

Influencias parasimpáticas sobre la secreción de jugo pancreático en el conejo

M. A. López, M. J. Lupiani y A. Murillo †

Departamento Interfacultativo de Fisiología Animal
Universidad de Granada (España)

(Recibido el 18 de agosto de 1975)

M. A. LOPEZ, M. J. LUPIANI and A. MURILLO †. *Parasympathetic Control of Secretion of Pancreatic Juice in the Rabbit*. Rev. esp. Fisiol., 32, 53-58. 1976.

The secretion of pancreatic juice in response to stimulation of the vagus nerves in the neck, and to injection of parasympathomimetic drugs, was studied in anesthetized rabbits. Vagal stimulation caused a marked increase of protein content in pancreatic juice, and also a small increase in flow of juice, highly variable from one animal to another, preceded by a short period of inhibition. Atropine suppressed vagal effect on protein concentration, but failed to abolish the flow response. Injection of parasympathomimetic drugs closely imitated the results of vagal stimulation, with the difference that secretory action was fully abolished by atropine.

The possibility that effects of parasympathetic stimulation on the flow of juice were secondary to vasodilatation, was discussed. The obtained data were compared with those described for other mammalian species, and the conclusion was reached that rabbit behaves like carnivora rather than herbivora.

La fisiología comparada de la secreción exocrina del páncreas, en distintas especies de mamíferos, ha empezado a estudiarse a fondo en los últimos años. Uno de los aspectos en que son patentes las diferencias interespecíficas es el de las influencias nerviosas parasimpáticas. Es bien conocido que la producción de enzimas pancreáticos aumenta, en todas las especies estudiadas, a consecuencia de la estimulación vagal o de la administración de parasimpaticomiméticos; por el contrario, no es posible hacer una afirmación de carácter general acerca de la regulación parasimpática del flujo de jugo pancreático. En el perro (4) y el gato (6) la estimula-

ción de los vagos produce, junto con una marcada elevación de la secreción enzimática, un ligero incremento del flujo; en este hecho se basa la clásica concepción dualista de MELLANBY (7), sobre el control de la fracción hidromineral del jugo pancreático a cargo de la secretina, y de la fracción proteica del mismo por el estímulo nervioso vagal. En 1969, ALEXANDER y HICKSON (1) y COMLINE *et al.* (3) estudiaron este problema en el caballo, observando un marcadísimo aumento de flujo que llega a multiplicarse por 5, al estimular los vagos cervicales. En el cerdo, HICKSON en 1970 (4) obtuvo resultados semejantes; también en esta especie la es-

timulación vagal da lugar a un gran incremento en el flujo de jugo pancreático hasta valores comparables a los obtenidos con dosis altas de secretina. En conclusión, la actividad vagal colabora poco en los carnívoros a la secreción de jugo pancreático, mientras que es fundamental en el cerdo y el caballo.

El conejo, por su carácter de herbívoro monogástrico, se parece al caballo en su fisiología digestiva. El control nervioso de la secreción pancreática en el conejo no ha sido analizado desde los trabajos de SAVICH (9) y BAXTER (2), a principios de siglo; los resultados de ambos autores son contradictorios; el primero no encuentra ningún efecto de la estimulación vagal, mientras el segundo observa un ligero aumento de flujo.

En el presente trabajo se ha pretendido aclarar cuáles son las influencias parasimpáticas sobre la secreción de jugo pancreático en el conejo, para situar a esta especie dentro del esquema general de fisiología del páncreas exocrino en mamíferos.

Material y métodos

Se emplearon conejos de raza castellana, de ambos sexos, y de pesos comprendidos entre 1,8 y 3 kg. Los animales, en ayunas, se anestesiaron con etil uretano por vía endovenosa; la preparación quirúrgica, que ha sido descrita con detalle en publicaciones anteriores (8), comprende canulación de vena femoral y arteria carótida, traqueotomía, ligadura de píloro y canulación del colédoco y del conducto pancreático. En este caso se realizó además una disección cuidadosa de los nervios vagos a la altura del cuello. Por medio de un «Physiograph Six» de inscripción rectilínea y de los transductores apropiados, se registró la presión arterial y el flujo de jugo pancreático, expresando éste en $\mu\text{l}/\text{min}$. Siempre se estimularon simultáneamente los dos vagos cervicales durante 10 minutos, utilizando el estímulo

incorporado al Physiograph y fijando los parámetros de estimulación en 15 voltios, 0,5 milisegundos y 25 pulsos por segundo. Como productos farmacológicos se usaron: atropina sulfato (Miró), hexametonio bromuro (Sigma), pilocarpina clorhidrato (Calbiochem), acetilcolina cloruro (Roche) y bradikinina triacetato (Sigma); todos ellos se administraron disueltos en solución salina isotónica y por vía endovenosa.

Para tener una idea de la actividad enzimática del jugo pancreático se determinó, en todas las muestras del contenido en proteína total, por espectrofotometría a 280 nanómetros, previa dilución 1:40; los resultados se expresan en micromoles de tirosina.

Resultados y discusión

En la figura 1 se ha representado el efecto de la estimulación vagal sobre el flujo (parte superior izquierda) y la con-

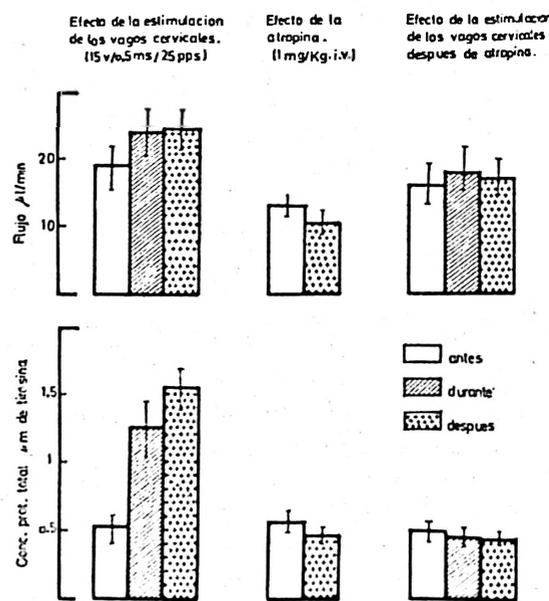


Fig. 1. Influencias vagales sobre el flujo de jugo pancreático y su concentración en proteínas.

Datos medios de 21 animales.

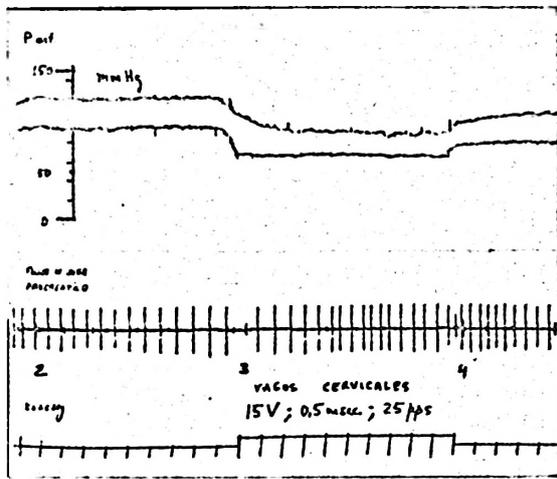


Fig. 2. Efecto típico de la estimulación de los vagos cervicales (15 V/0,5 ms/pps) sobre el flujo de jugo pancreático.

El registro superior indica presión arterial. En la parte media se representa el flujo de jugo pancreático: cada raya vertical corresponde a una gota. La señal de tiempo (línea inferior), cada 60 segundos.

centración de proteínas (parte inferior izquierda) del jugo pancreático. La estimulación de los vagos cervicales produce en el conejo un ligero aumento del flujo de jugo pancreático, estadísticamente significativo (n.s. 5%). El flujo se mantiene elevado durante un período posterior a la estimulación del orden de 20 minutos. El incremento de flujo es pequeño, semejante al descrito en el perro (4) y el gato (6), y despreciable cuando se compara con el encontrado en el cerdo (4) y el caballo (1, 3). Durante la estimulación aumenta, como era de esperar, el contenido en proteínas del jugo pancreático, siendo este efecto más marcado en la muestra siguiente. La respuesta pancreática en enzimas es en el conejo semejante a la que se ha obtenido en otros mamíferos. Naturalmente, la producción total de proteínas, calculada multiplicando el flujo por la concentración, sufre una considerable elevación cuando se estimulan los vagos.

Los resultados de la estimulación vagal son muy variables de unos animales a otros; la figura 2 corresponde a un registro que muestra el efecto típico sobre el flujo, y en la figura 3 aparece la respuesta máxima observada. A pesar de esta amplia variabilidad, el aumento de flujo se presenta siempre y se aprecian características comunes. En todos los casos hay un período inicial de inhibición (figs. 2 y 3), antes de la subida del flujo; la explicación más plausible para este hecho radica en una acción musculotropa de la inervación parasimpática, con contracción de los conductos pancreáticos, y la consiguiente interferencia mecánica con el flujo del jugo. Un efecto de este tipo ha sido descrito recientemente en el gato (6).

Hemos analizado igualmente la influencia de la atropina sobre la respuesta a la estimulación vagal. La administración de este alcaloide (1 mg/kg i.v.) *per se* disminuye ligeramente la secreción pancreática, en cuanto a flujo y a concentración de proteínas (figura 1, parte central). Por otra parte, la inyección de un agente bloqueante ganglionar (bromuro de hexametonio 25 mg/kg i.v.), no sólo reduce el flu-

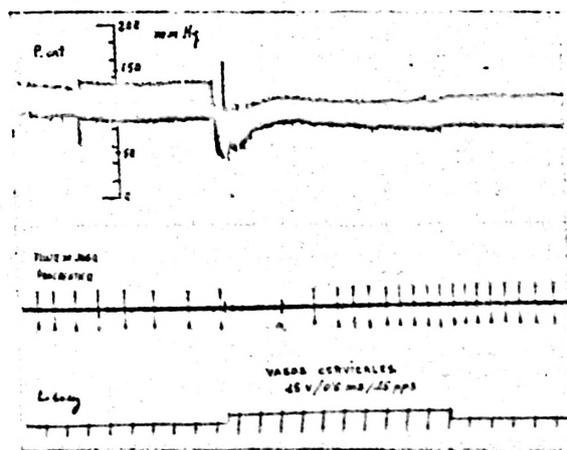


Fig. 3. Máximo aumento de flujo de jugo pancreático por estimulación de los vagos cervicales.

El significado de las bandas de registro es el indicado en la figura 2.

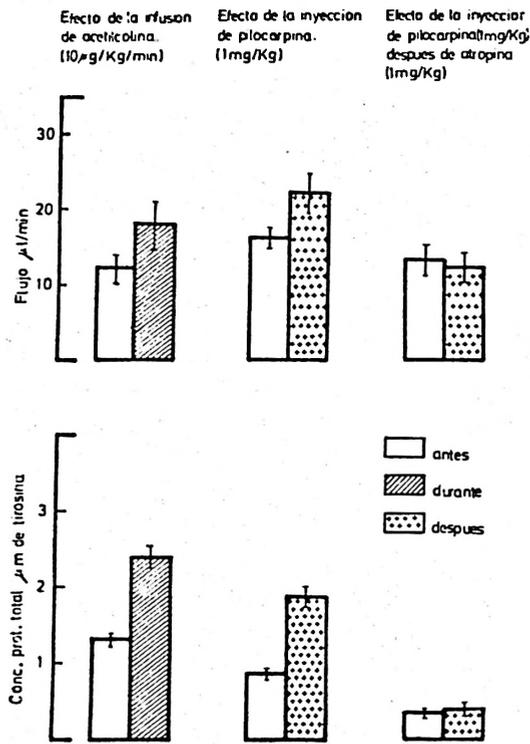


Fig. 4. Efecto de los parasimpaticomiméticos sobre el flujo de jugo pancreático y su concentración en proteínas. Datos medios de 17 animales.

jo de jugo pancreático, sino que ocasiona un ligero aumento (fig. 5), que cabría atribuir a vasodilatación, y que cursa con descenso del contenido en proteínas. Estos resultados, junto con la falta de consecuencias de la sección de los vagos (8), indican la escasa o nula participación de la inervación parasimpática en el mantenimiento de la secreción del páncreas exocrino en condiciones de reposo.

La atropinización previa anula el efecto de la estimulación vagal sobre la concentración de proteínas del jugo pancreático (figura 1, parte inferior derecha), pero en cambio sigue habiendo un aumento de flujo (fig. 1, parte superior derecha), que, aunque pequeño, es estadísticamente significativo (n.s. 1%). Estos resultados nos

hablan de un componente atropín-resistente de la respuesta en flujo, que recuerda al descrito en el cerdo (4) y el caballo (3), pero cuantitativamente tiene una importancia mucho menor.

El estudio de la influencia de fármacos parasimpaticomiméticos confirma, en términos generales, los resultados obtenidos por estimulación eléctrica de los vagos. La acetilcolina en inyección simple, tanto intravenosa como intraarterial, ocasiona cambios muy pasajeros en la secreción pancreática, sin duda a causa de la rápida destrucción de esta sustancia. Cuando se administra en infusión continua endovenosa (10 µg/kg/min) se reproduce el efecto de la estimulación vagal (fig. 4, izquierda). Otro tanto ocurre con la inyección de pilocarpina (fig. 4, centro). La atropina suprime por completo la influencia de la pilocarpina, tanto sobre el contenido en proteínas como sobre el flujo (fig. 4, derecha), lo que coincide con lo observado por HICKSON (4) sobre la acción de la acetilcolina en el cerdo.

El efecto de la estimulación vagal y de los parasimpaticomiméticos sobre el flujo de jugo pancreático podría ser consecuencia de la vasodilatación; a pesar de que de acuerdo con TANKEL y HOLLANDER (10), no está comprobado que la secreción pancreática dependa del flujo sanguíneo, es posible que el páncreas del conejo sea especialmente sensible en este aspecto. Para comprobar este punto se ha estudiado la acción de la bradikina, a dosis desde 0,1 hasta 4 µg/kg, observando un aumento de flujo considerable (fig. 6), que se acompaña de reducción en la concentración de proteínas, evidentemente por dilución. Por lo tanto, parece probable que la influencia vagal sobre el flujo de jugo pancreático se deba, en todo o en parte, a vasodilatación, mientras que el estímulo de la secreción enzimática constituiría una acción secretora directa. En cambio, en el cerdo, HICKSON (5) ha llevado a cabo experimentos análogos, y en esta especie de bradikina, frente a un

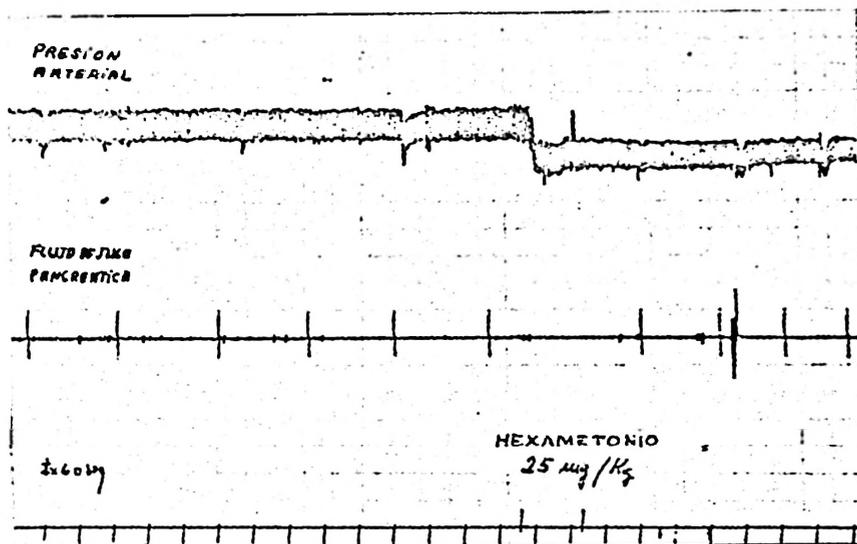


Fig. 5. Efecto de la inyección endovenosa de bromuro de hexametonio (25 mg/kg) sobre el flujo de jugo pancreático. Registro similar al de la figura 2.

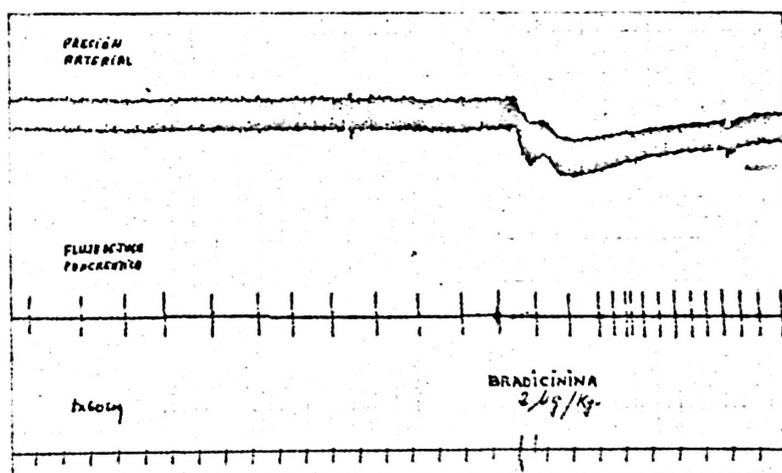


Fig. 6. Efecto de la inyección endovenosa de bradikinina (2 µg/kg) sobre el flujo de jugo pancreático. Registro similar al de la figura 2.

potente efecto vasodilatador, sólo ocasiona cambios pequeños e inconstantes en la secreción pancreática.

En conclusión, los presentes resultados indican que, en cuanto a la regulación parasimpática de la secreción del pán-

creas exocrino, el conejo se acerca más bien a los carnívoros, y no, como podía esperarse, a especies como el cerdo y, sobre todo, el caballo, con las que comparte muchas peculiaridades dentro de la fisiología digestiva.

Resumen

Se estudian los efectos de la estimulación de los vagos cervicales y de la administración de fármacos parasimpaticomiméticos sobre la secreción de jugo pancreático en conejos anestesiados. La estimulación vagal da lugar a un claro incremento del contenido en proteínas del jugo pancreático y produce además un aumento de flujo, que es ligero y muy variable entre los animales, y que va precedido de un breve período inicial de inhibición. La atropinización previa suprime el efecto de la estimulación sobre la concentración de proteínas, pero no anula la respuesta en flujo. La administración de parasimpaticomiméticos reproduce los resultados de la estimulación vagal, con la diferencia de que la acción secretora de estas sustancias es abolida en su totalidad por la atropina.

Se discute la posibilidad de que el aumento de flujo por influencias parasimpáticas sea secundario a vasodilatación. Los datos obtenidos se comparan con los descritos para otros mamíferos y se concluye que el conejo es, en este aspecto, muy diferente de otros herbívoros, como el caballo, acercándose más bien a los carnívoros.

Bibliografía

1. ALEXANDER, F. y HICKSON, J. C. D.: *Proceedings of the third international Symposium on «Physiology of Digestion and Metabolism in the Ruminant»* (Inglaterra), 1969, pág. 375.
2. BAXTER, S. G.: *Am. J. Physiol.*, **96**, 349, 1961.
3. COMLINE, R. S., HALL, L. W., HICKSON, J. C. D., MURILLO, A. y WALKER, R. G.: *J. Physiol.*, **204**, 10P, 1969.
4. HICKSON, J. C. D.: *J. Physiol.*, **206**, 275, 1970.
5. HICKSON, J. C. D.: *J. Physiol.*, **206**, 299, 1970.
6. LENNINGER, S. y OHLIN, P.: *J. Physiol.*, **216**, 303, 1971.
7. MELLANBY, J.: *J. Physiol.*, **60**, 85, 1925.
8. MURILLO, A. y LÓPEZ, M. A.: *Rev. esp. Fisiol.*, **27**, 131, 1971.
9. SAVICH, W. W.: *Zentr. zur Physiol. Pathol. Stoff-wechsels*, **4**, 1, 1909. Citado en el «Handbook of Physiology». Section 6, Vol. II. American Physiological Society. Washington, 1967, pág. 957.
10. TANKEL, H. I. y HOLLANDER, F.: *Gastroenterology*, **32**, 623, 1957.