

Influencias simpáticas sobre la secreción de saliva por la parótida del conejo

I. Efectos sobre la glándula en reposo

E. Martínez de Victoria y M. A. López

Departamento Interfacultativo
de Fisiología Animal
Granada (España)

(Recibido el 26 de junio de 1978)

E. MARTINEZ DE VICTORIA y A. M. LOPEZ. *Sympathetic Control on Salivary Secretion by the Parotid Gland in Rabbit. I. Effects on the Unstimulated Gland.* Rev. esp. Fisiol., 35, 175-180. 1979.

The sympathetic influences on the rabbit unstimulated parotid gland were studied. The experiments were carried out in anaesthetized rabbits with the Stenon duct cannulated.

Direct stimulation of the superior cervical ganglion elicits variable salivary flows. The high amylase content in the saliva points to a sympathetic secretory action upon acinar cells.

The administration of α -adrenergic blocking agents (dihydroergotamine, phen-tolamine and phenoxybenzamine) clearly reduces and even abolishes the effect of the sympathetic stimulation upon flow. The administration of a β -adrenergic blocking agent (propranolol) slightly reduces the sympathetic action. However the amylase activity is greatly reduced. All this suggests that the secretory effects on the fluid fraction should predominantly be α -adrenergic while on the secretion of enzymes the β -receptors should play an important role.

Es conocido que todas las glándulas salivales reciben un aporte de fibras parasimpáticas secretoras; en cambio, las fibras secretoras simpáticas no se encuentran en todas las glándulas de las distintas especies. Así, las parótidas del perro y el gato, y probablemente la del hombre, además de la submaxilar del conejo y de la rata (4, 7, 13), son glándulas que no responden, o lo hacen débilmente, a la estimulación simpática (4). Sin embar-

go, las fibras pertenecientes a esta división autónoma producen en la submaxilar del gato (1) y de la rata (13, 15), y en la parótida de conejo (10) y de la rata (13, 15), un apreciable flujo de saliva.

Aparte de las diferencias antes anotadas entre distintas glándulas y especies, las influencias simpáticas sobre las diferentes glándulas se ejercen sobre una variedad de efectores, incluyendo células acinares, elementos mioepiteliales, vasos

sanguíneos y células del sistema de conductos, y además están implicados receptores alfa y beta adrenérgicos.

La parótida del conejo contiene principalmente α -receptores, pero también algunos receptores β (10, 12). Según YAMAMOTO *et al.* (18) parece ser que en esta glándula los efectos secretores de fluido serían principalmente α -adrenérgicos, mientras que los efectos sobre el contenido orgánico de la saliva serían β -adrenérgicos.

Debido a la información antes expuesta, se ha decidido abordar el problema de las influencias simpáticas en esta glándula y especie viendo sus efectos e intentando dilucidar a través de qué tipo de receptores lleva a cabo su acción esta división vegetativa.

Material y métodos

Se ha utilizado un total de 30 conejos de raza castellana de 1,5 a 3 kg procedentes del Servicio de Animales de Laboratorio de la Universidad de Granada.

Preparación quirúrgica. Los animales fueron privados de la comida, pero no del agua, 20 horas antes de la intervención. Como anestésico se utilizó etil-uretano al 20 %, en dosis que nunca sobrepasaron los 2 g/kg. La administración fue llevada a cabo a través de una cánula plástica (Braúnula) colocada en la vena marginal de la oreja. Se aislaron y catecterizaron la arteria y la vena femoral para el registro de presión y la administración de las distintas sustancias ensayadas respectivamente. En todos los animales se practicó traqueotomía. Posteriormente se disecó el conducto parotídeo, que se canuló con un tubo de polivinilo de 0,5 mm de luz. Asimismo, fue localizado y preparado para su posterior estimulación el ganglio cervical superior a la altura de la bifurcación de la carótida primitiva.

Métodos de registro y estimulación.

Para registro y estimulación se utilizó un polígrafo de 6 canales (Physiograph). El transductor de presión fue un Statham P23Db y para registro de flujo se empleó un contador de goteo Drop Counter A-978 que funciona por un efecto piezo-eléctrico. Las gotas se calibraron previamente para conocer su volumen (18,2 μ l). La presión arterial fue calibrada periódicamente con la ayuda de un manómetro de mercurio.

Para el registro de la presión intraductal se utilizó una aguja hipodérmica que se introdujo en la cánula parotídea y luego se conectó a través de una llave de tres vías a un transductor de presión Rp-1500. Cada cierto tiempo se abría el circuito para drenar la saliva formada.

La estimulación nerviosa se realizó con electrodos bipolares de plata y las condiciones de estimulación se fijaron en 15 voltios, 0,5 milisegundos y 25 pulsos por segundo. Para la infusión de sustancias se utilizó una bomba peristáltica (modelo 603).

Técnicas analíticas. La actividad amilásica fue determinada por una modificación de la técnica de NORLTING y BERNFIELD (11), expresando los resultados en unidades según dichos autores.

Productos farmacológicos. Se utilizó adrenalina clorhidrato (Llorente), arterenol tartrato ácido (Calbiochem B. Grade), L-isoproterenol D-Bitartrato (Sigma), dihidroergotamina metanosulfato (Dihydrogot, Ciba), fenoxibenzamina clorhidrato (Dibenzylina; N. R. Smith Kline and French Labs.), fentolamina (Regitina, Ciba), propranolol (Sumial, ICI-Farma).

Resultados y discusión

La glándula parótida del conejo está incluida dentro del grupo de glándulas

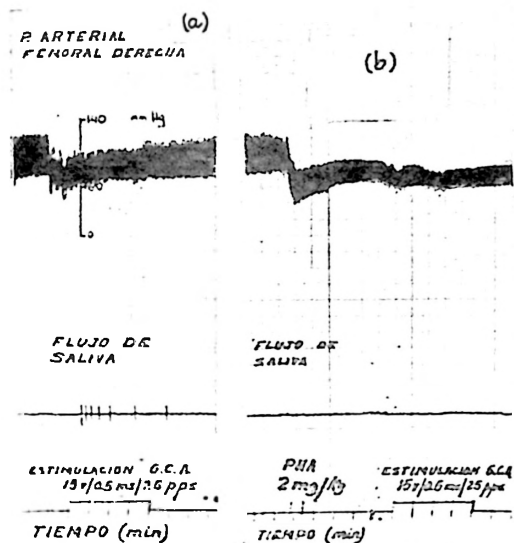


Fig. 1. Efecto de la estimulación simpática sobre la glándula en reposo.

a) Estimulación control. b) Estimulación tras la administración de un α -bloqueante (fentolamina).

salivales que carecen de cualquier tipo de secreción espontánea (10), lo cual se ve confirmado en nuestros resultados en animal anestesiado en ausencia de estímulos, así como en animal consciente, con fístula crónica del conducto de Stenon, en períodos interdigestivos (9).

En las condiciones experimentales del presente trabajo, la estimulación directa del ganglio cervical superior es eficaz para iniciar un flujo de saliva por la glándula parótida (fig. 1). Este flujo es variable según los animales entre 7,3 y 72,8 $\mu\text{l}/\text{min}$, teniendo un valor medio de $27,7 \pm 4,7 \mu\text{l}/\text{min}$ y aparece con un período de latencia de unos pocos segundos, lo que parece se trata de una auténtica respuesta nerviosa. El efecto va disminuyendo en intensidad a lo largo del período de estimulación (fig. 1). La viscosidad de la saliva segregada en estas circunstancias es extraordinariamente ele-

vada, lo que podría evidentemente constituir un impedimento mecánico responsable de la reducción del efecto encontrado; por otra parte, la vasoconstricción debida a la estimulación simpática puede ser causa de que el flujo inicial disminuya, de acuerdo con EMMELIN (4); no pudiendo dilucidar la contribución de estos factores, nos inclinamos a pensar que en el patrón de respuesta observado influyen, en mayor o menor grado, ambos mecanismos. El efecto desaparece en la mayor parte de los casos, al terminar la estimulación.

La actividad amilásica de la saliva recogida es considerable ($36,29 \pm 7,30 \text{ U}/\text{ml}$), así como la producción de amilasa por unidad de tiempo; este hecho habla en favor de una acción secretora de la estimulación simpática sobre las células acinares. No obstante, no se debe descartar una contribución de los elementos mioepiteliales, lo que está de acuerdo con el corto período de latencia, incluso los registros de presión en el conducto (fig. 2) demuestran que dicha presión aumenta inmediatamente después de iniciarse la estimulación, lo cual puede explicarse en base a la contracción de células mioepiteliales, aunque el aumento posterior de la presión se deba a la secreción de saliva. La existencia de estos dos tipos de acciones del simpático se ha comprobado en una serie de glándulas de distintas especies. La acción secretora ha sido descrita en la parótida de la oveja (14) en la sublingual y en la submaxilar del gato (1, 5), en la parótida y submaxilar de la rata (4) y también en la parótida del conejo (10). En cuanto a la acción sobre elementos mioepiteliales, se ha demostrado en la parótida de la oveja (8), parótida del gato (16), parótida y submaxilar de la rata (16, 17) y submaxilar del perro (6). Dada la amplia distribución de estos efectos, y teniendo en cuenta las pruebas experimentales anteriormente indicadas, en la parótida del conejo la secreción de

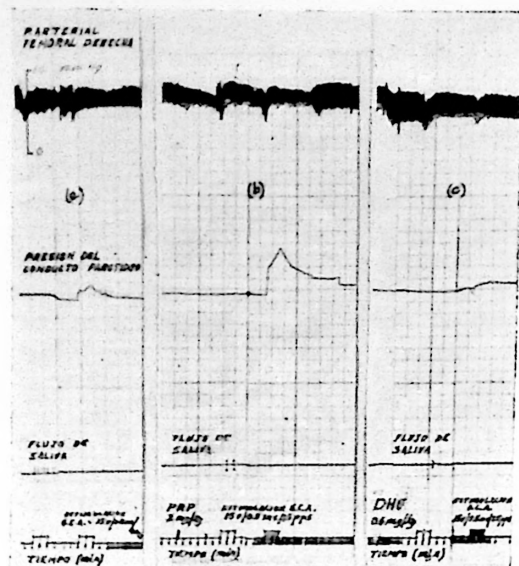


Fig. 2. Efecto de la estimulación simpática sobre el flujo de saliva y sobre la presión en el conducto con la glándula en reposo. a) Estimulación control. b) Estimulación tras la administración de un β -bloqueante (propranolol). c) Estimulación tras la administración de un α -bloqueante (dihidroergotamina).

saliva observada se debe, al parecer, a la actuación conjunta y simultánea del simpático sobre las células acinares y mioepiteliales.

Una vez establecida y caracterizada la respuesta de la parótida a la estimulación simpática, se ha tratado de aclarar si se trata de un efecto α o β adrenérgico, utilizando bloqueantes y estimulantes específicos de ambos tipos de receptores. El agente bloqueante α -adrenérgico dihidroergotamina (0,6 mg/kg) disminuyó sensiblemente el efecto de la estimulación simpática (fig. 3), aunque no en todos los casos. En lo que se refiere a otros agentes bloqueantes α -adrenérgicos, fentolamina (2 mg/kg) y fenoxibenzamina (5 mg/kg), su administración abolió la respuesta a la estimulación simpática (figs. 1 y 3). Por otra parte, el bloqueo de receptores α -adrenérgicos ocasiona un aumento en

el período de latencia caso de existir respuesta y, además, desaparece casi por completo la elevación de la presión intraconductal (fig. 2), todo lo cual demuestra que son dichos receptores alfa los implicados en la contracción de las células mioepiteliales, como han indicado diversos investigadores (6, 16, 17) en otras especies.

El bloqueante β -adrenérgico propranolol (3 mg/kg) disminuye ligeramente la acción del simpático sobre la secreción parotídea en estas condiciones (fig. 4). Por otra parte, cabe resaltar que, a igualdad de flujo, la actividad amilásica de la saliva segregada es menor en este caso (14,19 U/ml), que en los animales no tratados con el agente bloqueante.

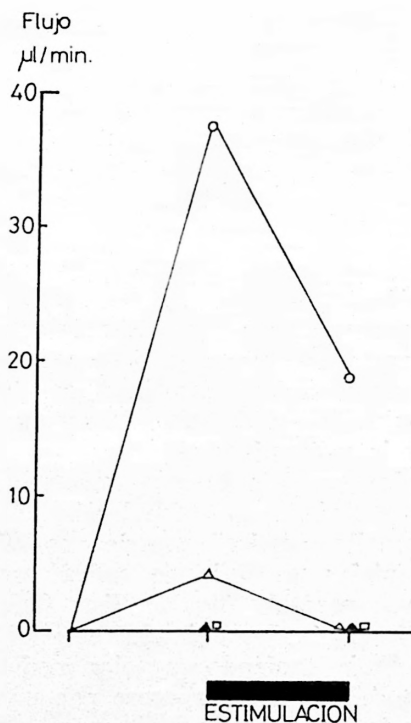


Fig. 3. Efecto de la estimulación simpática sobre la glándula en reposo, tras la administración de distintos bloqueantes α -adrenérgicos.

(O) Control (n = 13); (Δ) dihidroergotamina (n = 3); (▲) fentolamina (n = 3); (□) fenoxibenzamina (n = 3).

Los resultados comentados hasta el momento indican, sin entrar en discusión sobre la diferente eficacia de los bloqueantes alfa utilizados, que el efecto secretor de fluido sería predominantemente α -adrenérgico, mientras que en la secreción de enzimas podrían jugar un papel de mayor importancia los receptores β -adrenérgicos, todo lo cual está de acuerdo con lo observado por otros autores (10, 12, 18). Sin embargo, mediante administración simultánea de ambos tipos de bloqueantes no se ha conseguido anular el efecto de la estimulación simpática sobre la secreción de saliva (fig. 4).

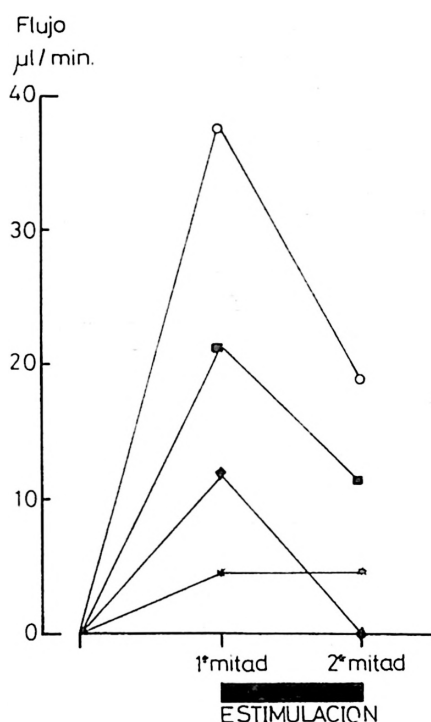


Fig. 4. Efecto de la estimulación simpática sobre la glándula en reposo, tras la administración de β -bloqueante y de α - y β -bloqueantes.

(○) Control (n = 13); (■) propranolol (n = 4);
 (*) dihidroergotamina + propranolol (n = 3);
 (◆) fentolamina + propranolol (n = 2).

Los resultados por administración de agentes agonistas adrenérgicos son menos concluyentes que los obtenidos por la estimulación del ganglio cervical superior, y son evidentemente menos fisiológicos, por lo que se les ha dedicado menor atención. El estimulante β -adrenérgico isoproterenol en inyección simple (20-60 $\mu\text{g/kg}$) sólo en uno de los seis casos en que se probó consiguió iniciar un flujo de saliva, y esto con un largo período de latencia; ello puede explicarse en parte por la elevada viscosidad de la saliva, debido al incremento de los componentes orgánicos, interpretación que ha sido sugerida por OHLIN (12) en condiciones similares a las empleadas por nosotros. La administración de este β -agonista en infusión endovenosa inicia, en la mayor parte de los casos, un flujo de saliva, habiendo un largo período de latencia y disminuyendo el flujo a lo largo del tiempo, lo que podría explicarse de nuevo por la gran viscosidad de la saliva segregada (12). La noradrenalina en inyección simple (20-40 $\mu\text{g/kg}$) y en infusión endovenosa (1,6 $\mu\text{g/min/kg}$) no es capaz de producir secreción, pero creemos con EMMELIN (2, 3) que este hecho no prueba que la acción secretora no sea α -adrenérgica, sino que puede interpretarse en función de la intensa vasoconstricción provocada, que interferiría el proceso secretor. Finalmente, la adrenalina en infusión (3,2 $\mu\text{g/min/kg}$) mimetiza los resultados de la estimulación simpática, con las diferencias de que el período de latencia es mucho mayor (unos 3 minutos) y de que el efecto es más sostenido, pero menos intenso. En conjunto, los resultados del breve análisis realizado sobre las acciones de estimulantes adrenérgicos confirman lo anteriormente expuesto, en el sentido de que el efecto secretor de fluido es predominantemente α -adrenérgico, y de que la vasoconstricción puede enmascarar los efectos secretores.

Resumen

Se estudian las influencias simpáticas sobre la glándula parótida del conejo cuando ésta se encuentra previamente en reposo. Los experimentos se han llevado a cabo en conejos anestesiados y con el conducto de Stenon caulizado.

La estimulación directa del ganglio cervical superior es eficaz para producir un flujo de saliva variable. El contenido en amilasa de la saliva recogida es considerable, lo que habla a favor de una acción secretora del simpático sobre las células acinares.

La administración de agentes bloqueantes α -adrenérgicos (dihidroergotamina, fentolamina y fenoxibenzamina) reduce sensiblemente e incluso anula el efecto sobre el flujo de la estimulación simpática. La administración de un bloqueante β -adrenérgico (propranolol) sólo disminuye ligeramente la acción del simpático, sin embargo, la actividad amilásica disminuye de manera patente. Todo esto indica que el efecto secretor del fluido sería predominantemente α -adrenérgico, mientras que en la secreción de enzimas jugarían un papel primordial los β -receptores.

Bibliografía

1. EMMELIN, N.: *Acta Physiol. Scand.*, **34**, 11-21, 1955.
2. EMMELIN, N.: *Acta Physiol. Scand.*, **34**, 22-28, 1955.
3. EMMELIN, N.: *Acta Physiol. Scand.*, **34**, 29-37, 1955.
4. EMMELIN, N.: En «Handbook of Physiology». Section 6, Vol. II, American Physiological Society. Washington, 1967 p. 595.
5. EMMELIN, N. y ENGTROM, J.: *J. Physiol.*, **153**, 1-8, 1960.
6. EMMELIN, N. y GJORSTRUP, P.: En «Secretory Mechanisms of Exocrine Glands», Alfred Benzon, Symposium VII (Thorn, N. A. y Petersen, O. H., eds.), Munksgaard, Copenhagen, 1974, p. 487.
7. EMMELIN, N., HOLMBERG, J. y OHLIN, P.: *Brit. J. Pharmac. Chemother.*, **25**, 134-138, 1965.
8. KAY, R. N.: *J. Physiol.*, **150**, 515-537, 1960.
9. MARTÍNEZ DE VICTORIA, E., MORENO, M. y LÓPEZ, M. A.: I Congreso F.E.S.B.E. Madrid, octubre 1976.
10. NORDENFELT, I. y OHLIN, P.: *Acta Physiol. Scand.*, **41**, 12-17, 1957.
11. NORLTING, G. y BERNFIELD, P.: *Helv. Chim. Acta*, **31**, 286-290, 1948.
12. OHLIN, P.: *Acta Univ. Lund*, Sección II, **17**, 1-8, 1964.
13. OHLIN, P.: *Acta Univ. Lund*, Sección II, n.º 17, 1-8, 1964. Citado en: «Handbook of Physiology». Sección 6, Vol. II. American Physiological Society. Washington D.C., 1967. p. 603.
14. PATTERSON, J. y TITCHEN, D. A.: *J. Physiol.*, **252**, 580, 1975.
15. SCHNEYER, C. A. y HALL, H. D.: *Am. J. Physiol.*, **209**, 484-488, 1965.
16. THULIN, A.: *Acta Physiol. Scand.*, **96**, 506-511, 1976.
17. THULIN, A.: *Acta Physiol. Scand.*, **97**, 343-348, 1976.
18. YAMAMOTO, I., INOKI, R. y KOJIMA, S.: *European J. Pharmacol.*, **3**, 123-130, 1968.