

**“LA SECRECION BILIAR EN CONEJOS ANESTESIADOS:
PROBABLE IRRELEVANCIA DEL CONTROL NERVIOSO VAGAL”**

A. ESTELLER, M. A. LOPEZ y A. MURILLO

RESUMEN

Se han investigado algunos aspectos del control vagal de la secreción biliar en conejos anestesiados.

Ni el corte ni la estimulación de los nervios vagos en cuello o abdomen indujeron cambios significativos en el flujo de bilis ni en su composición en sales biliares y cloruros. La adrenalina redujo y el “Priscol” aumentó el flujo biliar. Los presentes resultados parecen indicar una falta de eficacia de los vagos para mantener un flujo basal de bilis o para incrementarlo en respuesta a estímulos específicos. Esta ineficacia fisiológica, si bien podría explicarse en parte por inhibición adrenérgica, puede deberse al elevado flujo basal de esta especie y a la escasa capacidad concentradora de su vesícula biliar.

SUMMARY

Some aspects of the vagal control of the biliary secretion in anaesthetized rabbits have been investigated.

Neither the cut nor the stimulation of the vagus nerves in the neck or abdomen induced significant changes either on bile flow or in its bile salts and chloride composition. Adrenaline reduced and “Priscol” increased the biliary flow. The present results seem to indicate a lack of efficacy of the vagus in order either to keep a basal bile flow or to increase it in response to specific stimuli. This physiological inefficacy, although could be explained by adrenergic inhibition, may be ought to the high basal flow of this species and the very low concentrating ability of its gallbladder.

RESUME

On a étudié quelques aspects du control vagal de la sécrétion biliaire chez le lapin anesthésié.

Ni la coupe ni la stimulation des nerfs vagues au cou ou abdomen ont produit changes significatives du flux de bile ni de son contenu à sels biliars et chlorures. L'adrénaline réduit et le "Prisco" augmente le flux biliaire. Les présents résultats semblent indiquer une absence d'efficacité des nerfs vagues pour entretenir un flux de repos de bile ou pour l'augmenter en réponse à des stimuli spécifiques. Cette inefficacité physiologique, que peut s'expliquer partiellement par inhibition adrénérique, peut aussi se devoir à la magnitude du flux de repos du lapin et à la pauvre capacité de concentration de sa vésicule biliaire.

Tanto la cuantía como la composición de la bilis que entra en duodeno son la resultante de una serie de procesos de transporte, secreción, filtración, reabsorción y contracción, que tienen lugar en el hígado, vesícula biliar, conductos extrahepáticos e intestino delgado. La intensidad relativa y absoluta de estos procesos está controlada por factores hormonales y nerviosos, que a su vez pueden activarse o desactivarse en respuesta a determinados estímulos, como la ingesta. La importancia relativa de los mecanismos hormonales y nerviosos varía ampliamente según la especie animal y el nivel del sistema hepato-biliar considerado.

En el perro, especie en la que estos mecanismos han sido más y mejor estudiados, el control nervioso es importante; así, la vagotomía reduce el flujo biliar hepático (1) y total (2), la concentración de ácido cólico en la bilis (3), e inhibe la respuesta biliar a la comida (2); por el contrario, la estimulación vagal provoca contracciones vesiculares (4), aumentos del flujo biliar hepático (5) y total (6). Además, la inervación esplácnica puede inhibir o atenuar los efectos vagales sobre el sistema biliar (7). Sin embargo, existen especies en las que los factores nerviosos parecen tener mucha menos importancia, como el gato (6, 8, 9, 10); cerdo (11); mono (12); hombre (3, 13). En la rata, el control nervioso es aparentemente nulo (14). Esta última especie carece de vesícula biliar, lo que está de acuerdo con la idea generalizada de que el control nervioso más intenso se realiza a nivel vesicular, aunque también pueden presentarse acciones hepáticas directas e indirectas.

Los aspectos nerviosos de la secreción biliar, están muy poco estudiados en el conejo (15). En esta especie, coexisten dos parámetros que "a priori" permiten sospechar un control nervioso muy escaso, o por lo menos con un significado fisiológico irrelevante. Estos parámetros son, un alto flujo de reposo, mayor que el de la rata (16), y la escasa capacidad concentradora de su vesícula biliar (17). El ob-

jeto del presente trabajo fue obtener resultados preliminares que confirmasen o contradijesen el supuesto escaso papel del control nervioso en la secreción biliar en esta especie.

MATERIAL Y METODOS

Los experimentos s que pesaron de 1,3 a 2,5 kg. A los animales se les retiró la comida, pero no el agua, 24 horas antes de la intervención. Los animales se anestesiaron con solución de Uretano al 20 por ciento (1,0 g/kg peso corporal í-v). A través de una laparotomía media se ligó el píloro, respetando los vasos epigastroduodenales. se canuló, con tubo de polietileno, cerca de su entrada en la pared duodenal. El cístico permaneció libre. La vena femoral izquierda se cateterizó midió con un contador de gotas fotoeléctrico conectado a un polígrafo de seis canales (Physiograph E & M Instrument Co); las contracciones de la vesícula se registraron similarmente con un miógrafo isotónico (E & M Instrument Co), ligado al apex de la vesícula; la presión arterial se registró con un transductor Statham P23Db conectado a un catéter en la arteria carótida derecha. Los nervios vagos se expusieron en cuello o abdomen, tras su sección, el cabo periférico se estimuló con unos electrodos bipolares de platino conectados a un estimulador del polígrafo, que nos permitía aplicar ondas cuadradas de frecuencia, potencia y duración controladas (25 pps/15V/0,5 mseg).

Los productos inyectados fueron adrenalina hidrocloreto (Llorente) y benzilimidazolina ("Priscol" Ciba), disueltas en solución salina (0,9 por ciento peso/volumen ClNa). Las dosis de las drogas inyectadas como sales, se refieren a la sal y no a la base libre.

Las muestras de bilis recolectadas se almacenaron inmediatamente a -20°C . Las sales biliares se analizaron por un método colorimétrico (18) y los cloruros se cuantificaron por un método potenciométrico.

Los valores medios se expresaron con el error standard de la media (SEM). Para fijar el nivel de significación de las diferencias entre los distintos grupos de valores, se aplicó el test de la "t" de Student.

RESULTADOS

El corte de los nervios vagos en el cuello o abdomen, no alteró significativamente el flujo de bilis (Tabla I).

Al estimular los vagos en el cuello, no hubo cambios significativos en el flujo de bilis (Tabla I); el modelo más común de respuesta obtenida con esta técnica, fue el que muestra la Fig. 1, con un aumento inicial del flujo, una ulterior disminución y una recuperación final; la presión arterial que descendió el principio, se mantuvo baja durante la estimulación y cursó con una clara bradi-

TABLA I.—Cambios de flujo, concentración en sales biliares y cloruros (Valores medios \pm S.E.M.), antes y después del corte de los nervios vagos en cuello o abdomen y antes, durante y después de su estimulación.

		t. min.	Flujo μ l/min	A. cólico mEq/l	Cloruros mEq/l
CORTE VAGOS Cuello n = 5	Antes	10	118 \pm 12	11.6 \pm 2.0	99 \pm 7.9
	Después	10	115 \pm 8	11.1 \pm 1.8	99 \pm 6.0
CORTE VAGOS Abdomen n = 7	Antes	10	129 \pm 17	11.0 \pm 1.3	97 \pm 4.1
	Después	10	124 \pm 12	10.8 \pm 1.5	99 \pm 6.7
ESTIMULACION VAGOS Cuello n = 10	Antes	10	104 \pm 13	11.7 \pm 0.9	94 \pm 3.7
	Durante	10	100 \pm 13	11.8 \pm 0.8	95 \pm 4.4
	Después	10	100 \pm 11	11.3 \pm 1.7	96 \pm 5.1
ESTIMULACION VAGOS Abdomen n = 13	Antes	10	127 \pm 11	10.5 \pm 1.5	98 \pm 1.5
	Durante	10	139 \pm 19	10.9 \pm 3.2	96 \pm 2.7
	Después	10	131 \pm 19	11.2 \pm 3.5	97 \pm 3.1

cardia y un aumento reflejo de la presión diferencial. Los cambios parciales en el flujo, tan solo dieron un aumento global de la cantidad de bilis segregada en cuatro de las diez estimulaciones realizadas y de esos cuatro tan solo dos fueron superiores

to. Cuando la estimulación se realizó en el abdomen, tampoco se observaron cambios significativos de flujo (Tabla I); el modelo de respuesta varió notablemente (Fig. 2), pues el aumento de flujo se presentó después de un período inicial hipo

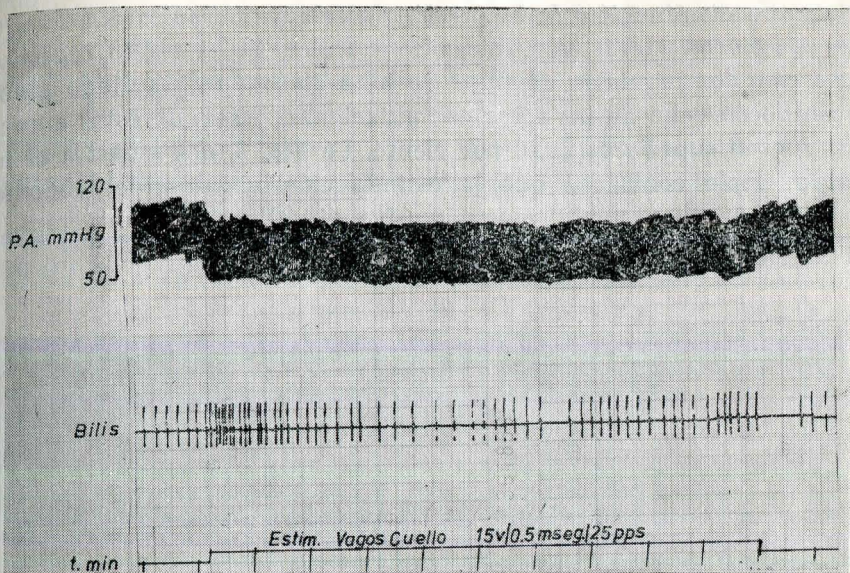


Fig. 1.—Efecto de la estimulación de los vagos en el cuello sobre el flujo de bilis.

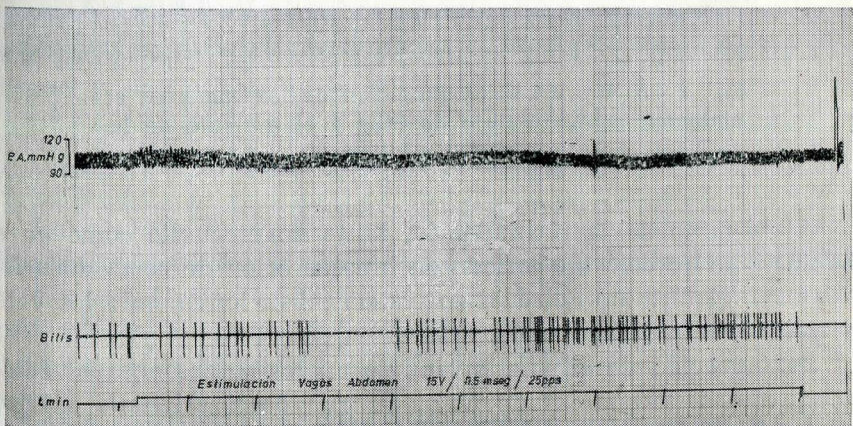


Fig. 2.—Efecto de la estimulación de los vagos en el abdomen sobre el flujo de bilis

No hubo disminución de la presión arterial, ni bradicardia, aunque se apreciaron claras y rítmicas contracciones del tracto digestivo. Los cambios parciales de flujo de bilis dieron un resultado global positivo en ocho de las trece estimulaciones, y seis de estos aumentos fueron superiores al 10 por ciento. La Fig. 3, nos muestra el notable efecto contráctil que la estimulación vagal en el abdomen produjo en la vesícula, efecto que se visualiza en el miograma y que fue no sólo fásico sino tónico.

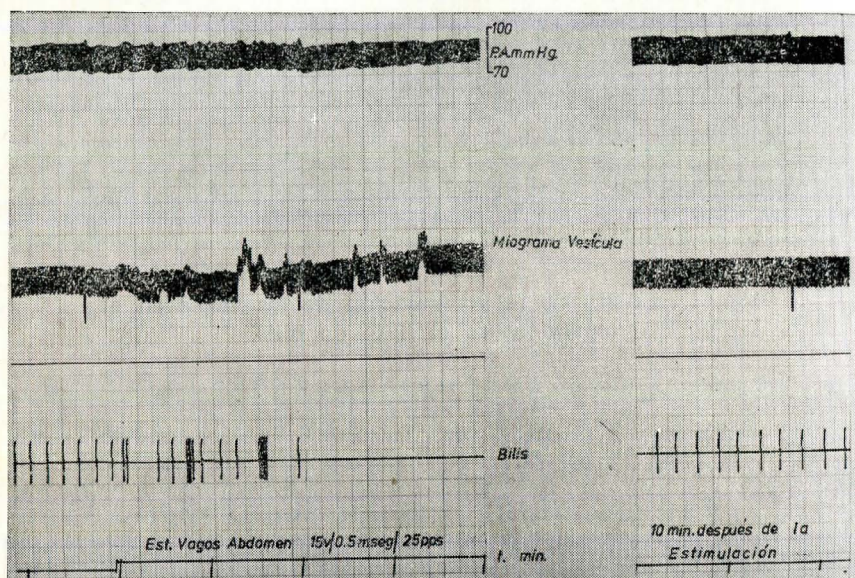


Fig. 3.—Efecto de la estimulación de los vagos en el abdomen sobre el flujo de bilis y el músculo de la vesícula biliar.

Al término de la estimulación, tanto en el cuello como en el abdomen, se apreció un período de hiposecreción de corta duración (1-2 min), al término del cual se realcanzaban lentamente los valores

La inyección de adrenalina indujo en los cuatro ensayos realizados, caídas dramáticas de flujo, aunque ocasionalmente se presentó un cortísimo período de hipersecreción, con aumentos muy marcados de la presión arterial, siendo este segundo efecto más pasajero que el primero y ambos de corta duración (Tabla II). No pa-

rece existir relación entre dosis y respuesta, aunque la mayor dosis probada (0,04 mg/kg), mantuvo durante más tiempo el efecto depresor sobre el flujo (Tabla II).

TABLA II.—Efecto de la inyección intravenosa de Adrenalina y Priscol, sobre el flujo de bilis.

INYECCION (i-v)	ANTES		DESPUES
	min. 3 a 0	min. 0 a 3	min. 3 a 6
	$\mu\text{l}/\text{min.}$	$\mu\text{l}/\text{min.}$	$\mu\text{l}/\text{min.}$
ADRENALINA (mg/kg)			
0.02	98	42	98
0.02	140	72	189
0.04	203	137	161
0.04	155	79	105
PRISCOL (mg/kg)			
1.0	120	153	113
1.0	96	113	113
2.0	184	193	173
2.0	88	73	67

El priscol, agente bloqueante α -adrenérgico, aumentó ligeramente el flujo de bilis, si bien de una forma pasajera (Tabla II).

Ni el corte ni la estimulación de los vagos en el cuello o abdomen, promovieron cambios significativos en la composición en sales biliares y en cloruros de la bilis (Tabla I).

DISCUSION DE RESULTADOS

La ausencia de cambios en el flujo o en la composición de la bilis, tras vagotomía, parece descartar un importante papel mediato de los nervios vagos en el control tónico de la secreción biliar de reposo, aunque no se puedan descartar los posibles efectos remotos derivados de la menor capacidad para el reciclaje de las sales biliares.

Los resultados obtenidos con la estimulación vagal, tanto en cuello como en abdomen, son concordantes. En el primer caso podría objetarse que la estimulación de los vagos cervicales induce severos

cambios circulatorios (Fig. 1), que podrían enmascarar el efecto vagal sobre la secreción de bilis. Con la segunda técnica, desaparece esta objeción (Fig. 2), aunque en su lugar se pudiese achacar la falta de efecto al período de actividad adrenérgica exacerbada consecuente al manejo del paquete visceral preparatorio a la instalación de los electrodos, que podría inhibir la acción vagal (6). La interferencia de la inervación esplácnica podría ser según nuestros resultados, incluso más general, ya que la adrenalina reduce el flujo biliar (Tabla III), independientemente de la actividad vagal, y la administración de prisco favorece la secreción de bilis (Tabla III), lo que si pudiéramos ignorar los posibles cambios vasculares indicaría una inhibición adrenérgica tónica de los espláncnicos sobre el sistema hepato-biliar. Por todo lo demás, la estimulación de los vagos abdominales es correcta desde el punto de vista de nuestros controles: aumenta las contracciones y el peristaltismo del intestino delgado y grueso, así como la secreción de jugo pancreático. Además produce un claro aumento del tono y la motilidad de la vesícula (Fig. 3).

Se ha sugerido (20), que el vago aumenta el flujo de bilis porque estimula la liberación de gastrina en el antro pilórico. Si esta hipótesis es correcta, no es de extrañar que el vago no tenga efecto colerético claro en el conejo, pues la gastrina parece ser ineficaz, a dosis fisiológicas capaces de estimular la secreción de jugo pancreático (21), para promover un flujo mayor de bilis (16). Sin embargo, creemos que esto es solo una explicación parcial y que la causa de la falta de efecto final del vago, reside en que su débil acción la realiza a nivel vesicular y queda enmascarada, desde el punto de vista de flujo, por el alto valor de reposo de éste, y desde el punto de vista de concentración en sales biliares, por la escasa capacidad concentradora de la vesícula de esta especie (17).

A la luz de estos resultados toma cuerpo la hipótesis inicial, de un escaso papel fisiológico de la inervación vagal en la secreción biliar y se reafirma de una forma indirecta, la idea de que el verdadero papel vagal sobre la vesícula sea, como se ha postulado (8, 10), elevar el tono muscular, favoreciendo colecistocinético de factores hormonales.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—COWIE, A. y CLARK, C.: *Br. J. Surg.* 56, 867 (1971).
- 2.—FLETCHER, D. y CLARK, C. G.: *Br. J. Surg.* 58, 103-105 (1969).

- 3.—BALDWIN, J., HEER, F. W., ALBO, R., PELOSO, O., RUBY, L. y SILEN, W.: *Am. J. Surg.* 111, 66-69 (1966).
- 4.—WATTS, J. y DUNPHY, J. E.: *Surg. Gynec. Obst.* 122, 1207-1218 (1966).
- 5.—MALLET-GUY, P., EICHOLZ, L. y LATREILLE, R.: *Lyon Chir.* 47, 75-88 (1952).
- 6.—TANTURI, C. A. y IVY, A. C.: *Am. J. Physiol.* 121, 270-283 (1938).
- 7.—TANTURI, C. A. y IVY, A. C.: *Am. J. Physiol.* 121, 61-74 (1938)
- 8.—JOHNSON, F. E. y BOYDEN, E. A.: *Surg. Gynec. Obst.* 76, 395-410 (1943).
- 9.—PALLIN, B. y SKOGLUND, S.: *Acta Physiol. Scand.* 51, 187-192 (1961).
- 10.—PALLIN, B. y SKOGLUND, S.: *Acta Physiol. Scand.* 60, 358-362 (1964).
- 11.—LOEWENECK, H., BRUCKNER, W. y RUX, I.: *Chirurg.* 44, 126-128 (1973).
- 12.—ESTELLER, A., LISBONA, F., MARTINEZ DE VILTORIA, E. y MURILLO, A.: *Rev. Esp. Fisiol.* (En prensa).
- 13.—RUDICK, J. y HUTCHISON, J. S. F.: *Lancet*, 7, 579 (1964).
- 14.—DEBRAY, C., DE LA TOUR, J., ROZE, C., SOUCARD, M. y VAILLE, C.H *Digestion*, 10, 413-422 (1974).
- 15.—FAGERBERG, S., GREVSTEN, S., JOHANSSON, H. y KRAUSE, U.: *Gut.* 11, 789-793 (1970).
- 16.—ESTELLER, A.: "La secreción biliar en el conejo". Tesis Doctoral 74, Secretariado de Publicaciones de la Universidad de Granada, 1975.
- 17.—ESTELLER, A., DE LA HIGUERA, M., LOPEZ, M. A., ZAMORA, S. y MURILLO, A.: *Rev. Esp. Fisiol.* 31, 9-94 (1975).
- 18.—LEVIN, S. J., JOHNSTON, C. G. y BOYLE, A. J.: *Anal. Chem.* 33, 1407-1411 (1961).
- 19.—GLANVILLE, J. N. y DUTHIE, A. L.: *Clin. Radiol.* 15, 350-354 (1964).
- 20.—JONES, R. S. y BROOKS, F. P.: *Physiologist*, 8, 202 (1965).
- 21.—LOPEZ, M. A.: "La secreción pancreática en el conejo". Tesis Doctoral. Universidad de Granada (1972).