto en 1949 por Lee y Jones (7) quienes lo describen como un isómero de la histamina con una configuración pirazol en lugar de imidazol. Desde 1951, en que Rosiere y Grossman (8) estudian el efecto estimulante sobre la secreción gástrica a la dosis de 50 mg. se han realizado numerosas investigaciones al respecto (9-14) hasta que en 1964, Zaterka (15) afirma que el Histalog a la dosis de 1.7 mg. Kg. p.c. substituye a la dosis preconizada por Kay y seguidores al utilizar la histamina y agrega que esta droga permite mantener el estímulo por un tiempo superior a los 90 minutos.

El mismo año, en el Hospital Central del Empleado de Lima es concluida una tesis de Bachillerato por Osorio (16) el que, experimentalmente, determina la dosis óptima de Histalog entre la triple y cuádruple dosis, es decir, coincidía con Zaterka.

---

\* Resumen de la tesis presentada por el autor para optar el grado de Bachiller en la Facultad de Medicina de la U. N. M. S. M., Lima, 1965.

\*\* Profesor de Clínica Médica de la Facultad de Medicina de la U. N. M. S. M. y Director de la tesis.

Por otra parte, se conocen ampliamente los estudios de la hipoglicemia insulínica como estimulante de la secreción gástrica. Desde 1924, en que Bulato y Carlson (17) efectúan un amplio análisis de este efecto se han publicado numerosos estudios al respecto (18-22), así como el efecto de la vagotomía en relación al efecto estimulante de la hipoglicemia insulínica (23-25) y la concomitancia de este estímulo con la fase cefálica de la secreción gástrica (26-31).

El motivo de este estudio es determinar los valores de la máxima secreción gástrica utilizando el Histalog a la máxima dosis como estimulante, tanto en personas normales y portadores de úlcera péptica y gastritis, además, efectuar el estudio comparativo de la secreción gástrica empleando la hipoglicemia insulínica y el Histalog como estimulantes, para lo cual, en la clásica prueba de Hollander (27) se han introducido algunas modificaciones metodológicas, única manera de poderla comparar con la prueba de Histalog a la máxima dosis.

## MATERIAL Y METODOS

El trabajo que nos ocupa fue dividido en dos partes:

1º) Estudio de la secreción gástrica con la cuádruple dosis de Histalog para determinar la secreción gástrica estimulada en la primera hora, segunda hora, y en el período comprendido entre los 30' y 90' de estimulación.

2º) Estudio comparativo de la secreción gástrica obtenida por la estimulación con el Histalog y la hipoglicemia insulínica.

### Material

#### A. Personas:

1a. parte. Para cumplir la primera parte se estudiaron 170 personas, en el servicio de Gastroenterología del Hospital Central del Empleado de Lima, distribuidas en la siguiente forma:

Normales .....	30
Úlcera gástrica .....	30
Úlcera duodenal .....	71
Gastritis atrófica .....	30
Gastritis superficial .....	9

Las personas catalogadas como normales tenían los siguientes exámenes: Hemograma, examen de orina, glucosa y urea en sangre, se-

rológicas. investigación de sangre oculta, parásitos en heces, radiografía de estómago y duodeno, colecistografía, radiografía de pulmones, biopsia gástrica, además del estudio cardio-respiratorio y glandular en los casos sospechosos.

De las 30 personas seleccionadas 24 eran hombres y 6 mujeres con edades que fluctuaban entre 23 y 50 años.

En las personas catalogadas como portadoras de úlcera gástrica, el diagnóstico se efectuó por la historia clínica, rayos X y exámenes endoscópicos, habiéndose practicado en la mayoría de ellos biopsias gástricas para determinar la presencia de gastritis crónica concomitante. De los 30 estudiados, 25 fueron hombres y 5 mujeres, con edades que oscilaron entre 24 y 24 años. En los portadores de úlcera duodenal el diagnóstico fue realizado siguiendo el mismo procedimiento que para la úlcera gástrica. De los 71 estudiados, 63 fueron hombres y 8 mujeres con edades extremas de 21 y 69 años.

El diagnóstico de gastritis tanto atrófica como superficial fue realizado sobre la base de la biopsia gástrica, los rayos X y la clínica. De los 30 considerados como portadores de gastritis atrófica 21 fueron hombres y 9 mujeres con edades fluctuantes entre los 21 y 65 años. De los 9 con gastritis superficial, 7 fueron hombres y 2 mujeres con edades extremas de 31 y 57 años.

2ª. parte. Para la segunda parte del trabajo se estudiaron 80 personas, también en el servicio de Gastroenterología del Hospital del Empleado de Lima, los que fueron distribuidos en la forma siguiente:

Normales .....	7
Úlcera gástrica .....	20
Úlcera duodenal .....	40
Gastritis atrófica .....	13

El diagnóstico se realizó con las condiciones señaladas anteriormente.

De las 7 personas catalogadas como normales 6 fueron hombres y 1 mujer con edades fluctuantes entre 24 y 50 años.

De los 20 con úlcera gástrica 19 fueron hombres y 1 mujer con edades extremas de 24 y 64 años. De los 40 con úlcera duodenal, 37 fueron hombres y 3 mujeres con edades que oscilaban entre 21 y 69 años.

De los 13 con gastritis atrófica 12 fueron hombres y 1 mujer, con edades límites de 25 y 65 años.

## B. Drogas:

*Histalog.* Se empleó a la dosis de 2 mg. por Kg.p.c. por vía subcutánea.

*Antihistamínico.* Se empleó el maleato de Cloroprofenpiridamina (Histaton) a la dosis de 10 mg. por vía subcutánea.

*Insulina.* Se utilizó la forma cristalina a la dosis de 20 U. por vía endovenosa.

## MÉTODOS:

1º Para la estimulación con el Histalog. Las pruebas se efectuaron en los pisos de hospitalización y en los consultorios de Gastroenterología del H. C. E., debiendo reunir las personas programadas los siguientes requisitos:

Ayuno de 12 horas.

No recibir medicación anticolinérgica 24 horas antes del examen.

## Procedimiento:

A las 7.30 am. se le pasaba al paciente, sentado en una silla ad-hoc, una sonda de Levine Nº 14 ó 16, por la nariz preferentemente. La posición de la sonda en el fondo gástrico se determinaba por la marca, por la mayor aspiración del residuo y al final del tubaje por la prueba del agua. No se utilizó control radioscópico.

Seguidamente, se recolectaba el residuo gástrico para lo cual se empleaba una jeringa de 20 ml. midiéndose la cantidad, para luego determinar el pH y el grado de acidez.

A continuación se procedía a la recolección de la secreción basal durante una hora, efectuándose por aspiración continua por períodos separados de 15 minutos. Efectuándose las determinaciones señaladas para el residuo.

A los 30 minutos de iniciado el control de la secreción basal se aplicaba el antihistamínico por vía subcutánea.

Finalizada la colección de las muestras basales se inyectaba el Histalog a la dosis de 2 mg. por Kg. p.c. por vía subcutánea.

Finalmente se procedía a recolectar las muestras de la secreción gástrica estimulada por un período de dos horas y siguiendo las indicaciones mencionadas para el residuo y las muestras basales.

El dosaje de la acidez se efectuaba empleando el NaOH 1/N para la neutralización y como reactivo indicador el de Linosier.

2º Para el estudio comparativo de la estimulación del Histalog y la hipoglicemia insulínica. Para efectuar este estudio se sugirieron las siguientes normas:

Las mismas personas fueron sometidas a las dos pruebas.

Fueron realizadas en personas hospitalizadas.

Entre una y otra prueba se dejó un intervalo de reposo de 24 horas.

Se empleó la misma sonda adecuadamente medida en la primera prueba.

Las dos pruebas y el dosaje de muestras fueron realizados por la misma persona, ampliándose además los mismos métodos y reactivos.

Procedimiento:

Para efectuar las pruebas utilizando el Histalog como estimulante se siguieron las reglas ya enunciadas anteriormente. Para realizar la prueba utilizando la hipoglicemia insulínica se pusieron en práctica los siguientes puntos:

Pasada la sonda y localizada adecuadamente de acuerdo a las normas descritas se procedía a la aspiración del residuo gástrico.

Se tomaba una muestra de sangre para la determinación de los niveles basales de glucosa.

Se inyectaba 20 U. de insulina cristalina por vía endovenosa.

Se procedía a recolectar las muestras de secreción gástrica por aspiración continua, por períodos separados de 15 minutos y durante 4 horas. En cada período se determinaba el volumen de secreción, el pH y el grado de acidez.

A partir de la aplicación de la insulina se tomaron muestras de sangre cada 30 minutos para el control de la glucosa sanguínea. Se empleó el método de Somogy-Nelson.

Las consideraciones de cada caso estaban supeditadas al grado de hipoglicemia, de ahí que era fundamental lograr niveles inferiores a 50 mg. % de glucosa en sangre, cifras consideradas necesarias para lograr la estimulación. En los 80 casos seleccionados para este estudio todos cumplieron este requisito.

Cálculos: Para el cálculo de miliequivalentes/hora (mEq/h) en que están expresados los resultados se siguieron las siguientes normas:

1. El volumen de cada muestra de 15 minutos se multiplicaba por la cifra correspondiente a las unidades clínicas de acidez.

2. La suma de las cuatro cifras parciales, ya sea de las cuatro muestras basales, de las cuatro de la 1a. y 2a. hora ó del período de los 30' - 90', eran divididos por 1,000 dando una cifra que en la práctica representa los mEq/L.

## RESULTADOS

1º Estudio del Débito Acido Máximo producido por el Histalog. Los resultados que a continuación se consignan corresponden al Débito Acido Máximo (D.A.M.) teniendo en cuenta la acidez total.

Normales. En la hora de estimulación arrojó un promedio de  $19.10 \pm 6.55$  mEq/h., en la 2a. hora,  $21.36 \pm 6.76$  mEq/h. y en el período de los 30' - 90' de  $22.49 \pm 7.30$  mEq/h. Cuadro N° 1. Efectuada la comparación estadística entre los tres valores referidos no se encuentra diferencia significativa.

Úlcera gástrica. El Débito Acido Máximo de la primera hora dio un promedio de  $22.56 \pm 7.59$  mEq/h.; en la 2a. hora  $24.42 \pm 10.03$  mEq/h. y en el período de los 30' - 90',  $27.77 \pm 10.67$  mEq/h. cuadro N° 1, no se encontró diferencia significativa entre estos valores.

Úlcera duodenal. En los 71 pacientes estudiados el Débito Acido Máximo dio los siguientes promedios: para la 1a. hora  $39.47 \pm 12.57$  mEq/h.; para la 2a. hora  $45.50 \pm 13.81$  mEq/h. y para el período de los 30' - 90',  $46.05 \pm 14.19$  mEq/h. Cuadro N° 1. Al efectuar la comparación estadística de la primera hora con la 2a. y con el período de los 30' - 90' se obtuvo diferencia significativa  $p < 0.1$ , pero no así al comparar la 2a. hora con el período de los 30' - 90'  $p > 0.9$ .

Gastritis atrófica. El Débito Acido Máximo de la 1a. hora dio un promedio de  $1.44 \pm 1.05$  mEq/h.; de la 2a. hora,  $1.66 \pm 1.60$  mEq/h. y en el período de los 30' - 90',  $1.78 \pm 1.49$  mEq/h. Cuadro N° 1. No se encontró diferencia significativa entre estos valores.

Gastritis superficial. El Débito Acido Máximo obtenido en los 9 pacientes dio los siguientes promedios: para la 1a. hora  $4.20 \pm 3.37$  mEq/h.; para la 2a. hora,  $5.12 \pm 2.60$  mEq/h. y para el período de los 30' - 90'  $5.38 \pm 3.50$  mEq/h. Cuadro N° 1. No se encontró diferencia significativa entre estos valores.

Variable	Tiempo	Nº de Casos	Promedio mEq/h	Desviación Standard	Error Standard	Valores Extremos mEq/h
NORMALES	1a hora	30	19.10	± 6.55	± 1.19	6.16 - 30.98
	2a hora	30	21.36	± 6.76	± 1.23	8.00 - 32.08
	30'-90'	30	22.49	± 7.30	± 1.32	9.88 - 33.36
ULCERA GASTRICA	1a hora	30	22.56	± 7.59	± 1.38	12.36 - 41.50
	2a hora	30	24.42	± 10.08	± 1.84	12.48 - 53.96
	30'-90'	30	27.77	± 10.67	± 1.94	15.20 - 57.76
ULCERA DUODENAL	1a hora	71	39.47	± 12.57	± 1.49	21.64 - 91.24
	2a hora	71	45.50	± 13.81	± 1.64	24.28 - 95.80
	30'-90'	71	46.05	± 14.19	± 1.80	24.64 - 109.78
GASTRITIS ATROFICA	1a hora	30	1.44	± 1.05	± 0.19	0.40 - 3.84
	2a hora	30	1.66	± 1.60	± 0.33	0.34 - 4.00
	30'-90'	30	1.78	± 1.49	± 0.27	0.28 - 6.00
GASTRITIS SUPERFICIAL	1a hora	9	4.20	± 3.37	± 1.12	0.70 - 10.72
	2a hora	9	5.12	± 2.60	± 0.86	0.40 - 9.44
	30'-90'	9	5.38	± 3.50	± 1.16	0.60 - 10.88

Cuadro Nº 1. El Débito Acido Máximo expresado en mEq/h. en personas normales y portadoras de úlcera gástrica,, úlcera duodenal, gastritis atrófica y gastritis superficial utilizando como estimulante el Histalog a la dosis de 2 mg/Kg p. c.

Tiempo	variable	Estimulante	Promedio	Desviación Standard	Error Standard
1ª HORA	Volumen	Histalog	195.6 ml.	± 45.58	± 17.26
		Insulina	85.5 ml.	± 34.62	± 13.11
	Acidez Total	Histalog	370.3 mEq/L	± 112.30	± 42.53
		Insulina	273.1 mEq/L	± 128.34	± 48.61
2ª HORA	Volumen	Histalog	19.40mEq/h	± 7.61	± 2.98
		Insulina	6.27mEq/h	± 4.21	± 1.59
	Acidez Total	Histalog	201.3 ml.	± 36.76	± 13.96
		Insulina	123.6 ml.	± 42.78	± 16.20
D.A.M	Acidez Total	Histalog	408.6 mEq/L	± 81.19	± 30.75
		Insulina	377.7 mEq/L	± 109.28	± 41.39
D.A.M	D.A.M	Histalog	20.70mEq/h	± 6.27	± 2.37
		Insulina	13.85mEq/h	± 5.06	± 1.91

Cuadro Nº 2. Valores promedios de volumen gástrico, acidez gástrica y Débito Acido Máximo en 7 personas normales en la 1ª y 2ª hora de estimulación por el Histalog y la hipoglicemia insulínica.

2º Estudio comparativo de la secreción gástrica estimulada por el Histalog y la hipoglicemia insulínica.

Para efectuar este estudio la prueba de Hollander fue modificada en el sentido de obtener las muestras de secreción gástrica cada 15' en lugar de cada 20' como fuera preconizado (27, 32) y los cálculos fueron efectuados siguiendo los lineamientos descritos para el Histalog.

En los cuadros Nº 2, 3, 4 y 5 se expresan los valores promedios del volumen de secreción gástrica así como los de acidez total y del Débito Acido Máximo tanto de la 1a. como de la 2a. hora, en las personas normales y portadores de úlcera gástrica, úlcera duodenal y gastritis atrófica respectivamente, observándose que los valores obtenidos por el Histalog son superiores a cuando se utiliza la hipoglicemia insulínica. Esta diferencia es más relativa en los casos de gastritis atrófica.

Efectuada la comparación estadística se comprueba que los valores obtenidos con el Histalog son significativamente superiores en los casos de úlcera gástrica y duodenal  $p < 0.001$ . En los casos normales la diferencia es significativa para el volumen y el Débito Acido Máximo  $p < 0.01$  pero no así para la acidez  $p > 0.1$ . Tampoco se encuentra diferencia significativa en los casos de gastritis atrófica.

Efectos colaterales. Al efectuar las pruebas con el Histalog, los efectos indeseables fueron mínimos como ya lo demostraron otros autores (10, 15) circunscritas prácticamente a enrojecimiento del rostro y en algunas raras ocasiones a discretos estados lipotímicos posiblemente originados más que nada por la gran tensión emocional de los pacientes, sin embargo, cuando se empleó la hipoglicemia insulínica, el 90% de los pacientes presentaron con mayor ó menor intensidad trastornos como sudoración, taquicardia, mareos, sensación de sed y hambre y estado de angustia. Un paciente presentó convulsiones por lo que tuvo que administrarsele solución de glucosa en forma inmediata. Nueve casos llegaron al shock hipoglicémico debiendo ser tratados de inmediato y en todos ellos suspendidos el tubaje y eliminados de la casuística.

## DISCUSION

Conociendo de antemano los trabajos de Zaterka (15), Ward (33) y Oscario (16), nos preocupamos en realizar la prueba con la estimulación por el Histalog durante 2 horas con el objeto de:

1º Comparar los resultados de la primera y segunda hora.

2º Comparar la secreción gástrica comprendida en el período de los 30 a 90 minutos de estimulación con los valores de la primera y se-

gunda hora. Los resultados de estas comparaciones han demostrado que el período práctico y aconsejable para la obtención del D. A. M. es el período comprendido entre los 30 y 90 minutos de acción del Histalog, por lo que la prueba en su fase de estimulación debe durar una hora y media, medida que ya fue adoptada en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Central del Empleado de Lima. Esta experiencia coincide con la de Zaterka y tiene la ventaja de obtener realmente el D. A. M.

Los valores encontrados empleando el Histalog como estímulo coinciden prácticamente con los obtenidos por Osorio (16) en lo que se refiere a la primera hora de estimulación. Como sabíamos de antemano que el Histalog es un estímulo más potente y persistente (14) consideramos en realidad que el D. A. M. no podía ser el obtenido en la primera hora de estimulación, por lo que nosotros, ampliando la prueba, calculamos los valores de la segunda hora, así como los valores hallados entre los 30 y 90 minutos de estimulación. Comparando los resultados de la primera y segunda hora, encontramos una diferencia significativa en los ulcerosos duodenales a favor de la segunda hora ( $p < 0.001$ ) y no significativa en los normales  $P > 0.2$  y ulcerosos gástricos  $P > 0.4$ , respectivamente. Cuando la comparación se realiza entre la primera hora y el período de los 30 a 90 minutos, se encuentra diferencia significativa en los ulcerosos duodenales  $P < 0.001$ , úlcera gástrica  $P < 0.05$  y normales  $P < 0.05$ . La diferencia entre los valores obtenidos de los 30 a 90 minutos y la segunda hora, no tuvieron significación estadística.

Los valores del D. A. M. obtenidos por nosotros en los normales, en el período de los 30 a 90 minutos, son concordantes con las cifras dadas por otros autores empleando la histamina y referidos a la primera hora (4), (34). Cuando se comparan los valores obtenidos por nosotros en la primera hora, son discretamente más bajos a los referidos por Marks (4) cuando utiliza la histamina. Los valores dados por él oscilan entre 22.2 y 23.2 mEq/h. Nuestra cifra promedio es de 19.10 mEq/h.

En los ulcerosos gástricos, las cifras tanto de la primera hora como del período de los 30 a 90 minutos, 25.56 y 27.77 mEq/h respectivamente, son más altas que los referidos por los autores cuando emplean la histamina (4), (34), que dan valores de 22.41 mEq/h.

En los ulcerosos duodenales, la cifra hallada en la primera hora de estimulación, 39.47 mEq/h., coincide prácticamente con las que refiere Marks (4) de 37.0, 37.5 y 39.6 mEq/h., pero, donde se hace evidente la diferencia es en la cifra obtenida en el período de los 30 a 90 minutos

Tiempo	Variable	Estimulante	Promedio	Desviación Standard	Error Standard
1ª HORA	Volumen	Histalog	218.8 ml.	± 51.21	± 11.45
		Insulina	123.4 ml.	± 55.86	± 12.72
	Acidez Total	Histalog	401.2 mEq/L	± 64.04	± 14.32
		Insulina	263.0 mEq/L	± 69.94	± 15.64
		Histalog	22.33mEq/h	± 6.27	± 1.40
2ª HORA	Volumen	Insulina	8.99mEq/h	± 4.85	± 1.08
		Histalog	215.5 ml.	± 72.69	± 16.26
	Acidez Total	Insulina	133.0 ml.	± 45.19	± 10.10
		Histalog	430.57mEq/L	± 100.57	± 22.49
		Histalog	398.8 mEq/L	± 70.76	± 15.82
D.A.M.	Histalog	22.88mEq/h	± 8.70	± 1.94	
		Insulina	13.79mEq/h	± 6.09	± 1.36

Cuadro N° 3. Valores promedio de volumen gástrico, acidez gástrica y Débito Acido Máximo en 20 portadores de úlcera gástrica en la 1ª y 2ª hora de estimulación por el Histalog y la hipoglicemia insulínica.

Tiempo	Variabile	Estimulante	Promedio	Desviación Standard	Error Standard
1ª HORA	Volumen	Histalog	320.2 ml.	± 89.78	± 14.20
		Insulina	161.50 ml.	± 69.27	± 10.92
	Acidez Total	Histalog	505.6 mEq/L	± 84.21	± 13.32
		Insulina	337.7 mEq/L	± 103.44	± 16.36
	D.A.M	Histalog	41.23mEq/h	± 14.69	± 2.32
		Insulina	15.25mEq/h	± 9.85	± 1.55
2ª HORA	Volumen	Histalog	355.4 ml.	± 117.33	± 18.56
		Insulina	225.0 ml.	± 88.45	± 13.99
	Acidez Total	Histalog	540.8 mEq/L	± 81.01	± 12.81
		Insulina	486.8 mEq/L	± 89.90	± 14.20
	D.A.M	Histalog	48.58mEq/h	± 16.48	± 2.62
		Insulina	29.22mEq/h	± 14.63	± 2.31

Cuadro N° 4. Valores promedio de volumen gástrico, acidez gástrica y Débito Acido Máximo en 40 portadores de úlcera duodenal en la 1ª y 2ª hora de estimulación por el Histalog y la hipoglucemia insulínica.

de estimulación y que alcanza un promedio de 46.05 mEq/h. En los casos de úlcera duodenal, Marks reporta la cifra de 91.7 mEq/h. como la más alta obtenida por él. En nuestra experiencia hallamos valores de 96.80 y hasta de 109.78 mEq/h.

En la gastritis atrófica, la cifra promedio, en la primera y segunda hora y en el período de los 30 a 90 minutos, fue sumamente baja y sólo en cuatro casos se halló acidez libre y dosable.

Sólo nueve casos de gastritis superficial fueron estudiados con el Histalog, obteniéndose promedios bajos en los tres períodos de tiempo considerados, valores que en la literatura son considerados dentro de los límites de la hipoacidez y que Bock (35) lo relaciona con el estado histológico de la mucosa gástrica.

Uno de los aspectos que es motivo de la discusión y que naturalmente reviste primordial importancia es precisar los conceptos sobre la posible acción, primero de la histamina y después del Histalog, droga esta última empleada en nuestro trabajo.

La idea de que la histamina tiene una acción estimuladora sobre las células secretoras de ácido se inicia con Popielski en 1920 (36) quien escribió sobre sus experimentos en perro con fístula: "La inyección subcutánea de histamina actúa poderosamente produciendo la secreción gástrica ácida, sin otros efectos. La secreción tiene lugar después de la sección de los nervios vagos y después de la administración de atropina; la histamina actúa probablemente sobre las glándulas". Posteriormente, las investigaciones clásicas de Babkin (21), señalan que la estimulación de los vagos liberaría acetilcolina y que ésta a su vez liberaría histamina que sería la sustancia química específica estimulante final de la secreción ácida en el estómago. Asimismo otras investigaciones (37-42), refuerzan la hipótesis de que la histamina actuaría a nivel de las células oxínticas, basándose en ciertos hechos experimentales en los que se utilizaban bolsas gástricas implantadas en tejido subcutáneo (41) (42) ó en estómagos completamente separados del cuerpo y preservados in vitro por fluidos artificiales (38, 39). La histamina en el primer tipo de experimentos, aplicada por vía subcutánea ó endovenosa lenta podría producir secreción ácida gástrica, de histamina.

Estos experimentos estimularon por mucho tiempo a muchos autores a aferrarse a la idea de que la histamina era el efector químico final actuante sobre las células parietales productoras de ácido. Este concepto clásico ha sido desvirtuado por otras observaciones y argumentos como lo señalan Muren 1959 (43), Paton y Vane en 1962 (44)

Payne y Kay en 1962 (45) y otros. Murray y Willie en 1964 (46) manifiestan que, en realidad, en la pared de las bolsas gástricas existe suficiente cantidad de plexos y fibras nerviosas sobre las que actuaría la histamina. De este modo podría afirmarse que la histamina actuaría sobre las fibras nerviosas de la pared gástrica.

Nosotros estamos de acuerdo en parte con estas interpretaciones, la acción directa de la histamina sobre las células parietales y la acción de ella a través de las fibras nerviosas de la pared gástrica, por apreciaciones que consideramos valederas y que luego nos ocuparemos de ellas. A nuestro modo de ver, la acción de la histamina sobre la secreción gástrica sería triple:

1º Estimulación del vago que a su vez actuaría directamente sobre las células productoras de ácido (43-46).

2º Estimulación del vago que actuaría sobre el antro produciendo gastrina y ésta, a su vez, aumentando la secreción de las células oxínticas por un lado y potencializando la acción vagal sobre las células parietales por otro (47).

3º La acción directa de la histamina sobre las células productoras de gastrina.

Analizando a la luz de estos enunciados ¿Cómo se produciría la secreción de un estómago tratado quirúrgicamente? Si admitiéramos el hecho de que la histamina actúa directamente sobre las células, ¿cómo podría explicarse que después de efectuarse una vagotomía ideal y una antrectomía completa, dejando precisamente las células secretoras, no se produzca secreción ácida? Los investigadores dan diferentes porcentajes de aclorhidrias después de la antrectomía y vagotomía y utilizando la histamina como estímulo: (48-50). Por otro lado, si admitiéramos que la histamina actúa únicamente por vía vagal o nerviosa ¿por qué la sección ideal del vago produce solamente un descenso de la acidez y del volumen de secreción gástrica sin llegar a suprimirla? (45, 51, 52, 53). Tendríamos que admitir, de acuerdo con estos hechos, la existencia de una tercera acción de la histamina: directamente sobre las células productoras de gastrina. Al efectuar una vagotomía ideal y una antrectomía completa producimos una supresión total de la secreción ácida solamente explicable por este planteamiento.

Esta hipótesis nuestra, abre la posibilidad de efectuar la siguiente experiencia: en un estómago operado en la forma antedicha e implan-

Tiempo	Variable	Estimulante	Promedio	Desviación Standard	Error Standard
1ª HORA	Volumen	Histalog	63.6 ml.	± 46.39	± 12.94
		Insulina	47.0 ml.	± 30.88	± 8.57
	Acidez Total	Histalog	89.5 mEq/L	± 25.58	± 7.08
		Insulina	82.6 mEq/L	± 8.87	± 2.46
	D.A.M.	Histalog	1.51mEq/h	± 1.21	± 0.33
		Insulina	0.95mEq/h	± 0.65	± 0.18
2ª HORA	Volumen	Histalog	72.9 ml.	± 59.18	± 16.43
		Insulina	35.2 ml.	± 30.06	± 8.35
	Acidez Total	Histalog	91.3 mEq/L	± 28.37	± 7.88
		Insulina	88.3 mEq/L	± 29.95	± 8.31
	D.A.M.	Histalog	2.18mEq/h	± 0.60	± 0.60
		Insulina	0.99mEq/h	± 1.46	± 0.40

Cuadro N° 5. Valores promedio su volumen gástrico, acidez gástrica y Débito Acido Máximo en 13 portadores de gastritis atrófica en la 1ª y 2ª hora de estimulación por el Histalog y la hipoglicemia insulínica.

tada la bolsa antral en intestino delgado o colon como lo recomienda Woodward (54) y descontada la secreción producida por factores del cambio del medio o de distensión, en caso de implantación en el colon, al efectuar la estimulación con la histamina debería producirse alguna secreción ácida si nuestra hipótesis es cierta.

Hemos hablado únicamente de la histamina porque consideramos que el Histalog debe tener el mismo mecanismo de acción.

Por otra parte, las cifras del D. A. M. obtenidas con la hipoglicemia insulínica en la primera y segunda hora de estimulación en personas normales, ulcerosos gástricos y duodenales y en portadores de gastritis atrófica, en realidad son patrones nuevos con los que no se puede establecer comparación con los de otros autores porque no encontramos puntos de referencia en la literatura mundial. Estas cifras indudablemente son más bajas que las obtenidas cuando se emplea el Histalog como estimulante por razones que enunciaremos posteriormente, tanto en la primera hora como en la segunda hora de estimulación.

En los trece casos de gastritis atrófica en los que se hizo la comparación empleando el Histalog y la hipoglicemia insulínica, se encontraron valores más ó menos concordantes. En un caso de estos, en el que con la insulina no se obtuvo acidez libre, esta se dosó, aunque en pequeña proporción, cuando se empleó en Histalog.

El estudio de la hipoglicemia insulínica como estimulante de la secreción gástrica ha sido efectuado desde hace varios años en sus diversos aspectos e implicancias clínicas. En 1924, Bulato y Carlson (17) efectúan un amplio análisis de la acción estimulante sobre la secreción gástrica de la hipoglicemia insulínica, estudios que fueron seguidos por numerosos autores (18, 20, 22, 55). Asimismo, otros investigaron el efecto de la vagotomía en relación con el efecto estimulante de la hipoglicemia (18, 24, 25, 56) y la concomitancia de este estímulo con la fase cefálica de la secreción gástrica (27, 28, 29, 30, 56, 57). En nuestro medio, Segovia en 1963 (32), en su tesis de bachillerato realizada en el Hospital Central del Empleado de Lima, hace una revisión exhaustiva del problema.

A pesar de todos estos avances, hasta hace poco no se conocía el modo de acción íntimo de la insulina puesto que se hablaba en términos genéricos de que la hipoglicemia insulínica solamente causaba estimulación vagal, pero Nyhus y col. (58) estudiando la secreción en bolsas gástricas inervadas y deservadas encontraron aumento de la secreción gástrica precoz al efecto insulínico, sosteniendo que este estímulo produce secreción de gastrina por acción vagal. En cambio,

Oberhelman (59) utilizando los mismos preparados observa efectos diferentes, es decir efectos tardíos. Ultimamente Jordan y Quintana (47) en sus excelentes trabajos y teniendo en cuenta los hallazgos anteriores, demuestran que la acción de la insulina directamente y de la hipoglicemia indirectamente, causaría inhibición de la producción de gastrina. Sus estudios van más allá al demostrar que no solamente la hipoglicemia produciría esta inhibición, sugerida por Karvinen y Karvonen (60), sino que igualmente esta se produciría por una simple reducción de una hiperglicemia a una normoglicemia. Este interesante doble hallazgo causaría la inhibición de la estimulación de la gastrina directamente sobre las células parietales. Este mismo estudio sugiere la inhibición por la insulina misma (y no por la hipoglicemia) de la acción potencializadora de la gastrina sobre el efecto vagal.

Es interesante anotar que empleando el estímulo insulínico, el 40% de casos con úlcera duodenal y el 30% con úlcera gástrica, tuvieron el D. A. M. de la primera hora de estimulación menor que el D. A. E., lo que estaría de acuerdo con los conceptos de Jordan y Quintana de que existe una inhibición de la secreción tanto por la insulina como por la hipoglicemia.

Los hechos mencionados nos sirven excelentemente para explicar nuestros hallazgos estadísticamente concluyentes de que el D. A. M., obtenido con la estimulación con el Histalog es mayor que el obtenido con la estimulación por la hipoglicemia insulínica en personas normales, ulcerosas gástricas y duodenales.

La histamina o el Histalog, actuando tanto por su efecto de estimulación vagal cuanto por su acción sobre el antro, produciría una secreción total a diferencia de la producida por la hipoglicemia insulínica que tendría una fase estimuladora por vía vagal y una fase inhibidora en relación con la gastrina, produciendo, por lo tanto, una secreción gástrica menor.

Esta observación nuestra, que se complementa con los hallazgos de Jordan y Quintana (47), estaría en contradicción con la opinión de Clark y col. (61) quienes no hallan diferencias significativas en la producción de la secreción gástrica con estos dos tipos de estimulación. Podría argumentarse el hecho de que nosotros hemos empleado el Histalog, que es un estímulo más potente y persistente que la histamina, pero, la diferencia que se encuentra entre el Histalog y la histamina, si bien existe, no es tan marcada como la que existe entre el Histalog y la insulina. Por lo demás, el trabajo de Zateřka es también concluyen-

te al mostrar una gran diferencia entre el estímulo histamínico e insulínico.

### CONCLUSIONES

Del estudio efectuado de la secreción gástrica, utilizando el Histalog y la hipoglicemia insulínica como estimulantes, se obtienen las siguientes conclusiones:

1. El Débito Acido Máximo con estímulo al Histalog debe ser determinado con la secreción producida entre los 30 a 90 minutos de estimulación.
2. El Débito Acido Máximo determinado entre los 30 a 90 minutos de estimulación es mayor que el producido en los primeros 60 minutos.
3. Comparado el Débito Acido Máximo así determinado, los valores, sobre todo en la úlcera duodenal, son claramente mayores que las cifras dadas por otros autores que han empleado la histamina.
4. En las aclorhidrias, tan frecuentes en la gastritis atrófica, debe tenerse muy en cuenta la cifra de acidez libre para realizar el cálculo. En este sentido la anacidez Histalog resistente debe ser cero, para hablar recién de aclorhidria.
5. El Débito Acido Máximo producido por el estímulo con el Histalog es mayor que el producido por la hipoglicemia insulínica.
6. Cuando se analiza la curva de acidez y volumen empleando la insulina, existe tendencia a que ella descienda, en un gran porcentaje de casos, durante la primera hora.
7. El Histalog es, hasta hoy, el más poderoso estímulo de la secreción gástrica conocido, haciéndose más patente su acción, sobre todo en la persistencia más prolongada de su efecto estimulante.
8. Los efectos indeseables, según nuestra experiencia, utilizando el Histalog son mínimos en relación a los producidos por la hipoglicemia insulínica.
9. La prueba de Kay empleando el Histalog reemplaza con grandes ventajas a la de Hollander, en el estudio de la secreción gástrica.
10. La acción del Histalog, producto similar a la histamina, según nuestro criterio no sólo se realizaría estimulando el vago o actuando directamente sobre las células oxínticas, sino también directamente sobre la producción de gastrina.

### RESUMEN

Los autores estudian la secreción gástrica empleando el Histalog a la cuádruple dosis con dos objetos: primero, determinar el Débito Acido

do Máximo ó sea la máxima secreción gástrica y segundo, comparar el efecto estimulante del Histalog con el de la hipoglicemia insulínica para lo cual utilizan dos series de pacientes: la primera, compuesta de 170 personas (30 normales, 30 con úlcera gástrica, 71 con úlcera duodenal, 30 con gastritis atrófica y 9 con gastritis superficial), y en los cuales encuentra que la máxima secreción gástrica se determina en el período de los 30' -90' de estimulación; la segunda serie compuesta de 80 personas (7 normales, 20 ulcerosos gástricos, 40 ulcerosos duodenales y 13 portadores de gastritis atrófica), en los que determinan que la secreción gástrica estimulada por el Histalog es superior a la estimulada por la hipoglicemia insulínica. Concluyen discutiendo el probable mecanismo de acción del Histalog y la acción de la hipoglicemia insulínica y de la misma insulina sobre la secreción gástrica como factor de inhibición de la secreción gástrica que explicaría la diferencia de valores que encuentran.

**AGRADECIMIENTO:** Nuestro sincero agradecimiento al Superintendente General del Hospital Central del Empleado por las facilidades prestadas para la realización de este trabajo. Al Dr. Luis Ayala Espinoza, profesor de la Facultad de Medicina de la U.N.M.S.M. por su valiosa cooperación en este estudio. Del mismo modo al personal médico y de enfermería del Servicio de Gastroenterología del Hospital Central del Empleado.

### BIBLIOGRAFIA

1. Kay, A. W. Effect of large doses of histamine on gastric secretion of HCl, and augmented histamine test. *Brit. Med. J.*, 2: 77, 1953.
2. Wells, Ch. and Kyle, J. *Test of Gastric Secretion in Pectic Ulceration Great Britain*, Livingstone, 1960.
3. Jones, F. A. Anacidez, en "Recientes Avances en Gastroenterología. Barcelona, Toray, 1960.
4. Marks, I. N. The Augmented Histamine Test. *Gastroenterology*, 41: 599, 1961.
5. Shay, H. and Sun, D. C. H. Stress and Gastric Secretion in Man. I. A study of mechanism involved in insulin hypoglicemia. *Amer. J. Med. Sci.*, 228: 630, 1954.
6. Hunt, J. N. and Kay, A. W. Nature of Gastric Hypersecretion of Acid in Patients with Duodenal Ulcer. *Brit. M. J.*, 2: 1444, 1954.
7. Lee, H. M. and Jones, R. G. The histamine activity of some Betaminoethyl hetero cyclic nitrogen compounds. *J. Pharm. and Exper. Therap.*, 95: 71, 1949.

8. Rosiere, C. E. and Grossman, M. I. An analog of histamine that stimulates gastric acid secretion without other actions of histamine. *Science*, 113: 651, 1951.
9. Kirsner, J. B.; Levin, E.; Palmer, W. L. and Ford, H. Gastric secretory response to 3, Beta, Aminoethyl Pirazole in man. *Gastroenterology*, 20: 13, 1952.
10. Kirsner, J. B. and Ford, H. The gastric secretory response to Histalog: one hour basal and Histalog secretion in normal persons and in patients with duodenal and gastric ulcer. *J. Lab. and Clin. Med.*, 46: 307, 1955.
11. Grossman, M. I.; Kirsner, J. B. and Ford, H. A. A simple oral gastric secretory stimulant. (Batazole hydrochloride). *J. A. M. A.*, 175: 908, 1961.
12. Grossman, M. I.; Kirsner, J. B.; Ford, H. and Gillespie, I. E. Basal and Histalog, stimulated gastric secretion in control subjects and in patients with peptic ulcer or gastric cancer. *Gastroenterology*, 45: 14, 1963.
13. Zaterka, S. and Neves, D. P. Maximal Gastric Secretion in Human Subjects after Histalog Stimulation. Comparison with Augmented Histamine Test. *Gastroenterology*, 47: 251, 1964.
14. Ayala, E. L.; Espejo, R. H.; Luna, S. H y Moreno, R. A. La acidez gástrica determinada con estímulo de Histalog y su comparación determinada con la histamina. *Rev. Med. del H. C. S. S. E.* 3: 277, 1963.
15. Zaterka, S. Estudo Da Resposta Secretória Maxima Do estômago Ao Cloridrato de 3 - beta - aminoetilpirazol - Padronização da Prova. Tese de doutoramento. Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo, 1963.
16. Osorio, N. M. A. La Secreción gástrica con dosis máxima de Histalog. Determinación experimental de la dosis óptima y Estudio del Débito Acido Máximo en sujetos normales y en pacientes portadores de úlcera gástrica y duodenal. Tesis de Bachiller, 1964.
17. Bulato and Carlson, A. J. Contribution to the physiology of gastric secretion. *Amer. J. Physiol.*, 68: 148, 1924. 69: 107, 1924.
18. Okada, S.; Karamochi, K.; Tsukahara, and Ooinet. The secretory mechanism of digestive juices. *Arch. Int. Med.*, 45: 783, 1930.
19. Boldireff, E. B. and Stewart, J. E. Vagus control of pancreatic function experimental insulin resistances. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 46: 419, 1932.
20. Mulinos, M. G. The influence experimental alteration in blood sugar concentration on the gastric hunger concentration. *Amer. J. Physiol.*, 104: 371, 1933.
21. Babkin, B. P. The triple mechanism of the chemical phase of gastric secretion. *Am. J. Digest.* 5: 467, 1963.
22. Quigley, J. P.; Johnson and Solomon, E. I. Motor physiology of stomach, pylorus and duodenum with special reference to gastroduodenal ulcer. *Arch. Surg.*, 44: 414, 1942.

23. Stein, I. F. The use of the insulin in testing for completeness of vagotomy. *Surg. Gynec. Obstet.*, 86: 473-482, 1948.
24. La Barre et Cespedes. C. C. Role du systeme nerveu central dans l'hipersecrecion gastrique consecutive a l'administration d' insulin. *Soc. Biol. Par.* 106: 480, 1931. 106: 1249, 1931.
25. Jemerin, E. E.; Hollander, F. and Weintein, V. A. Vagotomy in the te-rapy of peptic Ulcers. *Surg. Gynec. and Obst.*, 79, 297, 1944
23. Roholm, K. Clinical investigation into the effect of intravenous injection of insulin. *Acta. Med. Scand.* 73: 472, 1930.
27. Hollander, F. The insulin test for the presence of intact nerve fibers after vagal operations for peptic ulcer. *Gastroenterology*, 7: 607, 1946.
28. French, J. D.; Logmire; Porter, R. W. and Movius, H. J. Influences on gastric hydrochloric acid secretion. *Surg.* 34: 621, 1953.
29. Shay, H. and Sun, D. C. H. Stress and Gastric Secretion in Man. I. A study of mechanism involved in insulin hypoglicemia. *Amer. J. Med. Sci.*, 228: 630, 1954.
30. Ramos, M. M.; Vinograd, L.; Orison, A. y Schapera, A. Respuesta gástrica bifásica por la hipoglicemia insulínica. *Prensa Med. Argentina*, 48: 27; 1961.
31. Sircus, W.; Huston, R. W.; Preshaw, H.; Bassoc and Harkness, R. S. Studies in dogs on the biphasic secretory response to hipoglicemia and other stimuli with special reference to the role of the adrenals. *Gut.*, 4: 42, 1963.
32. Segovia, A. V. Estudio de la Acidez Gástrica Inducida por la Hipoglicemia Insulínica. Tesis de Bachiller, 1963.
33. Ward, S.; Gillespie, I. E. Passaro, E. P. and Grossman, M. I. Comparison of Histalog and histamine as stimulants for maximal gastric secretion in human subjects and dogs. *Gastroenterology*, 44: 620, 1963.
34. Gándara, M. L. y Ruiz, O. V. Fisiopatología de la secreción clorhídrica. La prueba del estímulo máximo con histamina. *Rev. Cli, Española*. XC: 283, 1963.
35. Bock, O. A.; Richards, W. C. D. and Witts, L. J. The relationship between acid secretion after augmented histamine stimulation and the histology of the gastric mucosa. *Gut*, 4: 112, 1963.
36. Popielski, L. Beta Imidazolyläthylamin und die Ornanextrakte I. B. Imidazolyläthylamin als mächtiger Erreger der Magendrüsen. *Pflüger. Arch. Physical*, 178: 214, 1920.
37. Björkman, G.; Norden, A.; and Uvnäs, B. Histamine and peptic secretion. *Acta. Physiol. Scand.* 6. 108, 1943.
38. Davenport, H. W. and Chavré. V. J. Conditions affecting acid secretion by mouse stomach in vitro. *Gastroenterology*, 15: 467, 1950.
39. Davies, R. E. Hydrochloric acid production by isolated gastric mucosa. *Biochem. J.*, 42: 609, 1948.
40. Ivy, A. C. and Farrell, J. I. Contributions to the physiology of gastric secretion. VIII. The proof of a humoral mechanism. *Amer. J. Physiol.*, 74: 639, 1925.

41. Klein, E. Gastric Secretion. II. Studies in a transplanted gastric pouch without Auerbach's plexus, *Arch. Surg.* 25: 442, 1932.
42. Merritt, J. W. and Kelly, W. D. Totally denervated pouches of gastric mucosa. *Surg.* 46: 486, 1959.
43. Muren, A. Effect of vagotomy on the secretory responses of the Pavlov pouch to mecholyl and histamine. *J. Physiol. (London)* 149: 70 p., 1959.
44. Paton, W. and Vane, J. R. An analysis of the responses of the isolated stomach to electrical stimulation and to drugs. *J. Physiol. (London)* 165: 10, 1962.
45. Payne, R. A. and Kay, A. W. The effect of vagotomy on the maximal acid secretory response to histamine in man. *Clin. Sci.* 22: 273, 1962.
46. Murray, J. G. and Wyllie, J. H. The distribution of histamine and 5-hydroxytryptamine in the human stomach, *Gut*, 5: 530, 1964.
47. Jordan, P. H. Jr. and Quintana, R. Insulin Inhibition of Gastrin-Stimulated Gastric Secretion. *Gastroenterology*, 47: 617, 1964.
48. Wadell, W. R. y Bartlett, M. K. Exclusión del antro con vagotomía en el tratamiento de la úlcera duodenal. *Anales de Cirugía*, 146: 1, 1957.
49. Herrington, J. L.; Edwards, L. W.; Classen, K. L.; Carlson, R. I.; Edwards, W. H. and Scott, H. W. Vagotomy and Antral Resection in the treatment of duodenal Ulcer, *Ann. Sur.* 150, 499, 1959.
50. Burdetté, W. J. y Fitzpatrick, W. K. Evaluación objetiva de la vaguectomía-antrectomía por úlcera del duodeno. *Anales de Cirugía*. 149: 824, 1959.
51. Bell, P. R. F. The long term effect of vagotomy on the maximal acid response to histamine in man. *Gastroenterology*, 46: 387, 1963.
52. Gelb, A. M.; Boronofky, I. D. and Janowitz, H. D. The effect of vagotomy and pyloroplasty on the maximal acid response to histamine, *Gut*, 2: 240, 1961.
53. Gillespie, I. E.; Clark, D. H.; Kay, A. W. and Tankel, H. I. The effect of antrectomy, vagotomy with gastrojejunostromy, and antrectomy with vagotomy on the spontaneous and maximal gastric acid output in man. *Gastroenterology*, 38: 361, 1960.
54. Woodward, E. R. The role of the gastric antrum in the regulation of gastric secretion. *Gastroenterology*, 38: 7, 1960.
55. Ivy, A. C. and Withlow, J. E. The gastric theory put to physiology test. *Amer. J. Physiol.* 60: 578, 1922.
56. Babkin, B. P. Testing of secretory activity of the gastric glands in man by means of histamine and insulin. *Am. J. Digest. Dis.* 5: 753, 1939.
57. Stempien, S. J.; Frenech, J. D.; Degradi, A.; Movius, H. J. and Porter, R. W. The early and delayed phases of Gastric acid Secretion in Response to Insulin Hipoglicemia. I. The Hipoglicemia Secretory Response in Duodenal Ulcer Patients and non-ulcer Subjects II. The Hipoglicemic Secretory Response in Duodenal Ulcers Patients after Vagotomy-Pyloroplasty. *Gastroenterology*, 34: 104, 1958.

58. Nyhus, L. M.; Chapman, N. D.; De Vito, R. V. and Haskins, H. N. The control of gastrin release, and experimental study illustrating a new concept. *Gastroenterology*, 39: 582, 1962.
59. Oberhelman, H. A. Jr.; Rigler, S. P. and Dragstedt, L. R. Significance of innervation in the function of the gastric antrum. *Amer. J. Physiol.*, 190: 391, 1957.
60. Karvinen, E. and Karvonen, M. J. The effect of insulin hypoglycemia on histamine-induced Heidenhain pouch secretion in the dog. *Acta Physiol. Scand.* 27: 350, 1953.
61. Clark, C. G. Curnow, V. J.; Murray, J. G.; Stephens, F. O. and Wylie, J. H. Mode of action of histamine in causing secretion in man. *Gut.* 5: 537, 1964.