

Laboratorios de Fisiología de la Facultad de Medicina y del Instituto  
Español de Fisiología y Bioquímica  
Director: Prof. Corral  
(Madrid)

## **Acción excitadora de la pilocarpina sobre la secreción del estómago. Acción de la entero-gastrona sobre la secreción gástrica inducida por aquella sustancia (\*)**

por  
José M.<sup>a</sup> de Corral-Saleta

(Recibido para publicar el 28 de marzo de 1960)

No ha sido esta acción muy estudiada aún. TOBY (5) vio en perros con estómago de Heidenhain que la inyección subcutánea de pilocarpina a grandes dosis (0,6 mg/kg) produce un aumento de volumen del jugo segregado, de corta duración. El jugo tiene una concentración de ácido, acaso elevada; aumento del cloro total, en cuantía análoga a la del jugo de histamina; aumento de pepsina y moco. BOLTON y GOODHART (3) y más tarde BAXTER (2) notan en gatos atropinizados que la pilocarpina produce un jugo gástrico, rico en moco en cantidad algo aumentada.

BABKIN (1) ha estudiado la acción de la pilocarpina sobre la secreción gástrica inducida por la histamina. Inyecta para ello histamina subcutáneamente al perro con esofagotomía y

---

(\*) Acerca de este trabajo he publicado una nota en las Actas de la II Reunión de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas. Barcelona, 1955.

Parte de él ha sido realizado mediante la ayuda de una beca de la Fundación Marqués de Urquijo y otra parte merced a una beca de la Fundación Marquesa de Pelayo.

fístula gástrica y cuando el efecto secretor sobre la mucosa gástrica empieza a desaparecer administra pilocarpina subcutáneamente; siempre observa un aumento de la secreción.

Nosotros hemos creído de interés el estudiar la acción de la pilocarpina sobre la secreción gástrica utilizando una inyección constante intravenosa de aquella sustancia. Para ver la acción de la pilocarpina sobre la secreción inducida por la histamina, creímos así mismo conveniente administrar aquella mientras se produce en el animal una secreción gástrica constante por la acción de la histamina.

### Material y métodos

Utilizamos 18 gatos de 1 a 3 kg. Se les practicó: Bolsa total de estómago en la que conservamos su inervación, esofagotomía y traqueotomía.

Las inyecciones intravenosas continuas de pilocarpina se han hecho mediante aparato de Sálces y de Corral Saleta, en solución al 1/40.000.

Los gatos fueron anestesiados con dial (ácido dialibarbítico) en la mayor parte de los casos. En otros hemos empleado la somnilefa (solución de dietilalilisopropilbarbituratos dietilamínico de la casa Lefa) o cloralosa.

### Resultados

Cuando se inyecta al gato la pilocarpina a la dosis de 6  $\gamma$ /kg/10 min., se produce secreción gástrica que a las dos horas de iniciarse la inyección se estabiliza produciéndose una cantidad constante en la unidad de tiempo. La secreción se mantiene constante mucho tiempo. (Tabla I).

Con dosis de 13  $\gamma$ /kg/10 min. la cantidad segregada es mayor y más aún con 18  $\gamma$ /kg/10 min. En cambio, con 26  $\gamma$ /kg/10 min. no se logra que la cantidad segregada se eleve en mayor grado.

La acidez libre y total aumenta progresivamente, si bien no llega a igualdad de tiempo a alcanzar valores tan altos como cuando el estímulo es la histamina.

La cantidad de cloro total es análoga a la del jugo histamínico.

Sólo cuando sostuvimos la inyección continua largo tiempo observamos la secreción de moco. También encontramos ésta en casos en que administramos dosis muy elevadas de pilocarpina en inyección única.

Creemos nosotros de mayor valor el examinar la acción

TABLA I

*Acción de la pilocarpina como estimulante de la secreción gástrica inyectada en cantidad constante*

Exper. n.º	Animal	Tiempo (1) min.	Cantidad $\gamma/10m$	Volumen c.c.	ClH libre (2) g por mil	Acidez total (2) Gramos por mil	Cloro total (3) Gramos por mil			
13	Gato de 2,9 Kg	0-120	2	0	0	1,6	9,2			
		120-260 (4)	8	0						
		260-320 (4)	18	0						
		320-380 (4)		1,50						
		380-390		0,75						
		390-400		0,50						
		400-410		0,25						
		410-420		0,25						
		420-430		0,25						
		430-440	38	0,50						
440-450		0,50	0	3,0	10,0					
450-460		0,50								
14	Gato de 2,8 Kg	0-10	30	0	0	0,6	3,3			
		10-20		0,25						
		20-40 (4)		0,50						
		40-50		0,25						
		50-60		0,10						
		60-70		0						
		70-80		0,25						
		80-90	50	0						
		90-110 (4)		0,15						
		110-120		0						
		120-180 (4)		0,75				0,3	0,7	4,6
		180-200 (4)		1,00						
		200-210		0,75						
		210-220		0,25						
		220-250 (4)		0,75						
		250-270 (4)		1,00						
		270-280		0,75						
280-290	70	1,00								
290-300		0,25	1,5	3,2	10,0					
300-310		1,00								
310-330 (4)		0,75								
330-370 (4)		0,50	2,3	4,3	10,6					
16	Gato de 1,9 Kg	0-30	50	1,80	1,2	2,1	7,2			
		30-60 (4)		3,50						
		60-70		1,25						
		70-80		0,75						
		80-90		0,50						
		90-100		0,75				2,3	3,2	6,4
		100-120 (4)		0,75						
		120-130		0,50						

(1) El tiempo se contó a partir de la inyección de pilocarpina.

(2) Expresado en ClH.

(3) Expresado en ClNa.

(4) Los valores se refieren a cantidad de jugo gástrico segregada en 10 minutos. En todo el tiempo que señalo no varió esa cantidad en los distintos periodos de 10 minutos.

de la pilocarpina sobre la secreción gástrica inducida por la histamina en inyección continua, una vez estabilizada aquélla.

En la tabla II exponemos los resultados de nuestras observaciones. En todos los casos hay un ascenso brusco, casi siempre muy fuerte, de la cantidad de jugo segregada. Esta desciende progresivamente después para alcanzar el nivel originario, o algo menor, al cabo de 40-60 minutos.

TABLA II  
*Acción de la pilocarpina sobre la secreción gástrica inducida por la histamina (1)*

Exper. n.º	Animal	Tiempo (2) min.	Volumen c.c.	ClH libre (3) g por mil	Acidez total (3) g por mil	Cloro total (4) g por mil	
1	Gato de 1,7 Kg 0,25 mg (6)	A	200+240 (5)	1,00	0,50	1,4	
		D					
		D	240-250	1,25	0,7	1,5	5,9
	250-260	1,25					
2	Gata de 3,9 Kg 0,25 mg (6)	A	270-290 (5)	1,50	2,4	2,9	9,7
		D	290-310 (5)	2,75	1,7	2,7	7,3
			300-310	2,40	2,4	3,4	6,4
			310-320	1,75	2,7	3,6	5,8
			320-330	1,50			
4	Gata de 2,3 Kg 0,25 mg (6)	A	260-270	1,25	—		
		D	270-290 (5)	2,5	4,2	4,8	7,6
			290-310 (5)	2,00	4	4,6	7,9
5	Gata de 2,4 Kg 0,125 mg (6)	A	280-290	1,25	3,7	4,3	8,5
			290-300	1,00			
			300-310	1,50			
		D	310-320	3,00	3,3	4	8,7
			320-330	1,25			
			330-340	0,75			
	340-350	0,25					
6	Gata de 1,7 Kg 0,125 mg (6)	A	210-240 (5)	2,00	3,6	3,9	7,3
		D	240-250	2,40	4,2	4,5	8,1
			250-260	1,75			
			260-270	1,25			
			270-290 (5)	1,75			
			4,3	4,8	8,8		

TABLA II (continuación)

Exper. n.º	Animal	Tiempo (2) min.	Volumen c.c.	ClH libre (3) g por mil	Acidez total (3) g por mil	Cloro total (4) g por mil
7	Gato de 3,2 Kg 0,25 mg (6)	A				
		170-190 (5)	0,25	2,7	4,4	8,2
		D				
		190-200 200-210 210-220	2,25 1,00 0,50	1,8	2,7	6,0
9	Gata de 2,5 Kg 0,25 mg (6)	A				
		350-380 (5)	1,25	—	—	—
		D				
380-390 390-410 (5)	1,75 0,75	—	—	—		
15	Gato de 2,7 Kg 0,25 mg (6)	A				
		260-280 (5)	1,00	1,8	2,6	9,2
		D				
		280-290 290-300 300-310	2,75 2,00 1,00	2,3 1,8 3,4	3,8 2,3 3,7	7,4 8,8 8,2

(1) Los valores que figuran debajo de «A» se refieren a la secreción gástrica inducida por la histamina, una vez ya regularizada. Los de «D» son los valores tras la inyección de pilocarpina.

(2) El tiempo se contó a partir de la inyección de histamina.

(3) Expresado en ClH.

(4) Expresado en ClNa.

(5) Los valores se refieren a la cantidad de jugo gástrico segregado en 10 minutos. En todo el tiempo que señalo no varió esa cantidad en los distintos periodos de 10 minutos.

(6) Cantidad de pilocarpina inyectada.

Las dosis empleadas de pilocarpina han sido de 0,125-0,250 mg (0,05 a 0,15 mg por kg). Es curioso que la mayoría de los grandes aumentos de secreción se observen con dosis inferiores a 0,1 mg por kg de peso (gatos 2,5, 7 y 15) y los pequeños aumentos con dosis superiores a 0,1 mg por kg de peso (gatos 1 y 9). Sin embargo, el gato 4 muestra un gran aumento de la secreción tras una dosis de 0,11 mg/kg; en el 6 aumenta poco tras una dosis de 0,07 mg por kg.

Parece como si las células parietales se agotasen ante las grandes dosis de pilocarpina. Cosa análoga a la que observábamos tras la inyección continua de ésta; allí es que no respondían más al aumento de dosis.

La acidez aumenta poco y no en todos los casos, y el cloro

**TABLA III**  
*Acción de la enterogastrona sobre la secreción gástrica estimulada por la pilocarpina*

Exper. n.º	Animal	Tiempo (1) min.	Volumen c.c.	ClH libre (2) g por mil	Acidez total (2) g por mil	Cloro total (3) g por mil
3	Gato de 2,7 Kg	Histamina 350-360	1,25	2,9	3,5	7,7
		50 mg de Eg. 380-390	1,00	1,8	2,6	9,2
		0,25 mg de piloc. 390-400	2,75	2,3	3,8	7,4
		400-410	2,00			
		410-420	1,00	3,4	3,7	8,2
4	Gata de 2,3 Kg	Histamina 210-220	1,50	3,1	3,8	7,7
		70 mg de Eg. 240-250	2,00	3,8	4,5	7,7
		250-260	3,00			
		260-270	1,75			
		0,25 mg de piloc. 270-280	2,50			
		280-290	2,50	4,2	4,8	7,6
		290-300	2,00	4,0	4,6	7,9
		300-310	2,00			
10	Gato de 2,3 Kg	Histamina 140-190 (4)	1,50			
		50 mg de Eg. 220-230	0,75			
		0,25 mg de piloc. 230-240	1,75			
		240-290	0,75			
11	Gata de 1,3 Kg	Histamina 190-280 (4)	1,50	4,2	4,8	9,5
		75 mg de Eg. 330-350 (4)	0,50			
		0,25 mg de piloc. 350-360	0,50			
		360-370	0,25			
		370-390 (4)	0,15	0,3	0,4	10,3
		390-400	0,00			

TABLA III (continuación)

Exper. n.º	Animal	Tiempo (1) min.	Volumen c.c.	CIH libre (2) g por mil	Acidez total (2) g por mil	Cloro total (3) g por mil
12	Gato de 2,5 Kg	Histamina 60-100 (4)	1,25	3,9	4,4	9,2
		100 mg de Eg.				
		220-250 (4)	0,50	0,3	1,1	8,3
		0,25 mg de piloc.				
		250-270 (4)	0,40	0,0	0,7	10,0
13	Gato de 3,2 Kg	270-280	0,60			
		280-310 (4)	0,80	0,3	0,9	9,5
		Histamina 120-140 (4)	0,50	3,9	4,5	
		70 mg de Eg.				
		170-190 (4)	0,25			
		0,25 mg de piloc.				
		190-200	2,25			
		200-210	1,00	1,8	2,7	
		210-220	0,50			

(1) El tiempo se contó a partir de la inyección de histamina.

(2) Expresado en CIH.

(3) Expresado en ClNa.

(4) Los valores se refieren a la cantidad de jugo gástrico segregado en 10 minutos. En todo el tiempo que señalo no varió esa cantidad en los distintos períodos de 10 minutos.

total lo hemos visto bajar en casi todos los experimentos en que se realizan los análisis del jugo del momento correspondiente al ascenso de la secreción.

Se demuestra, pues, que la pilocarpina es capaz de estimular las células parietales no sólo en reposo, sino también cuando están ya excitadas por la histamina.

Parece indudable que el modo de actuar de la pilocarpina y la histamina sobre las células parietales del estómago no es el mismo. Intentando contribuir a dilucidar dónde reside fundamentalmente la diferencia, hemos querido estudiar la acción de la enterogastrona sobre la secreción producida por la pilocarpina.

En algunos experimentos hemos administrado enterogastrona a gatos en los que gracias a la inyección continua de pilocarpina habíamos logrado producir una secreción gástrica

constante. No hemos hallado afecto inhibitor alguno de la enterogastrona sobre esta secreción.

En otros experimentos inyectamos enterogastrona a gatos a los que habíamos producido secreción gástrica mediante histamina, y luego les administrábamos en inyección única pilocarpina.

Exponemos los resultados obtenidos en la tabla III. En ella vemos que en los gatos 3, 10 y 13 la pilocarpina vence la acción inhibitora de la enterogastrona sobre la secreción y ejerce un efecto igual al que produce cuando no existe esta última sustancia. En el gato 4 la pilocarpina origina también aumento de secreción. Es cierto que en este último gato sólo hemos recogido aquellos efectos estimulantes de la enterogastrona sobre la secreción que ya hallamos en algún caso (4), pero estos efectos son siempre pasajeros y la pilocarpina ha actuado en momentos en que la enterogastrona seguramente habría producido inhibición de haber actuado sola sobre la secreción inducida por la histamina.

En cambio, en los gatos 11 y 12, la enterogastrona inhibe por completo la acción de la ulterior inyección de pilocarpina.

Desconocemos cual puede ser la razón de la divergencia que hallamos, son necesarios nuevos experimentos sobre esta cuestión.

### Discusión

La pilocarpina actúa en todo el organismo sobre la sustancia reactiva de las fibras inervadas, por fibras colinérgicas post-ganglionares. Su acción sobre la secreción gástrica se ha de ejercer periféricamente sobre las células de la mucosa gástrica. Actúa estimulando las células parietales, pero también las células principales, secretoras de la pepsina, y las células mucosas.

La pilocarpina obra por sí sola excitando la secreción gástrica y, además, obra sumando su acción estimuladora a la de la histamina.

Acaso obre, sin embargo, sobre las células parietales en sitio distinto al de la histamina. En favor de esta idea está el hecho, que nosotros hallamos, que la enterogastrona no inhibe más que en algunos casos la acción de la pilocarpina y la de la histamina la paraliza siempre.

### Resumen

- 1) La pilocarpina inyectada de modo constante produce una secreción gástrica, constante, de elevada concentración ácida.
- 2) La pilocarpina aumenta la secreción gástrica constante inducida por la histamina. Se suman los efectos estimuladores de ambas sustancias.
- 3) La enterogastrona no es capaz de inhibir la secreción gástrica constante inducida por la pilocarpina.
- 4) La enterogastrona sólo en algunos casos inhibe la acción estimulante de la pilocarpina sobre la secreción gástrica constante inducida por la histamina.

### Summary

**Stimulating action of pilocarpine on the gastric secretion. Effect of the enterogastrone upon the pilocarpine induced gastric secretion**

We have thought it interesting study pilocarpine's action over the gastric secretion when injected intravenously in a continued form and also of a single injection of pilocarpine over the constant gastric secretion induced by histamine.

On these experiments 18 cats were used on which we performed a «total bag stomach». They were anaesthetized with dial, chloralose or somnilefa (spanish somnifen). Pilocarpine was injected intravenously in varied dosage continuously. With 6  $\gamma$ /kg/min. a gastric secretion is produced which stabilizes 2 hrs after the injection. As the dosage is raised the volume of gastric juice segregated is raised up to 26  $\gamma$ /kg/min. Higher doses do not produce a rise in the volume segregated.

The free and total acidity raise progressively but do not reach as high a value as when histamine is used as stimulant. The value of total chlorine is analogous to the histaminic juice (table 1). Mucus only appeared when the continuous injection was maintained during a prolonged time.

Over the constant secretion induced by histamine the single injection of pilocarpine (table 2) produces a sharp rise in the amount of juice segregated, the original level is again recovered after 40-60 minutes. Higher rises are observed when injected doses of pilocarpine are inferior to 0.1 mg/kg that when higher dosage are used. Acidity augmentes little and not always, total chlorine is lowered in almost all experiments.

Pilocarpine thus, is capable of stimulating the parietal cells not only at rest but also when these are stimulated by histamine. It seems thus, that the mode action of pilocarpine and histamine over the parietal cells of the stomach is not the same. In order to clarify where the difference of action lies we have studied the action of enterogastrone over the secretion induced by pilocarpine.

We have administered enterogastrone to cats on which we had obtained constant gastric secretion by means of pilocarpine, not finding any inhibitory effect.

The injection of enterogastrone to cats with constant gastric secretion induced by histamine produces a marked lowering of said secretion. Ulterior injection of pilocarpine during the inhibitory period provoked by enterogastrone produces a rise in the secretion in most cases as if enterogastrone was never injected (table 3).

Pilocarpine's action over the gastric secretion is exerted peripherically over the mucous cells, stimulating the parietal cells but also acts adding its stimulating action to that of histamine.

Most probably it acts over the parietal cells at a different point than histamine, this idea is supported by the fact that enterogastrone inhibits the action of pilocarpine in some cases only, while it always paralyzes the action of histamine.

### Bibliografía

- (1) BARQUIN: *Secretory mechanism of the digestive glands Hoeber*, 1950.
- (2) BAXTER: *Amer. J. Digest. Dis.*, 1, 40, 1934.
- (3) BOLTON y GOODHART: *J. Physiol.*, 3, 115, 1931.
- (4) DE CORRAL SALETA: *R. esp. Fisiol.*, 14, 191, 1958.
- (5) TOBY: *Quarter. J. Exp. Physiol.*, 26, 45, 1936.