

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

## Acción de los inhibidores de la anhidrasa carbónica sobre la secreción gástrica

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

---

(Recibido para publicar el 9 de diciembre de 1961)

Es un hecho conocido que dondequiera que la reacción  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CO}_3\text{H}_2$  tiene importancia fisiológica, allí se encuentra la enzima anhidrasa carbónica.

DAVENPORT (9, 14) encontró este enzima en las células parietales del estómago en concentración muy superior a la que existe en los glóbulos rojos y esto le hizo concebir la idea de que la anhidrasa carbónica debía jugar un importante papel en la formación de ácido clorhídrico por las células parietales de la mucosa gástrica. Según este autor, la enzima actuaría activando catalíticamente la hidratación del  $\text{CO}_2$  en aquellas células. El  $\text{CO}_3\text{H}_2$  así formado se ionizaría después en  $\text{H}^+$  y  $\text{CO}_3\text{H}^-$ . Los iones  $\text{H}^+$  del ácido en compañía de los iones  $\text{Cl}^-$  del plasma pasarían a la luz de los conductillos de las glándulas del estómago y los  $\text{CO}_3\text{H}^-$  reemplazarían en el plasma a los  $\text{Cl}^-$ .

En el riñón, DAVENPORT y WILHELMI (15) encuentran también en la corteza anhidrasa carbónica en alta concentración. PITTS y ALEXANDER (26) sostienen que esta enzima toma parte en el proceso de acidificación de la orina. Creen estos autores que los iones  $\text{H}^+$  son segregados por aquellas células tubulares que contienen anhidrasa carbónica. Aquí los iones  $\text{H}^+$ , como ocurre en el estómago, provendrían de la ionización del  $\text{CO}_3\text{H}_2$  formado por la hidratación del  $\text{CO}_2$  en presencia de aquella enzima.

A primera vista estos fenómenos son pues muy parecidos a

los que tienen lugar en el estómago, pero existen, sin embargo, ciertas diferencias entre la secreción ácida del riñón y la secreción del estómago. La más importante es la relación existente entre el ion  $H^+$  y otros cationes de las respectivas secreciones. La inhibición de la acidificación renal va asociada con la aparición en la orina de un aumento de las cantidades de  $Na^+$  y  $K^+$  y esto hace pensar a BERLINER y col. (3) que la secreción de iones  $H^+$  en la orina tubular depende del cambio del  $Na^+$  del filtrado glomerular por  $H^+$  y  $K^+$  de las células tubulares, no siendo tan eficaz el  $K^+$  como el ion  $H^+$  en este intercambio. En el jugo gástrico las relaciones entre  $H^+$  y el  $Na^+$  y  $K^+$  son muy diferentes. La concentración de  $K^+$  después de la histamina (HOLLANDER, 20) no está en el jugo gástrico en relación con las concentraciones del  $H^+$  o  $Na^+$  y esto le hace pensar que la secreción de  $H^+$  por el estómago no depende de un cambio de  $H^+$  por  $K^+$  y tampoco cree que dependa de un cambio de  $H^+$  por  $Na^+$ , ya que la secreción parietal pura no contiene posiblemente ni  $Na^+$  ni  $K^+$ .

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica deben inhibir pues la secreción ácida del estómago y también la acidificación de la orina. KEILIN y MANN (23) comprueban que si se inhibe menos del 97 % de la enzima la reacción catalizada por ésta no se inhibe nada. Para reducir la reacción al 50 % la enzima debe ser inhibida más del 99,5 % y para reducir el 90 % la reacción, hay que inhibir el 99,8 % de la anhidrasa carbónica.

El tiocianato inhibe la anhidrasa carbónica y DAVENPORT (10) ve en perros con estómago de Pavlov que esta sustancia reduce la secreción de jugo estimulado por la histamina. Las sulfanilamidas son asimismo inhibidoras de la enzima y DAVENPORT (11) ve también en perros una pequeña pero definida acción inhibidora de la secreción de ácido por la mucosa gástrica, con estas sustancias. En clínica, SOUTHWORTH (30) con dosis terapéuticas de sulfanilamidas produce acidosis moderadas caracterizadas por un aumento en el pH de la orina.

FELDBERG, KEILIN y MANN (18) encuentran, sin embargo, que el tiocianato, que en gatos inhibe fuertemente la secreción gástrica ácida, sólo inhibe el 10 % de la anhidrasa carbónica del estómago de estos animales. No consiguen inhibir la secreción gástrica en gatos con sulfanilamidas. Ni tampoco lo observan posteriormente en perros, DAVENPORT (12) con sulfanilamidas, ni tampoco DAVENPORT (13), ni ANDERSON y WILBUR (1) cuando emplean un más poderoso inhibidor de la anhidrasa: el tiofeno-2-sulfonamida. Todos estos hechos llevan a DAVENPORT (12) a concluir que la participación de la enzima en la formación del ClH no estaba suficientemente demostrada y a PITTS y ALEXANDER (26) a sostener que la enzima no es esencial

para el proceso de la acidificación de la orina, aunque potencia ésta por su acción aceleradora en la conversión del  $\text{CO}_2$  en  $\text{CO}_2\text{H}_2$ .

ROUGHON (29) había encontrado *in vivo* que la actividad de la anhidrasa carbónica no se inhibe completamente en las células oxínticas, ni en el riñón, puesto que siendo su concentración en dichos órganos muy superior a la que tiene en los glóbulos rojos, su total inhibición produciría la muerte rápida del animal. DAVIES y EDELMANN (16) basados en este trabajo resucitan la cuestión al observar que al hacer cesar *in vitro* en un 100 % la actividad de la anhidrasa carbónica de la mucosa gástrica de sapo o rana cesa totalmente la secreción de ácido. Estos autores sostienen que los fracasos anteriores de otros investigadores se deben a que éstos no conseguían inhibir totalmente la actividad de la enzima, ya que ellos ven que basta la persistencia de un 0,3 % de la actividad para que la secreción gástrica ácida no se modifique.

HOLLANDER y *col.* (21) usando un poderoso inhibidor de la anhidrasa carbónica, el diamox o acetazolamida [440 veces más potente *in vitro* que la sulfanilamida y que ejerce un poderoso efecto inhibitorio sobre la formación de ácido por los túbulos renales (2)], consiguen inhibir marcadamente la secreción gástrica, inducida por la histamina, en perros con estómago de Heidenhain, tras un período de latencia de por lo menos 20 minutos, siempre que usan dosis superiores a 20 mg/Kg. La inhibición de la secreción ácida es profunda, pero nunca completa, no alcanzando inhibiciones superiores al 70-97 % aunque se aumente la dosis.

En vista de este trabajo iniciamos RECARTE y nosotros (6), ya en 1955, el estudio de la acción del diamox sobre la secreción gástrica de gatos con bolsa total de estómago, que conserva la inervación vagal, y también en gatos con bolsa total pero con los vagos seccionados en el cuello.

Los resultados obtenidos entonces, con pocos casos, nos hicieron pensar en una diferente acción del diamox según existiera o no inervación vagal.

En el trabajo que presentamos ahora hemos querido ampliar los datos obtenidos entonces; usar el diamox en inyección intravenosa — entonces lo hicimos intraduodenalmente por carecer del preparado inyectable — y sobre todo estudiar comparativamente la acción de otro inhibidor de la anhidrasa carbónica, el diuril o clorotiazida (6-cloro-7-sulfanil-1, 2, 4, benzothiodiazina-1, 1 dióxido), con el fin de aclarar el mecanismo de acción de los inhibidores de la anhidrasa carbónica sobre la secreción gástrica.

### Material y métodos

Hemos utilizado 40 gatos de pesos comprendidos entre 1,3 y 4,2 Kg que anestesiábamos con Dial (ácido dialilbarbitúrico) intravenoso, dando 0,5 c. c. por kilo de peso. A todos ellos se les practicó una *bolsa total de estómago*, mediante una ligadura en el origen del duodeno, y esofagotomía, que preferimos a la ligadura en cardias. En esta bolsa introducimos una sonda perforada de caucho a través de una incisión practicada en la región antral. En unos animales se respetó la inervación vagal del estómago y en otros se practicó la sección de los vagos en el cuello.

Estimulamos la secreción gástrica mediante la inyección intravenosa continua de histamina, con lo que obteníamos una secreción gástrica constante al cabo de 1,5-3,5 horas. Las extracciones las realizamos cada 30 minutos, a excepción de los cinco primeros gatos en los cuales las extracciones se hicieron cada 10 minutos.

Una vez conseguidas tres extracciones de igual cantidad y con ello la constancia de la secreción, procedíamos a la administración del diamox o del diuril. El diamox se administró inicialmente por duodeno, a través de una sonda introducida en dicha región, en suspensión gomosa por no disponer entonces de preparado inyectable, posteriormente lo administramos por vía venosa. El diuril lo empleamos siempre intraduodenalmente por no haber podido disponer nunca de un preparado inyectable.

Las dosis empleadas de diamox variaron entre 60 y 100 mg por kilo de peso cuando se administró intraduodenalmente y 30 a 120 mg/kg cuando se hizo intravenosamente. Las dosis de clorotiazida variaron entre 130 y 380 mg/kg.

En todas las extracciones determinamos el volumen total de jugo, su concentración en ClH libre y la acidez total. Para las determinaciones del ClH libre y de la acidez total empleamos el método de Toepfer usando NaOH N/100 y como indicadores, el dimetilaminoazobenzol para el ClH libre y la fenolftaleína para la acidez total. Los resultados los expresamos en gramos de ClH por 1000.

### Resultados

La acción que sobre la secreción gástrica tiene el diamox intraduodenal es expuesto en la tabla I: de 5 gatos en los que se estudió esta acción, en dos de ellos — 1 y 2 —, que conservaban la inervación vagal, el diamox se administró dos veces consecutivas con intervalos de 30 y 40 minutos respectivamente. En el gato 3 se administró el diamox una vez; a los 150 minutos

**TABLA I**  
*Acción del diamox intraduodenal sobre la secreción gástrica, inducida por la histamina, de gatos con innervación vagal intacta y de gatos vagotomizados*

Exp.º n.º	Animal	Diamox inyect. mg./k.	Tiempo m. (l)	Volumen c.c.	ClH libre g. por mil	A. total g. por mil	Variac. máx. %				
1	♂ 3 Kg.	83	A	8,8	3,5	4,5					
			40								
		83	D	9,9	3,5	4,5		+ 43			
			40								
			80								
			120								
2	♂ 2,3 Kg.	109	A	5,4	4,9	5,2					
			30								
		109	D	5,6	4,9	5,2		+ 31			
			30								
			30								
			60								
			90								
			120								
			150								
			180								
3	♀ 3 Kg.	79	A	3,9	1,4	1,8					
			30								
			D					5,6	3,4	4,0	
			30								
			60								
			90								
		120									
		150									
		79	Sección de vagos		12,0	3,5		4,7	+ 207		
			180								
			D	5,1						2,4	3,1
			210								
			240								
			270								
270											
270											
4	♂ 2,4 Kg. Vago-tomizado	104	A	3,0	1,8	2,8					
			30								
			D					1,4	2,0	2,9	
			30								
			60								
			90								
5	♂ 4,2 Kg. Vago-tomizado	59	A	6,9	—	—					
			30								
			D					4,6	—	—	
		30									
		60									
		59	D	5,2	—	—		— 52			
30											
60											

(1) A, antes de la inyección del diamox una vez regularizada la secreción gástrica por la histamina. D, después de la inyección.

**TABLA II**  
*Acción del diamox intravenoso sobre la secreción gástrica, inducida por la histamina, de gatos con inervación vagal*

Exp.º n.º	Animal	Diamox inyect. mg./k.	Tiempo m. (1)	Volumen c.c.	ClH libre g. por mil	A. total g. por mil	Variac. máx. %
6	♂ 2,8 Kg.	45	A				+ 524
			30	2,5	1,7	2,3	
			D				
			30	9,4	3,2	3,7	
7	♀ 2,8 Kg.	45	60	15,6	3,7	4,2	+ 23
			A				
			30	3,9	—	—	
			D				
8	♀ 2,6 Kg.	48	30	4,8	—	—	+ 66
			A				
			30	2,7	—	—	
			D				
			30	4,5	—	—	
9	♂ 4,2 Kg.	30	60	3,9	—	—	+ 15
			A				
			30	5,4	—	—	
			D				
			30	6,2	—	—	
10	♂ 3,1 Kg.	60	90	4,2	—	—	+ 100
			A				
			30	2,0	1,4	2,7	
			D				
			30	2,0	2,8	3,2	
11	♀ 2,7 Kg.	60	60	2,8	3,8	4,8	+ 8
			A				
			30	4,0	4,1	4,8	
			D				
			30	4,0	4,1	4,8	
12	♂ 3 Kg.	80	120	4,1	4,1	4,8	+ 10
			A				
			30	8,3	5,4	6,1	
			D				
			30	9,0	5,6	6,2	
13	♀ 2,5 Kg.	120	60	9,0	5,4	6,0	— 75
			A				
			30	9,0	5,4	6,0	
			D				
			30	8,5	4,8	5,3	
14	♀ 2,7 Kg.	120	90	8,5	4,8	5,3	+ 27
			A				
			30	9,0	4,3	4,8	
			D				
			30	14,0	5,3	5,9	
15	♀ 2,5 Kg.	120	60	13,0	5,3	5,7	— 75
			A				
			30	15,5	5,1	5,2	
			D				
			30	13,0	5,3	5,7	
16	♀ 2,7 Kg.	120	90	10,5	5,3	5,7	+ 27
			A				
			30	10,0	5,2	5,6	
			D				
			30	8,0	5,7	6,1	
17	♀ 2,7 Kg.	120	90	10,0	5,2	5,6	+ 27
			A				
			30	8,0	5,7	6,1	
			D				
			30	3,0	4,1	5,0	
18	♀ 2,7 Kg.	120	90	2,0	3,3	3,9	+ 27
			A				
			30	2,5	3,1	3,7	
			D				
			30	15,0	5,4	6,0	
19	♀ 2,7 Kg.	120	90	16,5	4,7	5,3	+ 27
			A				
			30	19,0	5,0	5,7	
			D				
			30	18,0	4,6	5,2	

(1) A, antes de la inyección del diamox una vez regularizada la secreción gástrica por la histamina. D, después de la inyección.

se le seccionaron los vagos y 30 minutos después de la sección se repitió el diamox. En el gato 4, sin vagos, se administró la droga solamente una vez, y en el 5, también con los vagos seccionados, dos veces, dejando entre ambas administraciones un intervalo de 60 minutos.

En los animales con los vagos intactos el diamox produjo en todos los casos un aumento del volumen segregado: en el gato 1 y 3 el aumento se produjo ya en el primer período de 30 minutos después de la administración del medicamento. En el 2 el diamox produce una inhibición inicial que duró 60 minutos, al cabo de este tiempo la secreción aumenta hasta alcanzar valores superiores al nivel constante inicial. El aumento máximo alcanzado varió entre 31 y 207 % y este aumento máximo tardó en alcanzarse entre 120 y 210 minutos después de la administración.

En los animales con los vagos seccionados el diamox intraduodenal produce en los tres casos una inhibición de la secreción. Esta inhibición se inicia en el primer período de 30 minutos en dos de los gatos y en el tercero en el segundo período. La disminución máxima osciló entre 52 y 70 % y tardó en producirse 30-60 minutos después del diamox.

En la Tabla II exponemos la acción del diamox intravenoso. En ella observamos un aumento en siete de los gatos y sólo en dos una disminución.

De los gatos en que se produjo aumento, éste fue muy marcado en cuatro gatos, — 6, 8, 10 y 14 —, con máximos de 27 a 524 %. El aumento se inicia en tres de ellos en el primer período de 30 minutos y en el cuarto en el segundo período, llegándose al máximo a los 30-90 minutos de la inyección.

En tres gatos — 7, 9 y 11 —, el aumento máximo de secreción fue más pequeño, del 8 al 23 %, y se inició en el primer período de 30 minutos.

En los dos gatos en que la secreción disminuye la inhibición llegó al 29 % en el gato 12 y al 75 % en el 13. En el 12 la inhibición fue precedida de un aumento inicial y se llegó al máximo de aquella a los 120 minutos. En el 13 el máximo se alcanzó a los 60 minutos.

La concentración de ácido no varió prácticamente en los animales en los que se produjo aumento de volumen, a no ser en aquellos en que la concentración del período control era muy baja, en cuyo caso la concentración de ácido aumentó. En el gato 13 en que existe una inhibición marcada de la secreción, la acidez del jugo disminuye.

En la Tabla III vemos los resultados de la acción del diamox intravenoso en ocho gatos en los que seccionamos los vagos. En ella observamos que el diamox produce inhibición de la secreción

**TABLA III**  
**Acción del diamox intravenoso sobre la secreción gástrica, inducida por la histamina, de gatos vagotomizados**

Exp.º n.º	Animal	Diamox inyect. mg./k.	Tiempo m. (1)	Volumen c.c.	ClH libre g. por mil	A. total g. por mil	Variac. máx. %
15	♂ 2,8 Kg.	45	A				-48
			30	12,1	4,9	5,4	
			D				
			30	7,4	5,7	6,2	
16	♀ 2,3 Kg.	54	30	6,3	3,4	3,8	+31
			A				
			30	3,8	—	—	
			D				
17	♂ 3,4 Kg.	43	30	5,0	—	—	-24
			A				
			30	7,6	4,6	4,8	
			D				
18	♂ 4,2 Kg.	31	30	9,2	4,9	5,3	-32
			A				
			30	6,8	—	—	
			D				
19	♀ 2,3 Kg.	100	30	4,6	—	—	-13
			A				
			30	5,2	—	—	
			D				
20	♂ 3,3 Kg.	70	30	7,5	—	—	-62
			A				
			30	10,0	—	—	
			D				
21	♂ 3,3 Kg.	70	60	8,0	4,2	4,9	-50
			A				
			30	6,0	—	—	
			D				
22	♂ 3,1 Kg.	75	60	3,0	2,9	3,8	-67
			A				
			30	3,0	1,9	2,8	
			D				
23	♂ 3,1 Kg.	75	90	4,0	2,0	3,1	-67
			A				
			30	6,0	3,5	4,5	
			D				
24	♂ 3,1 Kg.	75	30	8,0	4,1	5,0	-67
			A				
			30	8,0	4,1	5,0	
			D				
25	♂ 3,1 Kg.	75	60	5,0	3,6	4,7	-67
			A				
			30	5,0	3,6	4,7	
			D				
26	♂ 3,1 Kg.	75	90	3,0	2,1	2,8	-67
			A				
			30	3,0	2,1	2,8	
			D				
27	♂ 3,1 Kg.	75	120	2,0	1,4	2,3	-67
			A				
			30	2,0	1,4	2,3	
			D				

(1) A, antes de la inyección del diamox una vez regularizada la secreción gástrica por la histamina. D, después de la inyección.

en siete. Esta inhibición es marcada (32-62 %) en cuatro de ellos — 15, 18, 20 y 21 — y el descenso se inicia desde el primer momento. En los otros tres — 17, 19 y 22 — la inhibición va precedida de un ligero aumento, que dura 30 minutos, como en el gato 22, ó 60 minutos como en los gatos 17 y 19; la inhibición máxima subsiguiente oscila entre el 13 y 67 %.

Sólo en uno de los gatos con los vagos seccionados, el 16, no se produjo inhibición y sí sólo un ligero aumento que dura 30 minutos.

La concentración ácida disminuye en todos los casos en los que se produce descenso de volumen segregado. En los casos en que el descenso de volumen fue precedido de aumento inicial, la concentración ácida del jugo correspondiente al período de aumento suele aumentar también aunque muy ligeramente.

En la Tabla IV estudiamos la acción del diuril, administrado intraduodenalmente, en ocho gatos con vagos intactos, y en la Tabla V en siete vagotomizados.

En los gatos con inervación vagal (Tabla IV) el diuril produce modificaciones variables del volumen segregado. En cinco — 23, 26, 30, 31 y 33 — hay un aumento marcado del volumen segregado (22 a 114 %) llegándose a este aumento máximo entre 30 y 90 minutos, pero se inicia ya en los primeros 30 minutos. En los otros tres — 25, 29 y 37 — se produce una disminución del jugo segregado que en ningún caso alcanza su máximo (19 a 40 %) antes de 60 minutos de la administración de la clorotiazida.

En los animales sin vagos (Tabla V) también observamos esa variabilidad de la respuesta. En tres — 24, 28 y 36 — el diuril produce *inhibición* de la secreción, inhibición que llega a su máximo (15-40 %) a los 60 minutos. En los otros cuatro — 27, 32, 34 y 35 — el diuril produce *aumento* del volumen segregado. Este aumento se inicia en los primeros 30 minutos y llega a su máximo (24-113 %) entre 30 y 120 minutos después de la administración de la sustancia. La acción sobre la concentración ácida también es variable; de aquellos animales en los que el volumen aumenta, en dos la concentración ácida no varía y en un tercero disminuye. En los que el diuril produce disminución del volumen, la concentración ácida no varía o aumenta ligeramente.

### Discusión

De nuestros resultados se puede deducir que el diamox, tanto cuando se administra por duodeno como cuando la administración se realiza por vía venosa, produce en general (10 gatos) un aumento de la secreción gástrica, inducida por la histamina,

TABLA IV

Acción del diuril intraduodenal sobre la secreción gástrica, inducida por la histamina, de gatos con inervación vagal

Exp.º n.º	Animal	Diuril admin. mg./k.	Tiempo m. (1)	Volumen c.c.	ClH libre g. por mil	A. total g. por mil	Variac. máx. %
23	♂ 3,8 Kg.	132	A				
			30	3,8	3,3	4,5	+ 92
			D				
			30	3,0	3,4	4,3	
			60	5,4	3,7	4,7	
90	7,0	3,8	4,9				
25	♀ 1,7 Kg.	294	A				
			30	9,1	4,0	5,3	- 19
			D				
			30	8,4	4,2	5,2	
			60	7,4	4,3	5,2	
90	7,8	4,1	5,2				
26	♀ 1,3 Kg.	382	A				
			30	7,7	3,7	5,0	+ 27
			D				
			30	9,8	3,9	5,1	
			60	7,0	3,9	4,8	
29	♂ 2,6 Kg.	192	A				
			30	7,5	1,9	3,2	- 40
			D				
			30	5,0	2,8	3,8	
			60	4,5	2,2	3,9	
30	♀ 2,5 Kg.	200	A				
			30	3,2	1,3	2,2	+ 88
			D				
			30	6,0	1,8	2,4	
			60	6,0	2,1	2,8	
31	♂ 2,2 Kg.	227	A				
			30	5,7	1,8	2,7	+ 22
			D				
			30	7,0	1,8	2,8	
33	♀ 2,3 Kg.	173	A				
			30	5,0	3,7	4,7	+ 114
			D				
			30	7,6	3,9	4,7	
			60	11,2	4,4	5,0	
37	♀ 3,3 Kg.	150	A				
			30	6,5	—	—	- 19
			D				
			30	6,5	—	—	
			60	5,8	—	—	

(1) A, antes de la inyección del diamox una vez regularizada la secreción gástrica por la histamina. D, después de la inyección.

TABLA V

Acción del diuril intraduodenal sobre la secreción gástrica, inducida por la histamina, de gatos vagotomizados

Exp.º n.º	Animal	Diuril admin. mg./k.	Tiempo m. (1)	Volumen c.c.	CIH libre g. por mil	A. total g. por mil	Variac. máx. %
24	♀ 2,5 Kg.	200	A				- 40
			30	6,3	3,0	4,0	
			D				
			30	6,1	3,1	4,1	
			60	4,8	3,1	4,1	
27	♀ 2 Kg.	250	A				+ 24
			30	5,3	3,7	4,7	
			D				
			30	6,6	3,9	4,7	
			60	6,0	4,4	5,0	
28	♀ 2,2 Kg.	227	A				- 15
			30	4,1	2,3	3,4	
			D				
			30	3,5	2,5	3,7	
			60	3,6	3,1	4,2	
32	♀ 3 Kg.	166	A				+ 38
			30	8,0	4,2	5,1	
			D				
			30	11,0	4,0	4,9	
			60	9,8	4,1	5,0	
34	♀ 2,5 Kg.	200	A				+ 113
			30	3,0	3,7	5,2	
			D				
			30	4,8	3,4	4,0	
			60	6,4	2,8	3,9	
35	♀ 3,1 Kg.	162	A				+ 50
			30	4,0	4,4	5,5	
			D				
			30	4,5	4,2	5,0	
			60	4,0	3,7	4,9	
			90	4,0	1,8	3,0	
36	♀ 3 Kg.	85	A				- 34
			30	7,5	2,8	3,5	
			D				
			30	8,0	2,7	3,4	
			60	5,0	3,1	4,0	
			90	6,0	2,2	3,1	
			120	6,0	1,8	2,6	

(1) A, antes de la inyección del diamox una vez regularizada la secreción gástrica por la histamina. D, después de la inyección.

en los animales con vagos y, por el contrario, inhibe la secreción en general (10 gatos) en los que estaban vagotomizados.

Encontramos, sin embargo, algunas excepciones; en uno de los gatos con vagos el diamox produce primero un aumento inicial seguido de disminución hasta un valor por debajo del anterior a la inyección del diamox. En otro también con vagos se produce inhibición pero en éste desde el primer momento.

En los gatos vagotomizados también encontramos excepciones: en tres de ellos se produce inhibición de la secreción gástrica pero precedida de un aumento inicial y en un cuarto gato sólo se produce un aumento transitorio inicial.

El hecho de la inhibición de la secreción que encontramos en los gatos vagotomizados coincidiría con los resultados obtenidos por JANOWITZ, COLCHER y HOLLANDER (21) en perros con estómago de *Heidenhain*, que carecían por tanto de inervación vagal, en los que ven que el diamox produce una inhibición marcada de la secreción gástrica inducida por la histamina. Estos autores atribuyen la inhibición secretora por el diamox a la inhibición de la actividad de la carbónico-anhidrasa de las células oxínticas, producida por aquella sustancia.

En cambio, nuestros resultados en animales con vagos no coinciden con los hallazgos de JANOWITZ, HOLLANDER y *col.* (22), que en un trabajo posterior estudian la acción del diamox sobre la secreción gástrica basal y la inducida por la histamina en hombres normales. Ven estos autores que el diamox produce en todos sus casos una inhibición del jugo gástrico segregado siempre superior al 50 % y en algunas ocasiones hasta del 100 %, cuando usan dosis superiores a los 70 mg/kg. Nosotros, con la excepción de un solo caso, siempre encontramos como hemos visto aumento, y muy marcado en algunas ocasiones, y esto con independencia de la dosis utilizada.

La inhibición de la secreción en hombres, sin embargo, no ha sido observada por todos los autores, así, POLLER (27), no encuentra que el diamox produzca ningún efecto marcado sobre la secreción gástrica ácida. la ligera disminución que encuentra no es significativa, si bien lo atribuye a que las dosis utilizadas (250 y 500 mg.) no serían suficientes para suprimir completamente la actividad de la carbónico-anhidrasa en las células parietales.

Por el contrario TAMARIT y MARÍN (31) obtienen en perros intactos resultados coincidentes con los nuestros. Examinados estos perros con la prueba del té de Enríquez de Salamanca ven que el diamox produce un aumento del volumen del jugo segregado y no encuentran modificaciones significativas de la concentración ácida entre animales tratados y controles.

La diferencia que encontramos nosotros en respuesta al dia-

mox entre gatos con vagos y gatos vagotomizados podría explicarse admitiendo una doble acción del diamox sobre la secreción gástrica; una central predominantemente excitadora y que sería transmitida al estómago por los vagos y otra periférica inhibidora que se pondría sólo de manifiesto cuando faltan los vagos. La acción periférica podría explicarse por la fuerte acción inhibidora que el diamox produce sobre la actividad de la anhidrasa carbónica. La acción central excitadora por una acción directa sobre el metabolismo de las neuronas del centro vagal al inhibir su anhidrasa carbónica. Esta doble acción la hemos observado también nosotros para la insulina (8) al estudiar el efecto de esta sustancia sobre la secreción gástrica del gato y para la serotonina (7). La acción estimuladora de la insulina desaparecería con la anestesia y la de la serotonina lo mismo que la del diamox al seleccionar los vagos.

La inhibición de la secreción que excepcionalmente hemos visto en dos de nuestros gatos con vagos por acción del diamox podría ser debida a que por algunas causas predominase en ellos la acción inhibidora periférica sobre la excitadora central. El hecho de que en el gato 2 haya primero inhibición y posteriormente aumento y el 19 en el que primero hay aumento y luego disminución podría hablar a favor de una acción competitiva entre las dos acciones del diamox.

Lo que no podemos explicar es el aumento inicial de secreción que por acción del diamox encontramos en algunos de nuestros gatos vagotomizados. Habría de admitirse la participación de algún otro mecanismo que pondría en marcha la administración del diamox.

La clorotiazida en nuestros experimentos obra sobre la secreción gástrica de un modo distinto a como lo hace el diamox. Tanto en los gatos con vagos como en los vagotomizados hallamos unas veces aumentos y otras disminuciones de la secreción y en proporción igual en ambos grupos de gatos.

En los vagotomizados, de siete gatos hallamos cuatro con aumento y tres con disminución. De los ocho gatos con vagos, cinco tuvieron aumento y tres disminución.

La cuantía de estas variaciones fue prácticamente igual en los dos grupos de animales. Los valores máximos, tanto de los aumentos como de las inhibiciones, fueron iguales: 114 % el valor máximo de aumento en los animales con vagos y 113 % en los vagotomizados; las inhibiciones máximas fueron el 40 % en los dos grupos.

En estos resultados obtenidos por nosotros no influyó la dosis ni la cantidad de jugo segregado antes de la inyección del medicamento.

Las diferencias que hemos hallado en la acción sobre la se-

creción gástrica del diamox y la clorotiazida, implica que estos efectos han de responder a mecanismos distintos, a pesar de ser ambas sustancias inhibitoras de la anhidrasa carbónica.

En modo curioso es esto una repetición de lo que sucede con la acción diurética de las mismas.

NOVELLO y SPRAGUE (25) demostraron que la clorotiazida tiene una fuerte acción diurética, y que inhibe *in vitro* la carbónico-anhidrasa de los hematíes, propiedades ambas, que posee el diamox.

Nada, pues, más natural que estos autores atribuyeran como en el diamox la acción diurética de la clorotiazida a una inhibición de la anhidrasa. Y esto a pesar de que la acción inhibitora de la clorotiazida, si bien superior a la de las sulfanilamidas, es mucho menor que la del diamox.

BEYER y *col.* (4) y FORD y *col.* (24, 19) confirman esa acción diurética, pero no conceden gran papel en ella a la inhibición de la anhidrasa carbónica. La diuresis tiene caracteres diferentes cuando es producida por la clorotiazida o por la acetazolamida. La clorotiazida se parece más en esto a los mercuriales orgánicos que al diamox, aunque estructuralmente sea más parecida a éste.

La clorotiazida aumenta la excreción de  $\text{Cl}^-$  y  $\text{Na}^+$ . Aumenta también aunque menos, la del  $\text{K}^+$  (la mitad del  $\text{Na}^+$ ) y aún menos la del bicarbonato. El pH de la orina para unos autores aumenta y según otros no varía.

El diamox aumenta la excreción de  $\text{Na}^+$  y casi en la misma cuantía la de  $\text{K}^+$  y de  $\text{CO}_2\text{H}^-$ . Durante el máximo de excreción de  $\text{CO}_2\text{H}^-$  se suprime la excreción de  $\text{Cl}^-$  para reaparecer cuando aquélla se mitiga.

Según BEYER y *col.* (4), administrando dosis fuertes de clorotiazida se pierden por la orina cantidades apreciables de  $\text{CO}_2\text{H}^-$  pero sin alcanzar las excretadas por el diamox. Las dosis pequeñas producen sólo eliminaciones relativamente mínimas. Este leve exceso de eliminación de  $\text{CO}_2\text{H}^-$  podría quizá ser originado por la acción anti-anhidrasa de la clorotiazida.

La diuresis de la clorotiazida tiene, por tanto, tendencia (igual que los mercuriales orgánicos) a la alcalosis hipoclorémica. La diuresis del diamox tiende a la acidosis con hipokaliemia.

Si estas dos sustancias obran sobre el riñón de manera diferente no tendría, pues, nada de particular que también actuaran de forma distinta sobre la secreción gástrica.

Si la acción de estas dos sustancias provocan modificaciones del plasma sanguíneo y son conocidas desde los trabajos de BROWNE y WINEBERG (5), TEORELL (32), DELRUE (17) y RECARTE y CORRAL (28) la influencia que algunas modificaciones del plasma tienen sobre la secreción gástrica nada tendría, pues, de extraño que por este mecanismo pudieran también provocar mo-

dificaciones de la secreción gástrica y ellas serían la causa de los efectos que la clorotiazida produce sobre ésta.

### Resumen

Se estudia en gatos con «bolsa total de estómago» el efecto del diamox y la clorotiazida sobre la secreción gástrica provocada por la administración de histamina.

El diamox en los gatos con vagos intactos produce en la mayor parte de los casos un aumento de la secreción gástrica. En los gatos vagotomizados el diamox produce casi siempre una disminución de la secreción.

Se atribuye al diamox una doble acción: estimuladora central que se transmitiría por los vagos e inhibidora periférica que sólo se pondría de manifiesto con vagos seccionados. (Una doble acción se había hallado también en trabajos anteriores con la insulina y la serotonina). Se explica la disminución de secreción que aparece en algunos gatos con vagos intactos a un predominio de la acción inhibidora periférica sobre la acción estimuladora central, lo que hablaría a favor de una acción competitiva entre las dos acciones del diamox.

La clorotiazida produce una acción variable sobre la secreción gástrica. Tanto en gatos vagotomizados como en gatos con vagos intactos produce aumentos y disminuciones del volumen segregado de cuantía prácticamente igual en ambos casos.

El diamox y la clorotiazida, a pesar de ser ambos inhibidores de la carbónico anhidrasa, obran de modo diferente sobre la secreción del estómago. Estas diferencias que también se observan sobre la diuresis no pueden explicarse por la mayor potencia inhibidora de la anhidrasa carbónica que tiene el diamox.

La acción de la clorotiazida se debe posiblemente a una variación en la composición del plasma. Estas variaciones influirían también en la acción del diamox, si bien en ésta tendría este mecanismo menos importancia que el que actúa a través de las modificaciones de la carbónico-anhidrasa.

### Summary

#### Action of carbonic-anhydrase inhibitors on the gastric secretion

In this paper we have studied the action of the Acetazolamide and Chlorothiazide in the gastric secretion of the cat.

Forty cats with «whole Stomach» were used respecting in some ones their vagal innervation and practicing in others the section of the vagi at the level of the neck; as a stimulant of the gastric secretion, an infusion of histamine was used during gastric secretion, the acetazolamide (intraduodenally or intravenously) and the chlorothiazide (intraduodenally) was administered.

The dosis of acetazolamide varied between 60 and 100 mg/kg. (intraduodenally) and between 30 and 120 mg/kg. (intrave-

nously). Chlorothiazide dosis varied between 130 and 380 mg/kg.

The extraction of gastric juice was verified every 30 minutes and in every sample the total volume free ClH and total acidity, were determined.

Acetazolamide produces in the majority of our cats an increase in the gastric secretion (Tables I and II). In cats suffering from bilateral vagotomy the acetazolamide produces a diminution of the gastric secretion in almost all of our cats (Table III). It is suggested that acetazolamide has a twofold action, a central stimulation which would be trasmitted by the vagus and a peripheric inhibition manifested only with vagotomy. A similar double action was found by the author in past studies with the insulin and the serotonin.

In two of our cats with intact vagi the acetazolamide produces a diminution of the gastric secretion which is interpreted by a predominant action of the peripheric inhibition. This would speak for a competitive action between the two effects of the drug.

The chlorothiazide exerts a variable action in the gastric secretion. Either with bilateral vagotomy (Table V) as with intact vagi (Tabla IV) has been observed increases or diminution of the gastric juice volume.

Acetazolamide and chlorothiazide even though they are both inhibitors of the carbonic-anhydrase, act then differently upon the gastric secretion. This difference in their way of acting cannot be explained by the greater inhibitory strength of the acetazolamide.

The action of the chlorothiazide is probably due to a variation in the composition of the plasma. This factor would also influence the acetazolamide action but in that case it would have a lesser importance than the one acting of the carbonic-anhydrase.

### Bibliografía

- (1) ANDERSON, N. G. y WILBUR, K. M.: *J. Cel. Comp. Physiol.*, **31**, 293, 1948, tomado de *Excerpta Med.*, 1949.
- (2) BERLINER, R. W., KENNEDY, T. J. y ORLOFF, J.: *Amer. J. Med.*, **11**, 274, 1951.
- (3) BERLINER, R. W., KENNEDY, T. J. y ORLOFF, J.: *Arch. Internat. Pharmacodyn.*, **97**, 299, 1954.
- (4) BEYER, K. H., BAER, J. E., RUSSO, H. F. y HAIMBACH, A. S.: *Fed. Proc.*, **16**, 282, 1957.
- (5) BROWNE, J. J. L. y WINEBERG, A. M.: *J. Physiol.*, **75**, 345, 1932.
- (6) CORRAL, J. M. y RECARTE, E.: *Actas de la II Reunión Nacional de la Soc. Esp. Cienc. Fisiol.* Barcelona, 1955.
- (7) DE CORRAL SALETA, J. M.: *R. esp. Fisiol.*, **12**, 337, 1956.
- (8) DE CORRAL SALETA, J. M.: *R. esp. Fisiol.*, **16**, 165, 1960.

- (9) DAVENPORT, H. W.: *J. Physiol.*, **97**, 32, 1939.
- (10) DAVENPORT, H. W.: *Amer. J. Physiol.*, **129**, 505, 1940.
- (11) DAVENPORT, H. W.: *Amer. J. Physiol.*, **133**, 257P, 1941.
- (12) DAVENPORT, H. W.: *Physiol. Rev.*, **26**, 560, 1946.
- (13) DAVENPORT, H. W.: Observaciones no publicadas. Tomado de *Physiol. Rev.*, 1946.
- (14) DAVENPORT, H. W. y FISHER, R. B.: *J. Physiol.*, **94**, 16P, 1938.
- (15) DAVENPORT, H. W. y WILHELMI, A. E.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **48**, 53, 1941.
- (16) DAVIES, R. E. y EDELMAN, J.: *J. Biochem.*, **50**, 190, 1951.
- (17) DELRUE, G.: *Arch. int. Physiol.*, **38**, 126, 1934.
- (18) FELDEBERG, W., KEILIN, D. y MANN, T.: *Nature*, **146**, 651, 1940.
- (19) FORD, R. V., ROCHELLE, J. B., HANDLEY, C. A., MOYER, J. H. y SPURR, CH. L.: *J. Amer. Med. Ass.*, **166**, 129, 1958.
- (20) HOLLANDER, F.: *Fed. Proc.*, **11**, 276, 1952.
- (21) JANOWITZ, H. D., COLCHER, H. y HOLLANDER, F.: *Amer. J. Physiol.*, **171**, 325, 1952.
- (22) JANOWITZ, H. D., DREILING, D. A., ROZBIN, H. L. y HOLLANDER, F.: *Gastroenterology*, **33**, 378, 1957.
- (23) KEILIN, D. y MANN, T.: *Nature*, **144**, 442, 1939.
- (24) MOYER, J. H., FORD, R. V. y SPURR, CH. L.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **95**, 529, 1957.
- (25) NOVELLO, F. C. y SPRAGUE, J. N.: *J. Amer. Chem. Soc.*, **79**, 2028, 1957.
- (26) PITTS, R. F. y ALEXANDER, R. S.: *Amer. J. Physiol.*, **144**, 259, 1945.
- (27) POLLER, L.: *Brit. J. Pharmacol.*, **11**, 263, 1956.
- (28) RECARTE, E. y CORRAL, J. M.: *Actas de la I Reunión Nacional de la Soc. Esp. Cienc. Fisiol.*, Madrid, 1953.
- (29) ROUGHTON, F. J. W.: *Harvey Lectures*, **39**, 96, 1943-44.
- (30) SOUTHWORTH, H.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **35**, 58, 1937.
- (31) TAMARIT, J. y MARÍN, B.: *Comunicación a la V Reunión Nacional de la Soc. Esp. Cienc. Fisiol.*, Madrid, 1959.
- (32) TEORELL, T.: *Scand Arch. Physiol.*, **66** 225, 1933.