

Algunos aspectos del control vagal de la secreción pancreática exocrina en conejos

M. D. F. Vega,* A. Esteller, G. Varela** y A. Murillo †

Departamento Interfacultativo de Fisiología Animal
Universidad de Granada

(Recibido el 9 de diciembre de 1976)

M. D. F. VEGA, A. ESTELLER, G. VARELA y A. MURILLO. *Some Aspects of Vagal Control of Exocrine Pancreatic Secretion in Rabbits*. Rev. esp. Fisiol., 33, 211-216. 1977.

Stimulation of the thoracic vagus nerves in anesthetized rabbit appears to act only by increasing the amylase content of pancreatic juice. Stimulation of the abdominal vagus nerves slightly increased the flow of juice and clearly its amylase content, effects which were respectively reduced and abolished by atropine.

The vagal control of the exocrine pancreas in rabbits shows substantial differences when compared with other herbivorous monogastric species such as horse and pig.

En los últimos 15 años se ha puesto en evidencia que la teoría clásica del control nervioso y hormonal de la secreción pancreática exocrina que se había elaborado principalmente a partir de estudios en el perro (3, 5, 6, 23) y en el gato (10, 11, 20), no se puede extender a otras muchas especies sin modificación. Al revisar estudios en conejos (4, 17, 18, 21), rata (16), oveja (19, 26), cerdo (12, 13) y caballo (1, 7), se encuentran diferencias en la influencia de los nervios vagos en el flujo y contenido enzimático del jugo pancreático. El objeto del presente trabajo ha sido contribuir al conocimiento de

la regulación nerviosa del páncreas exocrino del conejo.

Material y métodos

Se han utilizado un total de 25 conejos de ambos sexos, con pesos entre 2,3 y 3,4 kg, a los que se les retiró la comida 16 horas antes de la intervención. Anestesiados con etiluretano al 20 %, se diseccionaron y canularon la vena femoral derecha para inyección de fármacos y la arteria carótida derecha para el registro de la presión arterial. Aunque en todos los casos se practicó traqueotomía de rutina, tan sólo en las operaciones a tórax abierto se aplicó respiración artificial. Tras laparotomía media, se ligó el píloro respetando los vasos epigastroduodenales, y se canularon los conductos pancreático y biliar, este último con el fin de drenar la bilis

* Dirección actual: Ciudad Sanitaria «Virgen del Rocío». Sevilla.

** Dirección actual: Departamento de Fisiología Animal. Facultad de Farmacia. Madrid - 3.

al exterior y evitar influencias incontraladas. Para la estimulación nerviosa se disecaron, seccionaron y prepararon los nervios vagos en cuello, tórax o abdomen.

Para el registro de la presión arterial y del flujo pancreático se utilizaron los transductores «Statham P23Db» y «Drop Counter A978» conectados a un polígrafo de seis canales (Physiograph E & M Instrument Co.). Las estimulaciones se realizaron con electrodos bipolares de platino conectados a un estimulador electrónico, que permitía aplicar ondas cuadradas de frecuencia, duración y potencia controladas (25 pps/0,5 mseg/15 V), durante períodos de 10 minutos.

El sulfato de atropina (Miró) se inyectaba disuelto en solución salina (CINa 0,9 por ciento).

El jugo pancreático se recogió en recipientes sobre baño de hielo; e inmediatamente se congeló a -20°C , hasta el momento de su análisis. La actividad amilásica del jugo pancreático se midió por un método colorimétrico (22).

Resultados

Flujo y composición de reposo. En todos los experimentos se encontró un profuso flujo basal de jugo pancreático, observable desde el momento en que se canuló el conducto. Para permitir a la

preparación recuperarse de los inmediatos manejos quirúrgicos, la medida se iniciaba pasados 15 minutos. El flujo en los animales que se les había ligado el píloro y seccionado los vagos ($7,8 \pm 1,1 \mu\text{l/min}$, $n=20$), no era diferente del de aquellos con los vagos intactos ($9,9 \pm 3,1 \mu\text{l/min}$, $n=5$). Aunque el flujo basal fue muy constante en cada animal, se encontraron grandes diferencias individuales.

La concentración de amilasa en el jugo pancreático de reposo en los animales con el píloro ligado y vagos seccionados fue de $10,9 \pm 2,7 \text{ U/min}$.

Estimulación de los nervios vagos. La estimulación de los vagos se realizó en tórax, o abdomen, para evitar las ramas inhibitorias cardíacas. La estimulación de ambos vagos torácicos dio lugar a respuestas caprichosas, ya que tan sólo en un caso apareció durante ella un claro y definido incremento en el flujo (tabla I-A).

La estimulación de los vagos abdominales evocó una respuesta mejor definida (tabla I-B). Aunque las amplias variaciones individuales de flujo antes, durante y después de la estimulación, llevaron a que los valores medios de los tres períodos no muestran diferencias significativas, en todos los conejos, menos en uno, se pudo conseguir, por lo menos en una ocasión, un aumento claro de flujo en respuesta a

Tabla I. Efecto de la estimulación vagal, a diversos niveles, sobre el flujo de jugo pancreáticos.

Los valores representan la media $\pm$ el error de la media.

Condiciones experimentales	N.º de animales	Antes 10 min	Flujo (μl/min)	
			Durante 10 min	Después 0 min
A) Estimulación en tórax. Píloro ligado	5	4,6±0,7	4,0±1,6	4,2±1,0
B) Estimulación en abdomen. Píloro ligado	14	6,5±1,6	12,3±1,7	12,6±2,0
C) Estimulación en abdomen. Píloro ligado tras atropinización (1 mg/kg)	5	9,6±3,2	10,0±3,5	10,4±3,5
D) Estimulación en abdomen. Píloro libre	4	11,5±3,2	23,8±2,9	55,3±1,2
E) Estimulación en cuello. Píloro ligado. Va- gos abdominales seccionados	5	9,6±2,3	6,6±1,9	5,0±1,5

Tabla II. *Efecto de la estimulación vagal, a diversos niveles, sobre la concentración de amilasa en el jugo pancreático.*

Valores medios $\pm$ el error de la media. Entre paréntesis, número de animales por grupo.

Condiciones experimentales	N.º de animales	Amilasa U/ml		
		Antes 10 min	Durante 10 min	Después 10 min
A) Estimulación en tórax. Píloro ligado	2	10,5	31,5	25,0
B) Estimulación en abdomen. Píloro ligado	6	9,0 $\pm$ 3,4	22,3 $\pm$ 5,1	80,2 $\pm$ 30,1
C) Estimulación en abdomen. Píloro ligado tras atropinización (1 mg/kg)	3	63,7	51,0	58,7
D) Estimulación en abdomen. Píloro libre	4	10,6 $\pm$ 3,0	25,4 $\pm$ 5,4	29,0 $\pm$ 4,1
E) Estimulación en cuello. Píloro ligado. Vagos abdominales seccionados	2	21,4	13,5	12,8

la estimulación. La intensidad del incremento del flujo de jugo pancreático promovido por la estimulación varió ampliamente entre animales; pero siempre se presentó entre el comienzo de la estimulación y la aparición de la respuesta, un período de latencia de 2 a 5 minutos que cursaba con reducción e incluso inhibición del flujo de jugo pancreático. La respuesta normalmente sobrepasó el período de estimulación, volviendo el flujo lentamente a los valores previos, en un lapso de 5 a 10 minutos.

Respuestas mejores se obtuvieron en los cuatro casos en que se estimularon los nervios vagos abdominales en animales con píloro libre. En ellos siguió apareciendo el típico período de latencia, pero la respuesta subsecuente fue más profusa y de hecho alcanzó su máximo en los minutos siguientes al término de la estimulación.

La actividad experimental de los nervios vagos aumentó la secreción de amilasa en todos los experimentos. La concentración y producción de amilasa fueron netamente mayores en las muestras de jugo pancreático segregadas durante la estimulación, que en las de reposo y en la mayoría de los casos se incrementaron aún más en las recogidas inmediatamente después del término de la estimulación (tabla II-A, B, D).

En cinco animales se estimularon los vagos cervicales, previa sección en abdomen, para estudiar los posibles efectos que los cambios circulatorios tengan sobre el páncreas exocrino, encontrando disminuciones del flujo de jugo pancreático (tabla I-E) y de su concentración de amilasa (tabla II-E).

La atropina redujo notablemente los efectos de la estimulación de los nervios vagos, sobre la secreción de jugo pancreático (tabla I-C), y se abolió el incremento en la concentración y producción de amilasa (tabla II-C).

Discusión

La peculiar estructura difusa del páncreas del conejo, que a pesar de la pequeña cantidad de tejido abarca un área relativamente extensa del mesenterio duodenal, ha supuesto ciertas dificultades. La porción intraglandular de los conductos es grande en relación con la cantidad de tejido acinar y los conductos son de calibre fino, por lo que el libre paso del jugo a través puede ser fácilmente impedido por los efectos de la manipulación experimental. En particular, la fuerte peristalsis gastrointestinal que se presenta al estimular los vagos, puede producir una obstrucción en el punto de la canulación, por lo que resultaba difícil asegurar con

certeza si la ausencia o variaciones de una respuesta esperada se debían a una inhibición verdadera, a contracción muscular de todos los conductos o, por el contrario, a los factores antes mencionados. Este problema alcanza mayor importancia en el conejo, por la pequeña cantidad total de jugo pancreático segregado.

Se encontró invariablemente un flujo basal de jugo pancreático que osciló ampliamente, incluso en condiciones experimentales constantes, observado también por distintos autores (17, 21, 24, 25).

En la mayoría de los estudios revisados (17, 18, 21), la estimulación vagal se había realizado en el cuello, obteniéndose incrementos pequeños de flujo, aunque significativos (18). Sin embargo, se producía asimismo bradicardia, junto con los efectos secretores, motores y vasomotores en el abdomen. La caída del gasto cardíaco da lugar a un reflejo compensador de vasoconstricción en las vísceras abdominales, y esto, junto con una posible disminución de la presión arterial, puede limitar la secreción exocrina del páncreas. Realmente, en experimentos en los que los efectos directos de la estimulación de los vagos cervicales se restringían al tórax, por sección previa de estos nervios en abdomen, se encontró algún efecto inhibitorio de la secreción (tabla I-E). Por esta razón se adoptó la estimulación en tórax o abdomen, y preferentemente en este último por sus menores dificultades técnicas, y para evitar el trauma general asociado con la toracotomía. La estimulación en el abdomen, justo debajo del cardíaco, aunque difícil en la mayoría de las especies, es posible y practicable en el conejo. Los problemas remanentes fueron las fuertes contracciones del estómago y duodeno y la posibilidad de que se estimularan concomitantemente las fibras parasimpáticas que se dirigen hacia el antro pilórico, lo que liberaría gastrina en sangre, en cantidades suficientes para modificar la respuesta primaria del pán-

creas a su propia innervación (8). El flujo de jugo pancreático que se producía al estimular los vagos abdominales fue variable en su cuantía, así como en secuencia de aparición; el largo período de latencia y la reducción inicial del flujo de reposo son difíciles de explicar. Se ha propuesto una serie de factores que podrían intervenir en estos fenómenos: a) un largo tiempo de excitación para el proceso secretor, en perro (9) y en cerdo (12); b) fibras inhibitorias de los nervios vagos (14); c) constricción de los conductos, en perro (2), gato (15) y conejo (18); d) aumento de viscosidad del jugo pancreático segregado en gato (14, 15). Los presentes experimentos no proporcionan datos adicionales para explicar este fenómeno, que en conejo es incluso mayor y más variable.

Es notable que el páncreas de conejo parece responder muy débilmente a la estimulación vagal en comparación con el de cerdo (12, 13) y de caballo (HICKSON, J. C. D., comunicación personal, 1975), a pesar de ser tres especies de herbívoros monogástricos y estar el páncreas bien provisto de nervios colinérgicos, de probable origen parasimpático (COMLINE, R. S., comunicación personal, 1974). Esta innervación, que es relativamente inactiva en cuanto al aumento de flujo de jugo pancreático, sí aumenta la concentración de amilasa del mismo durante la estimulación, de forma comparable a lo encontrado en cerdo (12).

Las diferentes propiedades de la innervación secretora del páncreas en el cerdo y en el conejo se ponen nuevamente de manifiesto por la acción de la atropina, que abolió la respuesta enzimática (tabla II-C) y redujo sustancialmente la de flujo (tabla I-C), mientras que en el cerdo tiene escasos efectos sobre el flujo (12).

En los animales en los que no se ligó el píloro, las respuestas del flujo a la estimulación fueron mayores, probablemente debido a que algunas de las fibras que innervan el páncreas se lesionaron por la

ligadura, con lo que la mayor respuesta inmediata puede ser atribuida a una más completa estimulación nerviosa de la glándula. Sin embargo, el paso del contenido gástrico ácido al duodeno libera secretina (17), lo que también contribuiría a la elevación de la respuesta encontrada en los diez minutos siguientes a la estimulación en estas condiciones.

Resumen

La estimulación de los vagos torácicos en conejos anestesiados parece actuar solamente incrementando el contenido en amilasa del flujo pancreático.

La estimulación de los vagos abdominales incrementó ligeramente el flujo de jugo pancreático y claramente su contenido en amilasa, efectos que eran reducidos o abolidos respectivamente por la atropina.

El control vagal del páncreas exocrino del conejo muestra diferencias sustanciales cuando se compara con otras especies de herbívoros monogástricos como el caballo y el cerdo.

Bibliografía

1. ALEXANDER, F. y HICKSON, J. C. D.: En «Physiology of digestion and metabolism in the ruminant». (A. T. Phillipson, ed.) Oriel Press, Newcastle upon Tyne, 1970, pp. 375-389.
2. ANREP, G. VON: *J. Physiol.*, Londres, 50, 421, 1916.
3. BABKIN, B. P., y SAVITSCH, W. W.: *Z. Physiol. Chem.*, 56, 321-342, 1908.
4. BAXTER, S. G.: *Am. J. Physiol.*, 96, 349-355, 1931.
5. BAYLISS, W. M. y STARLING, E. H.: *J. Physiol.*, Londres, 28, 325-353, 1902.
6. BYLINA, A.: *Pflüg. Arch. ges. Physiol.*, 142, 531-566, 1911.
7. COMLINE, R. S., HALL, L. W., HICKSON, J. C. D., MURILLO, A. y WALKER, R. G.: *J. Physiol.*, Londres, 204, 10P-11P, 1969.
8. GREGORY, R. A. y TRACY, H. J.: *Gut*, 5, 103-117, 1964.
9. GUILLAUMIE, M.: Recherches experimentales sur le rôle du nerf vague dans le fonctionnement exocrine du pancreas. Brenner, Paris, 1934.
10. HARPER, A. A.: *Gastroenterology*, 36, 386-391, 1959.
11. HARPER, A. A. y RAPER, H. S.: *J. Physiol.*, Londres, 102, 115-125, 1934.
12. HICKSON, J. C. D.: *J. Physiol.*, Londres, 206, 275-297, 1970.
13. HICKSON, J. C. D.: *J. Physiol.*, Londres, 206, 299-322, 1970.
14. KUDREWECKI, W. W.: En «Materiale zur Physiologie der Bauchspeicheldrüse. Diss.». San Petersburgo, 1890.
15. LENNIGER, S. y OHLIN, P.: *J. Physiol.*, Londres, 216, 303-318, 1971.
16. LIN, T. M. y ALPHIN, R. S.: *Am. J. Physiol.*, 197, 555-557, 1959.
17. LÓPEZ, M. A.: Tesis Doctoral. Universidad de Granada, 1972.
18. LÓPEZ, M. A., LUPIANI, M. J. y MURILLO, A.: *Rev. esp. Fisiol.*, 32, 53-58, 1976.
19. MAGEE, D. F.: *J. Physiol.*, Londres, 158, 132-143, 1961.
20. MELLANBY, J.: *J. Physiol.*, Londres, 60, 85-91, 1925.
21. MURILLO, A. y LÓPEZ, M. A.: *Rev. esp. Fisiol.*, 27, 131-138, 1971.
22. NORLTING, G. y BERNFIELD, P.: *Helv. Clin. Acta*, 31, 286-290, 1948.
23. PAVLOV, I. P.: En «The work of the digestive glands». Griffin, Londres, 1910.
24. ROTHMAN, S. S.: *Nature*, 204, 84-85, 1964.
25. ROTHMAN, S. S.: *Nature*, 213, 460-462, 1967.
26. TAYLOR, R. B.: *Res. Vet. Sci.*, 3, 63-77, 1962.

