

UNIVERSIDAD DE GRANADA

DEPARTAMENTO INTERFACULTATIVO
DE FISIOLOGIA ANIMAL

CONTROL SIMPATICO
DEL FLUJO DE SALIVA
EN LA GLANDULA MANDIBULAR
DEL CONEJO ANESTESIADO

Miguel Moreno Prieto



Biblioteca Universitaria de Granada



01115787



UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE CIENCIAS

DON ENRIQUE HITA VILLAVERDE; PROFESOR AGREGADO INTERINO Y SECRETARIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA.-

Núm 96

C E R T I F I C O: Que la presente Tesis Doctoral corresponde a la presentada en esta Facultad por D. Miguel Moreno Prieto que fue calificada con Sobresaliente "cum laude" el dia 24 de Enero de 1.981 por el Tribunal correspondiente y que fue aprobado en Junta de Facultad celebrada el dia 20 de Enero de 1.981, siendo el titulo de la Tesis: "Control simpatico del flujo de saliva en la glandula mandibular del conejo anestesiado".

Y para que conste expido la presente -
certificacion con el V^o.B^o. del Il^{mo}. Sr.
Decano en Granada a treinta de Marzo de mil
novecientos ochenta y uno.

V^o.B^o.
EL DECANO,



R.54.032

DEPARTAMENTO INTERFACULTATIVO DE FISILOGIA ANIMAL
DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA.

BIBLIOTECA UNIVERSITARIA
GRANADA
N.º Documento 614872808
N.º Copia i16085176

CONTROL SIMPATICO DEL FLUJO DE SALIVA
EN LA GLANDULA MANDIBULAR DEL CONEJO ANESTESIADO

BIBLIOTECA UNIVERSITARIA
GRANADA
B
140
209

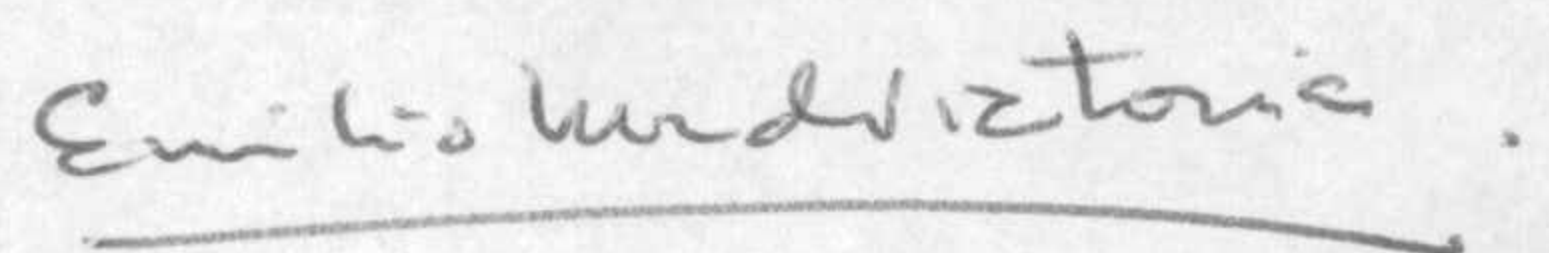
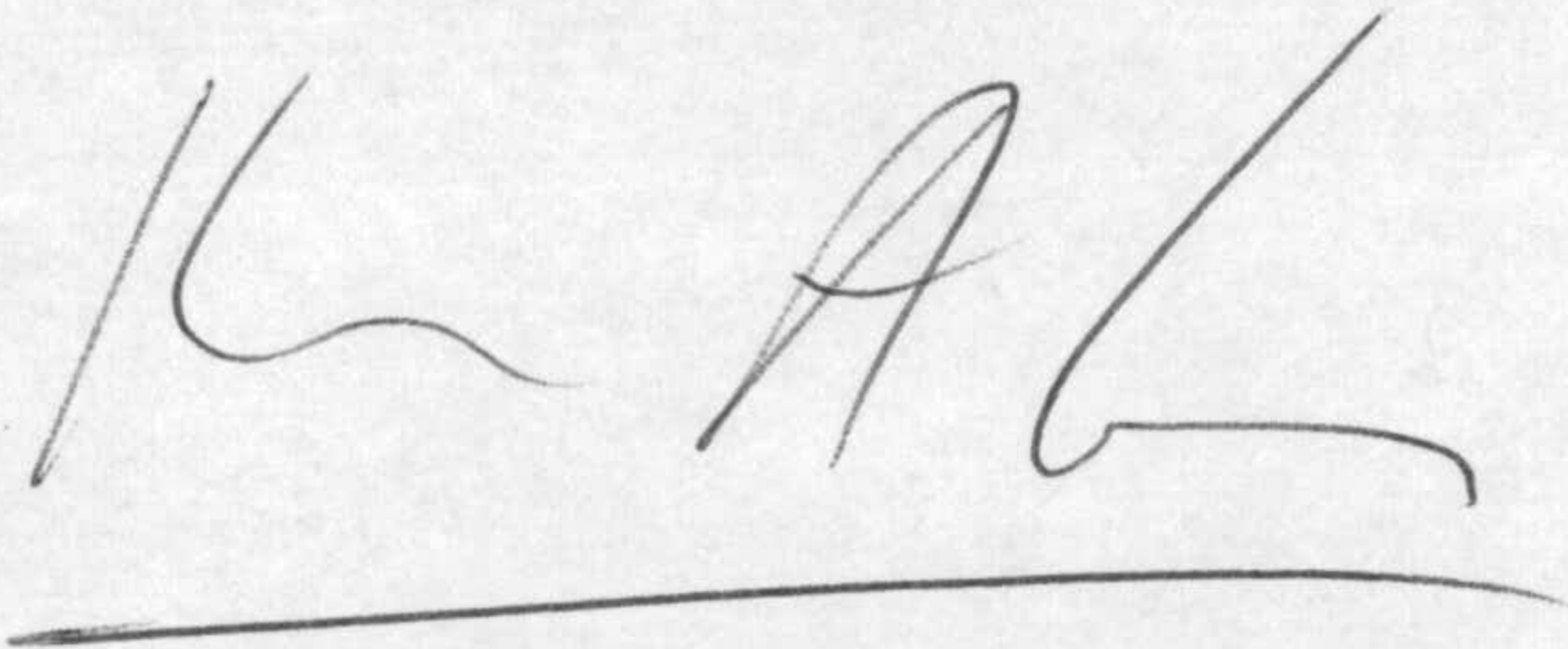
CONTROL SIMPATICO DEL FLUJO DE SALIVA
EN LA GLANDULA MANDIBULAR DEL CONEJO ANESTESIADO

Memoria presentada para aspirar
al grado de Doctor en Ciencias
(Sección Biológicas) por Miguel
Moreno Prieto.

Esta tesis se ha realizado bajo la dirección de:

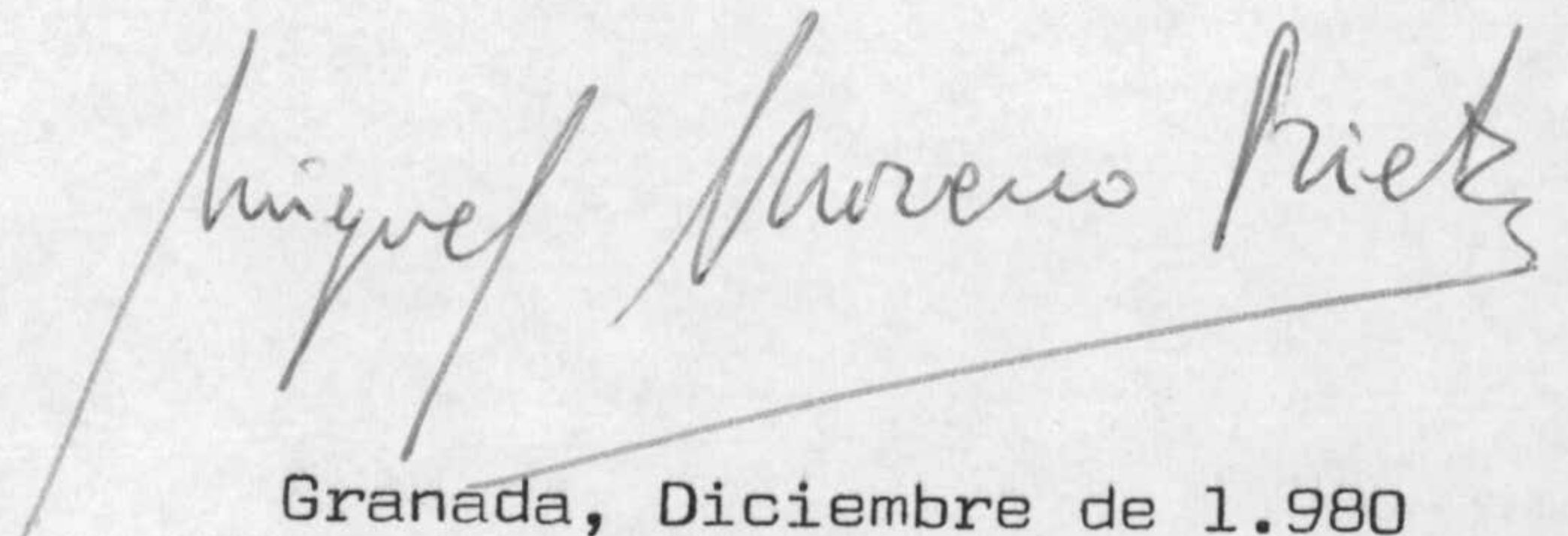
PROF.DR.D^a.MARIA A. LOPEZ RODRIGUEZ

PROF.DR.D. EMILIO MARTINEZ DE VICTORIA



MIGUEL MORENO PRIETO

Aspirante al grado de
Doctor en Ciencias.

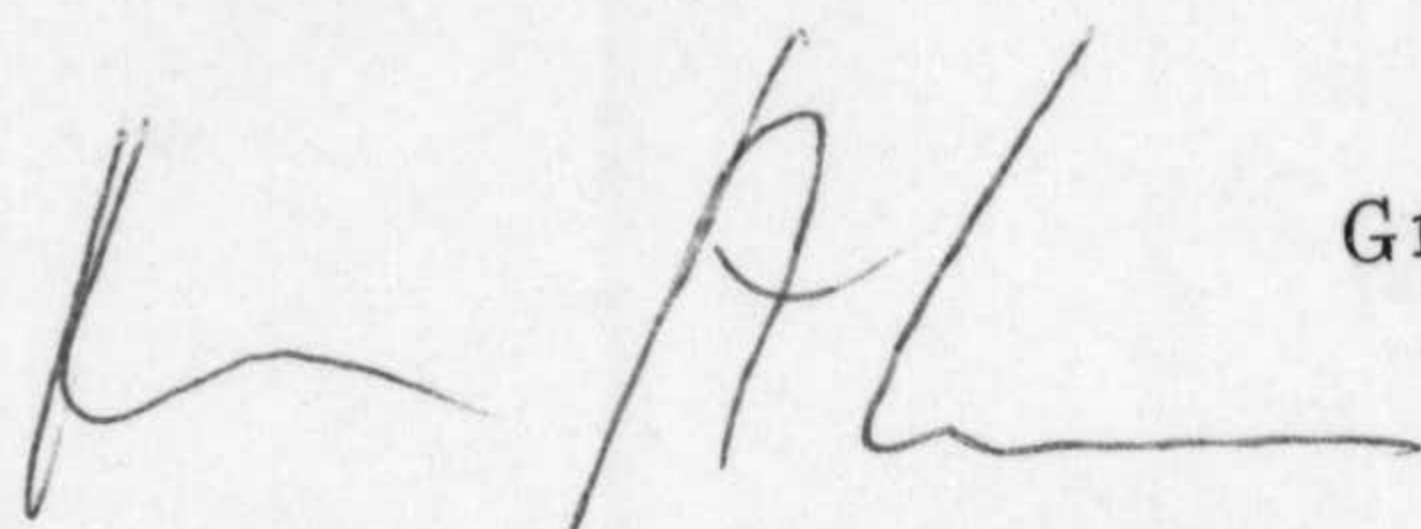


Granada, Diciembre de 1.980

Esta Tesis fué leída el día 24 de Enero de 1.981 ante el siguiente tribunal:

Presidente: Prof. Dr. D. Emilio Muñoz Fernandez
Vocales: Prof. Dr. D. Fermin Sanchez de Medina Contreras
Prof. Dr. D. José Mataix Verdú
Prof. Dr. D^a María A. López Rodriguez
Secretario: Prof. Dr. D^a Nieves Cenarruzabeitia Sagarminaga

Obtuvo la calificación de " Sobresaliente cum laude "



Granada 28 de Marzo de 1.981

Emilio Martínez de Victoria.

Fdo. María A. López

Fdo. Emilio Martínez de Victoria.

Quiero expresar mi agradecimiento a todos aquellos que con su ayuda y su confianza han hecho posible este trabajo.

Quiero expresar mi agradecimiento a todos aquellos que con su ayuda y su confianza han hecho posible este trabajo.

A MARGA

porque sin ella todo es
desconocido y oculto.

S U M A R I O

	Página
1.-OBJETO.....	1
2.-INFORMACION BIBLIOGRAFICA.....	4
2.1.-Introducción	6
2.2.-Secreción espontanea.....	7
2.3.-Influencias parasimpáticas.....	9
2.4.-Influencias simpáticas.....	20
2.5.-Efectos vasculares.....	28
2.6.-Interacción simpático-parasimpático.....	34
3.-METODO.....	40
3.1.-Diseño experimental.....	41
3.2.-Animales.....	41
3.3.-Preparación quirúrgica.....	42
3.4.-Sistemas de registro, estimulación e infusión.....	43
3.5.-Productos farmacológicos utilizados.....	44
3.6.-Tratamiento estadístico.....	44
4.-RESULTADOS.....	45
5.-DISCUSION DE RESULTADOS.....	80
5.1.-Sobre la secreción en condiciones basales y - la respuesta a la pilocarpina.....	81
5.2.-Sobre la influencia de la estimulación simpá- tica en la glándula en reposo.....	83
5.3.-Sobre la influencia de la estimulación simpá- tica en la glándula segregando a flujo bajo - de origen parasimpático.....	89
5.4.-Sobre la influencia de la estimulación simpá- tica en la glándula segregando a flujo alto - de origen parasimpático.....	91

	Página
5.5.-Sobre el efecto " per se " de los agentes alfa y beta-bloqueantes en la secreción de saliva.....	93
5.6.-Sobre las influencias simpáticas en los dos ti-- pos de glándulas salivares del conejo.....	95
6.-CONCLUSIONES.....	98
7.-BIBLIOGRAFIA.....	101



1.-OBJETO

Desde los primeros tiempos del estudio de las secreciones salivares se han asignado dos misiones fundamentales a estas glándulas: la de lubricación, que evidentemente reviste una gran importancia, no sólo para la deglución del alimento, sino también para la protección de -- dientes y mucosa bucal, así como para la fonación y el sentido del gusto; y una segunda función, que les confiere carácter digestivo, como sería la secreción de enzimas preferentemente amilolíticos.

Recientemente ha surgido otra nueva función consistente en la producción de hormonas o compuestos fisiológicamente activos. En este orden de cosas baste recordar la presencia del factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento epidérmico, factores que controlan la producción de linfocitos por el timo, factores mesodérmicos de crecimiento etc. que hablan en el sentido de una importancia mayor que la puramente digestiva para estas glándulas exocrinas.

No hay que olvidar tampoco su trascendencia en la termorregulación en animales en que la contribución de las glándulas sudoríparas es escasa y la misión defensiva y de ataque en aquellas especies en que se transforman en glándulas venenosas.

Si ya las funciones de la secreción salival presentan ciertos puntos oscuros, el problema se complica más aún en lo tocante a su regulación, tanto en lo referente al flujo como a la composición de la propia secreción. Hoy en día se admite que el control de la actividad de las glándulas salivares se realiza exclusivamente por vía nerviosa, estando bastante claramente establecida la intervención del sistema nervioso vegetativo parasimpático. Por el contrario hay una gran polémica, entre los distintos autores, acerca de la actuación de la división simpática, ya que su función, al menos en relación con la digestión, es difícil de establecer, e incluso se empieza a dudar que la posea, aunque su misión podría ser de carácter permisivo para la acción reguladora del parasim-

pático. En este sentido las últimas tendencias apuntan hacia un efecto regulador por parte del simpático, de la secreción de distintos tipos de péptidos, en su mayor parte de carácter homeostático. En cualquier caso no hay una definición tajante sobre el papel que pueda jugar el sistema nervioso vegetativo simpático en las glándulas salivares.

En nuestro Departamento, hace seis años se comenzó el estudio de la secreción salival. Como resultado han surgido una tesina de licenciatura, una tesis y una serie de publicaciones sobre la glándula parótida del conejo, a las que se suma, ahora, esta Memoria realizada sobre la glándula mandibular de la misma especie.

En el presente trabajo se ha emprendido el estudio de la regulación, de flujo de saliva, en la glándula mandibular del conejo, estableciéndose tres bloques experimentales netamente diferenciados: situación de reposo, flujo bajo de origen parasimpático y flujo alto de origen -- igualmente parasimpático.

Este diseño ha sido propuesto con objeto de sistematizar el estudio del control simpático de una determinada glándula salivar, cosa que hasta el momento no aparece en la bibliografía consultada, y también para establecer comparaciones con los resultados previos de nuestro Departamento obtenidos en la glándula parótida de la misma especie. Por esta última razón las condiciones de estimulación empleadas y las dosis de agentes bloqueantes usadas, se han mantenido iguales que en ensayos anteriores, aún a sabiendas de que ambos parámetros son elevados.

En conjunto nuestro trabajo indica, abundando en la información bibliográfica, que existe una gran variabilidad no sólo interespecífica, que se podría esperar, sino también intraespecífica entre las distintas glándulas, como se verá a lo largo de esta Memoria.

2.- INFORMACION BIBLIOGRAFICA

Con objeto de hacer una revisión bibliográfica exhaustiva y comprensible con un mínimo esfuerzo, hemos decidido agrupar la información en distintos apartados según el siguiente criterio: un primer apartado de secreción espontánea, presente en esta glándula, que forma una isla dentro del contexto general, siendo un punto de aproximación y una forma de centrar el problema.

Dado que el control de las glándulas salivares es preferentemente de tipo nervioso, a continuación presentamos dos apartados, uno de influencia parasimpática y otro de influencia simpática, que tratan de aclarar el efecto separado de ambas divisiones autónomas sobre elementos secretores y células mioepiteliales. Los efectos vasculares de la inervación vegetativa hemos preferido tratarlos conjuntamente, en el apartado cuarto, ya que las actuaciones simpáticas y parasimpáticas son antagónicas sobre los vasos y nos ha parecido más clarificadora su comparación en un solo bloque.

La situación bibliográfica concluye con una revisión de las interacciones entre los efectos de la estimulación conjunta del simpático y el parasimpático, que nos parece un colofón lógico según la secuencia de las subdivisiones anteriores.

2.1.- INTRODUCCION

Aunque en la mayoría de los mamíferos existen tres pares de --- glándulas salivares principales, es un hecho conocido que en el co--- nejo (*Oryctolagus cuniculus*) la glándula sublingual está ausente y, -- por tanto, solo permanecen dos tipos de glándulas fundamentales: la-- parótida y la submaxilar, que, de acuerdo con las últimas tendencias de nomenclatura, designaremos como mandibular.

Esta última glándula, objeto de nuestro estudio, es del tipo -- heterocrino (con dos o más clases de células diferentes en los acinis) presentando acinis seromucosos. El aparato secretor glándular está -- formado por las células acinares productoras de una saliva primaria - que más tarde se modificará a su paso por el sistema de conductos. Este sistema es convergente desde los múltiples conductos intercalares hasta el conducto excretor principal, que es único, pasando por los - conductos estriados y granulares. El sistema se completa anatómica--- mente por la presencia, alrededor de acinis y conductos, de elementos contráctiles y de sostén, que son las llamadas células mioepiteliales

El conjunto glandular está ricamente innervado por ambas divisio nes del S.N.V., y recibe aporte sanguíneo a través de la arteria ca-- rótida externa, por medio de la rama maxilar externa de la misma. Una vez dentro de la glándula, los vasos siguen las divisiones del árbol de conductos, y cada lóbulo glándular está vascularizado independien temente. La sangre venosa abandona la glándula por la vena maxilar, -- que es una rama de la yugular externa. El movimiento de la sangre -- en el interior de la glándula se realiza en contracorriente con res- pecto al de saliva.

En cuanto a la innervación, las fibras simpáticas parten de los dos primeros segmentos de la médula torácica, y ascienden por el tron

co simpático, dorsalmente a la carótida común, para hacer sinapsis en el G.C.A., de donde parten las fibras postganglionares, que penetran en la glándula a lo largo de las paredes de las arterias. Las fibras preganglionares parasimpáticas proceden del nervio facial, siguen por la cuerda del tímpano, que se anastomosa anatómicamente con la cuerda lingual, llegando al conducto glandular principal y penetrando en la glándula paralelamente al recorrido de este conducto, y adosado a él por medio de tejido conectivo. A lo largo del conducto, y en el interior de la glándula, sinaptan en una serie de células ganglionares, sin que aparezca un ganglio parasimpático verdadero y único. A partir de estas células salen las fibras postganglionares que inervan las -- distintas estructuras.

2.2.- SECRECIÓN ESPONTÁNEA

Babkin en 1.950 (2) fué el primero que usó el término "secre -- ción espontánea" para definir una actividad secretora continua y aparentemente independiente de estímulos nerviosos y hormonales.

La existencia de una secreción continua en algunas glándulas salivares se conoce desde finales del siglo pasado, primero en parótida de buey (117) y posteriormente en parótida de oveja, donde Eckhard en 1.867 (35) encontró una secreción constante, incluso cuando se cortaban todos los nervios en las proximidades de la glándula.

En la actualidad, cuando se han estudiado un gran número de glándulas, se sabe que la secreción espontánea se puede presentar en cualquiera de las glándulas mayores, e incluso en las menores, dependiendo de la especie, sin que se haya podido describir ninguna caracteristica histológica especial de las glándulas que poseen este tipo de -- secreción.

Emmelin (38) informa que en la glándula sublingual del gato --- existe secreción espontánea, que permanece incluso cuando la glándula aislada es mantenida en un baño de órganos. El autor sugiere que la secreción es dependiente de procesos metabólicos, ya que cesa al añadir un veneno metabólico al baño. También las sublinguales de perro y rata presentan esta secreción (129).

La primera referencia a una secreción continua en la glándula mandibular del conejo fué hecha en 1.957 por Nordenfelt y Ohlin (124) Esta secreción presentaba un flujo medio de $0.28 \mu\text{l}/\text{min.}$, y no era abolida por sección de la cuerda lingual, o extirpación del ganglio cervical anterior; tampoco se veía afectada por dihidroergotamina ni atropina.

Posteriormente Smaje (157) (158) confirma que esta pequeña secreción es realmente espontánea, y que no se debe a ultrafiltración, sino que es, al igual que en la sublingual del gato, una secreción activa, que permanece, aunque con menor cuantía, en glándula aislada y perfundida con sangre de un conejo donante, con lo que solo podría existir una posible influencia de secretagogos circulantes.

La saliva espontánea de la mandibular del conejo es hipertónica con respecto al plasma, presentando una concentración de potasio y sodio de 148 y 39.5 mM respectivamente, para un nivel de flujo de $1 \mu\text{l}/\text{min. g. de glándula.}$ (158).

Es claro que la composición final de la saliva espontánea, es el resultado de cambios a nivel de conductos de sodio por potasio, posiblemente con secreción directa de este último, como ocurre en la glándula mandibular de la rata (184) (187). La absorción de sodio por los conductos de la glándula mandibular del conejo puede verse alterada por la presencia de ciertas sustancias en la saliva, una de las cuales, puede ser la kalikreina (158).

Es significativo el hecho de que esta glándula del conejo contenga kalikreina mientras que glándulas que producen saliva isotónica como parótida de oveja o sublingual del gato no la contengan (60)--- (176). Igualmente se ha sugerido el papel de la kalikreina en el ---- transporte de sodio a nivel ductal para la glándula mandibular del gato (83).

Aunque no está comprobado parece bastante consistente el papel de esta sustancia en relación con el sodio, ya que hay pruebas de que en las células de los conductos de las glándulas salivares se localizan numerosas macromoléculas o enzimas biológicamente activas. Concretamente la kalikreina se encuentra en la región luminal del conducto estriado y de los conductos intercalares en mandibular del gato, disminuyendo su concentración en los conductos de mayor tamaño (103).

La función de la secreción espontánea de algunas glándulas salivares podría ser mantener constantemente húmeda la mucosa bucal y faringea en situaciones especiales, como el sueño por ejemplo.

En rumiantes parece tener más importancia, ya que la secreción continua de la saliva parotidea fuertemente alcalina es fundamental para el mantenimiento óptimo de la composición del contenido ruminal (16).

2.3.- INFLUENCIAS PARASIMPATICAS

Dada la rapidez de paso del alimento por la boca, es evidente que las glándulas salivares tienen que estar controladas por un mecanismo tan efectivo, que rápidamente pueda aumentar su secreción a los niveles requeridos. Este mecanismo no puede ser otro que el nervioso.

Esta generalmente admitido que la actividad secretora de las -- glándulas salivares está preferentemente controlada por la división

parasimpática del S.N.V., sin que esto signifique que el efecto secretor simpático no se halle presente en algunas glándulas como mandibular del gato (39) y la rata (128), (146) y parótida del conejo (124) y rata (136), (146), aunque siempre en menor cuantía que el parasimpático.

Según Emmelin (39) el estímulo secretor más idóneo para obtener el mayor flujo salivar es el aplicado directamente a las fibras parasimpáticas que inervan la glándula. De hecho, y según Lundberg (100), un simple pulso aplicado a la cuerda del tímpano en el gato, es capaz de afectar a las células secretoras. Este hecho concreto podría estar relacionado con la localización intracápsular de axones parasimpáticos en las distintas glándulas, posibilidad apuntada por Schneyer y Emmelin (145).

De acuerdo con la información de Garret (64) la glándula mandibular del conejo no debe responder a un simple pulso, ya que los acinis presentan pocas fibras parasimpáticas y su unión no es de tipo hipolemial, a diferencia de la parótida de la misma especie.

El patrón de actuación del S.N.V. sobre los diferentes efectos glandulares podría ser una razón de las diferencias intraespecíficas e interespecíficas de las glándulas salivares.

Con la estimulación repetitiva del parasimpático la cantidad de secreción aumenta al aumentar la frecuencia de estimulación (11); sin embargo y lógicamente el proceso presenta un punto óptimo, superado el cual, aunque se aumente el estímulo, no solo no aumenta la secreción, sino que incluso disminuye. En el caso de la glándula mandibular del gato el punto de inflexión estaría entre 10-20 pulsos por segundo, mientras que en la misma glándula en el perro 7-8 pulsos por segundo imitan el mayor efecto de flujo obtenido durante las comidas (54). La submaxilar del hombre responde máximamente a 10 pulsos por segundo --



(33) y la mandibular de la rata a 10 o 50 pulsos por segundo (127).

Los efectos de la estimulación pueden ser mimetizados por la -- administración de A.C.h. (95) (101), y ser inhibidos por atropina o -- metilescopolamina (42) (58).

Sin embargo conviene recordar que la vida media de acetilcolina es muy corta y, para imitar el efecto de la estimulación parasimpática, es preferible la utilización de otros fármacos parasimpáticos-miméticos, del tipo de la metacolina y sobre todo la pilocarpina.

Esta última ha sido utilizada con preferencia a todas las de -- más. Ya en 1.957 Nordenfelt y Ohlin (124) indican la dosis umbral de pilocarpina para parótida y mandibular del conejo (25-50 $\mu\text{g}/\text{Kg.}$), y -- la dosis que produce una máxima secreción (0.5-1 mg/Kg.), que en la -- mandibular alcanza unos 200 $\mu\text{l}/\text{min.}$ Este flujo podía obtenerse igualmente por estimulación parasimpática directa.

La utilización de sustancias parasimpaticomiméticas se ha generalizado en razón de la dificultad que a veces presenta la estimulación directa del nervio, como en el caso de la mandibular del conejo, donde el nervio parasimpático discurre paralelo al conducto principal, y se rompe fácilmente al hacer la disección del tejido que lo rodea.

La utilización de la pilocarpina en sustitución de la estimulación directa de las fibras parasimpáticas aparte de ventajas indudables presenta ciertos inconvenientes derivados de su posible acción ganglionar y posterior actuación a través de beta-receptores adrenérgicos (146) (147) (68). Debido a estas circunstancias los autores anteriormente citados llegan a la conclusión, por estudios indirectos -- de composición de saliva, que este fármaco no es buen sustituto de la estimulación de la cuerda del tímpano cuando se trata de estudiar la composición orgánica de la saliva segregada, sin embargo no parecen existir inconvenientes a nivel de flujo de saliva y de composición -- inorgánica de la misma.

Para la glándula mandibular del gato se ha descrito un efecto directo de la pilocarpina a nivel del G.C.A. (170). También se ha indicado la existencia de interacciones entre la pilocarpina y agentes agonistas y antagonistas adrenérgicos; de hecho las catecolaminas circulantes - influyen en la liberación de acetilcolina por el G.C.A. (29) (92). Por el contrario Gómez Alonso de la Sierra (72) trabajando en glándula -- mandibular de gatos espinales niega la actuación a nivel ganglionar de la pilocarpina, ya que la destrucción del G.C.A. o la administración de bloqueantes no nicotínicos no tiene efecto sobre el flujo previo - producido por inyección de fármaco.

Aunque se han descubierto conexiones entre las células glandu-- lares, en mandibular de rata (32), por las que se produce el paso de pequeñas moléculas del tipo AMP y GMP (76), no parece que la excita -- ción celular dependa del transmisor de células vecinas. De hecho en -- las glándulas salivares hay una gran convergencia de axones parasimpá -- ticos en una misma célula. Ya en L.955 y 58 Lundberg (100) (101) ---- a partir de sus experiencias electrofisiológicas llegó a la conclusión de que en la mandibular del gato 5-10 fibras inervaban una misma célu -- la secretora. Este hallazgo ha sido posteriormente confirmado para la misma glándula y especie (21) (37). Estas observaciones están relacio -- nadas con las de Garret (63) según las cuales un solo axon podría te -- ner contacto a su paso con varias células glandulares.

En resumen se puede decir que más de una fibra nerviosa es ca -- paz de inervar una sola célula secretora, aunque es posible que no to -- das las células secretoras estén inervadas, ya que la estimulación po -- dria transmitirse electrotónicamente (132) (178). De hecho se ha vis -- to un gran acoplamiento eléctrico, hasta de un 90%, entre las célu -- las adyacentes de parótida y mandibular aislada de rata (76).

Veamos ahora los acontecimientos que ocurren en las células se --

cretoras a la llegada de los impulsos.

Hay dos tipos fundamentales de cambios: 1º) movimiento transitorio de iones; 2º) modificación del potencial de membrana.

El apartado 1º fue demostrado por primera vez por Burgen (15), al observar que el potasio se eleva, de modo brusco y pasajero, en la saliva que se obtiene unos pocos minutos tras el estímulo. Estos cambios duran aproximadamente tres minutos, aunque la estimulación aplicada sea de mayor duración, y cursan con un aumento rápido y marcado del potasio en sangre venosa. Con el cese de la estimulación el potasio glandular se eleva y baja poco a poco el venoso. Estos cambios transitorios se han observado también para otros iones distintos como sodio y calcio y suceden igualmente a nivel de los conductos.

Evidentemente si la recogida de muestras no se hace teniendo en cuenta lo descrito anteriormente, sólo se obtendría un valor medio de cómo varía la composición iónica a lo largo del tiempo.

El segundo proceso es un cambio en el potencial de reposo de las células secretoras. Cuando se estimulan las células acinares se produce siempre un aumento de la permeabilidad para el sodio y el potasio fundamentalmente, aunque también para otros iones. El aumento de la permeabilidad para el potasio es el responsable de la aparición del potencial secretor (131). Por tanto podemos afirmar, con Yoshimura e Imai (183) y Petersen y Poulsen (133), que tanto el potencial de reposo como el secretor son esencialmente un potencial de difusión del potasio.

No obstante el mecanismo secretor a nivel de los acinos no está claro y parece ser que la secreción no es consecuencia obligada de la aparición de un potencial secretor (131). En este punto sería discutible el efecto del calcio en el acoplamiento entre el estímulo y la secreción aunque, según Schneyer y Emmelin (145), la misión del calcio sería más importante en la secreción de proteínas junto con el cAMP, y especialmente en respuesta a estímulos de tipo adrenérgico.

Es lógico que la estimulación nerviosa produzca alteración de la permeabilidad de la membrana a nivel ductal. Por tanto en glándulas, como la mandibular del conejo, en que la inervación parasimpática es muy densa en la región de los conductos, sobre todo a nivel de los conductos intercalares y estriados (64), la modificación de la saliva primaria secretada en la luz acinar debe ser importante.

En cuanto a la actuación de fármacos parasimpaticomiméticos todos los autores consultados están de acuerdo en que alteran la composición iónica de la saliva.

Yoshida y col. (182) y otros autores (185) (186) (105), en estudios realizados en mandibular de rata, confirman que la pilocarpina actúa a nivel ductal, produciendo aumento de la secreción de potasio y bicarbonato, lo que lleva consigo una mayor concentración de saliva final, con respecto a la obtenida por estimulación parasimpática. En este sentido Denniss y Young (30) concluyen que el conducto principal de la glándula mandibular del conejo presenta receptores muscarínicos para la acetilcolina, situados en la membrana basal de las células ductales, y propone que el cAMP sea el mediador intracelular de la respuesta a este transmisor.

En estudios "in vitro" con glándulas salivares de rata, la pilocarpina produce reducción de la acumulación neta de potasio, posiblemente por aumento de la permeabilidad de las células al catión (142). Esta situación también ha sido descrita por Siegel (153).

El efecto de la pilocarpina a nivel ductal es atribuido por Yoshida y col. (182) a una actuación simpática del fármaco a través de receptores beta-adrenérgicos, aunque, de acuerdo con Siegel (154), el efecto podría deberse a la actuación de la droga modificando alguna característica de los sistemas de transporte, produciendo aumento de la secreción. Por otra parte, y de acuerdo con Denniss y Young (30),

los receptores adrenérgicos y sobre todo los beta-adrenoreceptores -- son escasos a nivel del conducto principal de la glándula mandibular del conejo.

Diversos autores proponen una actuación contraria de la pilocarpina y, al menos para la submaxilar del hombre, indican que el fármaco parasimpaticomimético actúa reduciendo a la mitad la concentración de potasio en la saliva, con respecto a la evocada por estimulación de la cuerda del tímpano (177).

Por simple comparación de los resultados de Mangos y col, (102) y Smaje (158) sobre la concentración de potasio en la saliva evocada, por una mezcla de pilocarpina y carbamilcolina en el primer caso, y por estimulación de la cuerda del tímpano en el segundo, de la glándula mandibular del conejo se puede afirmar: que la diferencia en composición, por ambos procedimientos es muy pequeña, pero siempre aparece mayor concentración del ion en la saliva final producida por estimulación directa del nervio. Por tanto podemos concluir que la secreción de electrolitos en la saliva tras estimulación nerviosa y farmacológica es bastante similar, por lo menos en lo referente a la mandibular del conejo.

De todos los componentes inorgánicos de la saliva los más importantes para el mantenimiento de la osmolaridad son sodio, potasio, cloruro y bicarbonato (150). Además de estos iones aparecen los cationes calcio y magnesio y los aniones fosfato, yoduro y fluoruro.

La concentración de iones en la saliva no es constante, sino -- que es función del flujo. Mangos y col. (102) han obtenido un patrón de comportamiento para estos iones en la glándula parótida y mandibular del conejo. En ambas el sodio y el cloruro aumentan cuando aumenta el flujo, en contra del potasio que presenta las mayores concentraciones para los valores más bajos de flujo.

El bicarbonato presenta un patrón particular dependiendo de ca-

da glándula. En la parótida del conejo practicamente se mantiene cons tante al aumentar el flujo, presentando solamente un ligero aumento, mientras que en la mandibular de la misma especie disminuye claramen- te al aumentar el flujo.

Las observaciones de Mangos y col. (102) se ven confirmadas cla- ramente en la glándula mandibular del conejo con los resultados de - Smaje (158) en lo que se refiere al potasio, pero se presentan algu- nas variaciones para el comportamiento del sodio, donde este último- autor encuentra un patrón en forma de U, cayendo la concentración al aumentar el flujo hasta un cierto nivel a partir del cual comienza a subir, aunque no hasta los niveles del principio.

La composición orgánica de la saliva mandibular del conejo es bastante diferente de la saliva parotídea, ya que uno de los compo- nentes fundamentales, la amilasa, se encuentra presente en muy poca cantidad (18). Estos resultados estan de acuerdo con los encontrados por Shackelford y Schneyer (152) en el ratón blanco, la rata de labo- ratorio y las ratas del desierto. Los constituyentes orgánicos prin- cipales de la saliva parasimpática de la glándula mandibular posible- mente sean glicoproteinas (87).

La secreción de las glándulas salivares también puede ser con- trolada, en parte, por la actuación de hormonas locales o por hormo- nas gastrointestinales. En este sentido han aparecido recientes tra- bajos realizados en glándula mandibular de rata y conejo tanto "in - vitro" como "in vivo".

Denniss y Young (31) en trabajos "in vitro" con mandibular de conejo y rata concluyen que el peptido intestinal vasoactivo (VIP) y el polipeptido inhibidor gástrico (GIP) tienen un papel en la deter- minación de la composición de electrolitos de la saliva ya que, en - concentraciones dentro del rango de los niveles plasmáticos, reducen

el movimiento de sodio desde el lumen al intersticio. El VIP además - disminuye la diferencia de potencial transepitelial. La acción de estas hormonas se puede antagonizar por la sustancia P. Según los mismos autores podrían modificar la composición salivar actuando a nivel de conductos, aunque no actuaran a nivel de los acinos.

Otra sustancia que no se produce en mamíferos, pero que es similar a la sustancia P es la fisalaemina, un potente secretagogo encontrado en la piel de anfibios (10). Esta sustancia causa un gran aumento en el transporte ductal de sodio, tanto en ratas como en conejos, aunque en la mandibular de este último no produce secreción, ya que - no actúa a nivel de los acinos, (31).

Tanto la fisalaemina como la sustancia P y demás compuestos pertenecientes al grupo de las takikininas tienen una acción estimulante similar a la de los agonistas colinérgicos, pero no pueden ser antagonizados por parasimpaticolíticos (31) y (168).

En mandibular y sublingual de rata Coroneo y col. (20) encuentran que la fisalaemina tiene una acción opuesta a la acetilcolina - en lo referente al transporte de electrolitos a nivel ductal. A este nivel es donde se ejerce preferentemente la actuación de la fisalaemina, independientemente de que actúe o no a nivel acinar.

Aunque todos estos resultados sugieren que algunas hormonas - gastrointestinales pueden jugar algún papel en la determinación del - volumen y la composición de la secreción salivar es pronto aún para obtener conclusiones definitivas.

Aparte del efecto secretor, la inervación parasimpática presenta un efecto motor actuando sobre células mioepiteliales. Estas pueden estar situadas abrazando a los acinos o alrededor de los conductos, y el número de células puede ser variable según las especies. Según Garret y Emmelin (66) las células mioepiteliales son poco frecuen

tes alrededor de los acinos de la glándula mandibular del conejo situándose preferentemente rodeando el conducto intercalares y estriado. De los estudios ultraestructurales de Garret (65) se puede concluir que en la mandibular del conejo los axones colinérgicos y adrenérgicos -- forman uniones de tipo íntimo con las células mioepiteliales de los conductos intercalares y tubulos granulares.

La dificultad en el estudio de las células mioepiteliales es -- poder discernir qué efectos de los observados bajo estimulación son -- debidos a respuesta secretora o a respuesta puramente motora, ya que ambos se manifiestan por un aumento de la presión intraductal. Varios procedimientos se han usado para separar ambos efectos.

Uno de ellos es la ligadura crónica del conducto excretor de la mandibular y parótida del gato (47). Esta acción lleva aparejada la -- atrófia de los acinos, pero no de las células mioepiteliales, aunque estas a menudo presentan diferencias en su estructura con respecto a la normal.

Otro procedimiento sería la estimulación de baja frecuencia, -- que no tiene efecto secretor. Este tiene la ventaja de que no se produce alteración en las estructuras glandulares. Experiencias de este tipo se han realizado en glándulas mandibulares de perro (52).

Por ambos procedimientos, tras estimulación parasimpática se obtiene una curva bifásica de aumento de presión, con una primera fase de aumento rápido y una segunda de aumento gradual. Al cesar la estimulación la curva obtenida también es bifásica con caída rápida primero y más gradual posteriormente.

En los dos casos la interpretación generalmente aceptada es similar. La primera fase sería debida, al comenzar la estimulación, a contracción de las células mioepiteliales y al terminar a su relajación, mientras que la segunda fase se debe a la secreción y a la desaparición de la secreción respectivamente.

Estos mismos efectos según Emmelin y col. (45) en mandibular y parótida de perro, se pueden conseguir con la utilización de fármacos parasimpático-miméticos, del tipo de la acetilcolina y metacolina. Tanto si los efectos son debidos a estimulación directa como farmacológica pueden ser abolidos por la utilización de pequeñas dosis de atropina (44) (45). Esto es una prueba a favor de la inervación parasimpática motora de células mioepiteliales.

Se han descrito efectos de hipersensibilidad de células mioepiteliales a agentes quimicos en glándulas mandibulares de perro tras cortar el G.C.A. lo que apoyaria la hipótesis de la presencia de inervación parasimpática motora en estas células (59).

Se ha descrito por numerosos autores el efecto de sustancias del tipo de la bradikinina, kalidina, histamina, y fisalaemina sobre la --contracción de células mioepiteliales (45) (46) (52) (168).

En general todos estos autores confirman un aumento de presión intraductal atribuible a la contracción de células mioepiteliales. La actuación de estas sustancias debe ser directa sobre las células mioepiteliales, ya que no es abolida por la administración de atropina, dihidroergotamina o propranolol (45) (46).

A la vista de los resultados expuestos podemos concluir que las células mioepiteliales reciben inervación motora de tipo parasimpático, que produce su contracción con lo que la saliva es liberada más rápidamente en la cavidad bucal. Además la contracción de estas células disminuye el reflujo de saliva, al mantener elevada la presión de los conductos.

2.4.- INFLUENCIAS SIMPATICAS

Si bien en el caso de la inervación parasimpática el efecto -- secretor de la estimulación nerviosa está claro, no ocurre igual en -- la inervación simpática donde el problema se plantea para discernir -- si la secreción, que se observa en algunas glándulas, pero no en todas, es debida a la inervación con fibras simpáticas secretoras, o al efecto de estas sobre células mioepiteliales.

En cuanto a la estimulación simpática aparecen claramente las -- diferencias intra e interespecíficas en el comportamiento de las glándulas salivares, ya que la respuesta, aparte de ser más débil, es mucho más variable que la debida a estimulación parasimpática. Asi, por ejemplo, en el gato se obtiene una fuerte respuesta de la glándula mandibular, pero pequeña de la parótida. En algunos gatos la glándula mandibular responde poco a la estimulación simpática, o incluso no tiene respuesta de tipo secretor (39). El perro presenta una ligera secreción de la glándula mandibular y practicamente nula de la parótida. El caso del conejo es inverso, la parótida segrega abundantemente por la estimulación simpática, mientras que la glándula mandibular normalmente se admite que presenta una respuesta escasa o nula a tal estimulación, no existiendo en absoluto acuerdo en la escasa bibliografía existente -- (124) (36) (70) (61) (157) (158). También existe el caso en que ambas glándulas responden bien a la estimulación. En la rata tanto la glándula mandibular como la parótida segregan abundantemente por estimulación simpática, mientras que no hay respuesta en la glándula sublingual. (53) (128).

Este comportamiento funcional se puede relacionar con la situación morfológica de la inervación en las distintas glándulas. Garret (64) en contra de la información previa de Ehinger y col. (36), encuenen

tra que hay una unión adrenérgica íntima (hipolemmal) con las células acinares en la glándula parótida del conejo, pero no en la glándula mandibular, donde uniones de este tipo se realizan preferentemente con las células ductales. La situación en la rata es completamente diferente, puesto que axones adrenérgicos están rodeando los acinos, tanto de la glándula mandibular como de la parótida (122).

A pesar de que en algunas glándulas aparezcan uniones de tipo íntimo entre axones adrenérgicos y células acinares, no es la situación general. Esto sería una posible explicación de por qué se necesita estimulación repetitiva del simpático para obtener flujo de saliva o cambios eléctricos en las células (100) (21), a diferencia del parasimpático, donde las uniones son preferentemente de tipo hipolemmal.

Aunque la situación no está perfectamente aclarada se puede afirmar de acuerdo con diversos autores (16) (41) (42) que las glándulas salivares, si bien no todas, reciben inervación secretora simpática, sin embargo gran parte de los efectos de la estimulación simpática sobre el flujo de saliva pueden ser atribuidos a la contracción de células mioepiteliales.

Por lo que se refiere a los transmisores químicos Cattel y col. (17) detectan por primera vez la presencia de catecolaminas procedentes de la glándula mandibular del gato tras estimulación simpática. A partir de este momento numerosos autores confirman su presencia en las glándulas salivares de distintas especies (172) (160) (161) (173) (188) (179) (7).

De los resultados de Oborin (125) en experiencias de perfusión en la glándula mandibular del gato se desprende que la catecolamina mayoritaria es la noradrenalina, ya que la adrenalina representa solo un 10% de la cantidad total de catecolaminas presentes en las glándulas salivares.

No está claro cual es la actuación concreta de adrenalina y noradrenalina, puesto que si bien es cierto que la administración de ambas catecolaminas es capaz de imitar el efecto secretor simpático, - en aquellas glándulas en que éste se presenta, (39), la dosis necesaria de adrenalina es menor que la de noradrenalina, lo que ha hecho pensar que las fibras secretoras simpáticas liberarian adrenalina, mientras que las vasomotoras y motoras liberarian noradrenalina (125).

Sin embargo esto no parece estar muy de acuerdo con el hecho - de que la denervación postganglionar simpática haga disminuir o desaparecer el contenido de noradrenalina (172) (173) (160) (161) (7), pero no afecte en absoluto la concentración de adrenalina (172) (160) - (161) (173) en las glándulas salivares. Ni tampoco con la información de que el efecto secretor simpático puede ser eliminado por la administración de sustancias que interfieren con la síntesis, almacenamiento y liberación de noradrenalina (94) (43) (53). Por su parte -- Emmelin (40) encuentra que el efecto secretor puede ser abolido por - la utilización de agentes simpaticolíticos, que evitan la acción de - ambas catecolaminas.

En resumen podemos decir con Nordenfelt (123) que el principal transmisor simpático en las glándulas salivares seria la noradrenalina, si bien no se puede descartar alguna actuación de menor cuantía de la adrenalina.

En la acción de las fibras simpáticas sobre las glándulas salivares están implicados receptores específicos alfa y beta-adrenérgicos. Los beta son del tipo β_1 de acuerdo con los experimentos de Thulin (164), al ver que el salbutamol (estimulante de receptores β_2) tenia un efecto practicamente nulo en la secreción de saliva.

El efecto secretor simpático se realiza, dependiendo del tipo de glándula, a través de receptores alfa, beta o de ambos tipos. En -

algunos casos el efecto secretor cursa a través de receptores alfa adrenérgicos, como en la mandibular del gato donde dicho efecto es abolido por la administración de fármacos alfa bloqueantes (22) (40). La glándula mandibular del perro es el ejemplo opuesto, ya que en ella el efecto secretor simpático es solamente beta-adrenérgico y puede ser abolido completamente por propranolol y otros agentes beta bloqueantes (54), mientras que la glándula mandibular de la rata (151) (1) (141) (175) (53) y la parótida del conejo (126) (124) (108) son una muestra de actuación a través de ambos tipos de receptores. En el caso concreto de la parótida del conejo según Martínez de Victoria (108) (112) el efecto secretor de fluido sería predominantemente alfa adrenérgico, mientras que en la secreción de enzimas los beta receptores tendrían un papel preponderante.

Según Katz y Mandel (88) en la glándula submaxilar del hombre el efecto secretor cursa únicamente por receptores beta adrenérgicos ya que es abolido por agentes bloqueantes beta.

La glándula mandibular del conejo pertenece al grupo de las poco sensibles a la estimulación simpática, al igual que la parótida del gato (61) (62). La estimulación simpática de esta glándula sobre secreción espontánea produce según Smaje (157) un aumento significativo en el flujo que no puede ser abolido por la utilización de un solo tipo de bloqueante adrenérgico. En vista de estos resultados y por similitud con el perro y la rata (54) (57) (53), el autor propone que el efecto secretor simpático cursa por receptores beta adrenérgicos, mientras que los receptores alfa están encargados de la contracción de células mioepiteliales. En el caso de la rata, el efecto secretor es predominantemente alfa, pero no puede ser abolido tampoco por un solo tipo de bloqueante adrenérgico (53).

Durante mucho tiempo se ha mantenido la creencia de que la esti

mulación simpática produce una saliva de gran viscosidad, mientras - que la parasimpática origina saliva fluida. Este comportamiento no es aplicable a todos los tipos de glándulas, ya que por ejemplo la glándula mandibular del gato produce una saliva, por estimulación simpática, de similar viscosidad (14) (96) y volumen (39) que la obtenida por estimulación parasimpática. Sin embargo es cierto que los dos tipos de estimulación producen una saliva con distinta composición orgánica e inorgánica.

En general la saliva simpática, obtenida tanto por estimulación directa como farmacológica, presenta menor contenido iónico total que la de tipo parasimpático, con más baja concentración de sodio y cloruro (74) (91) (116) (148) (149) y más alta de potasio, calcio y bicarbonato (34) (91) (116) (148) (149).

Aunque se ha generalizado la utilización de sustancias simpaticomiméticas, en lugar de la estimulación simpática directa, hay que señalar que, en algunas ocasiones, los efectos, aunque cualitativamente son iguales, no lo son cuantitativamente. Este es el caso de la parótida de la rata en cuanto a concentración de potasio concretamente, - que es mayor con la utilización de fármacos que por estimulación del G.C.A. (147).

Sin embargo, se puede destacar que, de acuerdo con Schneyer y Schneyer (150), en general no hay diferencias importantes entre los - dos tipos de estimulación.

Tanto la estimulación simpática como parasimpaticomimética producen una saliva primaria similar (aunque más abundante en el segundo caso), y una secreción de potasio y bicarbonato a nivel ductal (185) (186) (106). El patrón de comportamiento del potasio es también semejante en ambos tipos de estimulación, puesto que la concentración - disminuye al aumentar el flujo hasta un nivel, a partir del cual permanece constante (143).

De los estudios realizados por Schneyer (144) en la glándula -- mandibular de la rata se puede deducir que debe haber una inervación secretora simpática a nivel ductal que cursa, por lo menos en cuanto a cambios eléctricos se refiere, a través de receptores alfa adrenérgicos.

Por el contrario en la glándula mandibular del conejo Martin y col. (104) sugieren que estos receptores no deben existir a nivel del conducto excretor principal, ya que no se afecta el transporte de potasio y bicarbonato por administración de sustancias simpaticomiméticas "in vitro" o "in vivo".

La composición inorgánica de la saliva varia cuantitativamente de acuerdo con el tipo de receptor adrenérgico estimulado en cada caso. Parece ser que la estimulación farmacológica beta adrenérgica produce mayor concentración de potasio que la estimulación alfa adrenérgica. La estimulación del G.C.A. origina una concentración más baja -- que cualquiera de los otros dos procedimientos. A estas conclusiones se ha llegado por estudios en la rata, pero se pueden extender a otras especies (141) (147).

La composición orgánica de la saliva también se ve afectada por la estimulación simpática. En general aumenta la concentración de todos los componentes orgánicos: proteína total (165) (180) (181) y proteínas especializadas como glicoproteínas (87) y alfa-amilasa en aquellas glándulas en que se presenta (134) (180) (181).

Existen pruebas fisiológicas e histológicas de que la estimulación simpática produce contracción de células mioepiteliales. Sin embargo en las glándulas salivares, a diferencia de otras glándulas de -- mamíferos (86) (99), no se ha observado directamente, por microscopía, este proceso.

Unicamente por estudios histológicos se ha comprobado que las -- células mioepiteliales disminuyen de tamaño tras inyección de adrenalina (169).

El perro es un buen modelo experimental para el estudio del efecto de la estimulación simpática sobre células mioepiteliales, ya que la glándula parótida no presenta secreción con la estimulación -- simpática y en la glándula mandibular el efecto secretor cursa a través de receptores beta adrenérgicos (54). Emmelin y col. (57) observan que la aplicación de un pulso simple en el tronco vago-simpático produce aumento de la presión intraductal en la glándula parótida, lo que indica claramente que hay contracción de células mioepiteliales.

En la glándula mandibular de la misma especie, utilizando estimulación repetitiva, se obtiene la típica curva bifásica de aumento de presión en el conducto. La primera fase se puede abolir por utilización de agentes alfa bloqueantes, mientras que la segunda se elimina mediante fármacos bloqueantes beta adrenérgicos (48) (57); además ambas fases se pueden obtener separadamente por la utilización de los correspondientes agonistas adrenérgicos (59). Estos resultados se interpretan en el sentido de que hay realmente fibras motoras que inervan las células mioepiteliales en esta glándula y que sus efectos cursan a través de receptores alfa adrenérgicos, lo cual se ha confirmado -- por estudios posteriores (50) (51).

Trabajos similares realizados en otras glándulas de distintas especies han demostrado la existencia de inervación motora, por ejemplo en parótida del gato (165), en mandibular y parótida de la rata (167), en parótida de la oveja (90) (19) (89), etc. Sin embargo hay glándulas en que los resultados son menos concluyentes; una de ellas es la glándula mandibular del gato. Emmelin y col. (44) trabajando en esta glándula encuentran que solo se produce aumento de presión intraductal cuando se estimula el simpático a frecuencias muy próximas a las necesarias para obtener secreción. No obstante en algunos animales la aparición de una gráfica bifásica podría sugerir la in-

tervención de células mioepiteliales. Esta posibilidad es apuntada también por Darke y Smaje (24). No obstante hay que tener presente - que el umbral de estimulación de células mioepiteliales es más bajo - que el de las células secretoras, ya que parecen ser más sensibles - al transmisor químico (34).

En el conejo, Gjørstrup (70) pone en duda la existencia de fibras simpáticas motoras en las glándulas principales de esta especie. No obstante resultados experimentales obtenidos en nuestro departamento indican la actuación de estas fibras motoras en la glándula parótida, si observamos el modelo de respuesta a la estimulación simpática así como los registros de presión intraductal (108).

Evidentemente la existencia, actuación e importancia relativa de las fibras motoras en el efecto secretor global de la estimulación simpática en las distintas glándulas salivares no está aclarado y está aún lejos de una solución definitiva.

Después de lo expuesto en este apartado tenemos que concluir de manera similar a como lo empezamos, ya que realmente hay pocas cosas definitivamente establecidas con respecto a la actuación de esta división del S.N.V. Es indudable que en situaciones de stress hay un predominio simpático generalizado que también afecta a las glándulas salivares, manifestándose por la aparición de una saliva viscosa, cualidad relacionada con el aumento de material orgánico en el fluido. Sin embargo, quitando esta actuación, en condiciones fisiológicas normales el efecto secretor parasimpático es siempre dominante sobre el simpático, incluso en aquellas glándulas, como mandibular del gato, en que el efecto simpático produce una abundante secreción.

Aunque podríamos situar el control simpático en un plano secundario con respecto al parasimpático, en lo que se refiere a función digestiva de la secreción salivar, no hay que olvidar que según trabajos muy recientes (5), precisamente en la secreción de la glándula



mandibular, se registra la aparición de un gran número de péptidos de carácter homeostático. Posiblemente la inervación simpática juegue un papel preponderante en este orden de cosas. Sin embargo por el momento no hay una definición concreta en este punto y la misión de la división simpática permanece aún oscura.

2.5.- EFECTOS VASCULARES

Actualmente es un hecho relativamente bien establecido que la estimulación de la inervación parasimpática produce vasodilatación - en la glándula salivar correspondiente mientras que la estimulación simpática produce vasoconstricción.

Esta idea parte de las experiencias de Claude Bernard (8) (9), al observar que existe un tono vasoconstrictor simpático que desaparece al seccionar las fibras simpáticas y se recupera por estimulación del extremo periférico. Posteriormente observa que la estimulación de la cuerda del tímpano origina fuerte dilatación en los vasos de la glándula mandibular del perro. De estos resultados concluye la existencia de fibras vasodilatadoras y vasoconstrictoras que inervan directamente los distintos vasos glandulares.

Sin embargo hacia 1.872 Heidenhain (77) encuentra que el efecto vasodilatador, a diferencia del secretor, de la estimulación parasimpática no se ve afectado por atropina, lo que sugiere que el transmisor debe ser distinto a la acetilcolina. A partir de este momento empieza la controversia entre la influencia directa nerviosa y la liberación de algún compuesto más estable que la acetilcolina, que la mayoría de los autores asocian con sustancias de acción similar a la bradikinina, para explicar los acontecimientos que suceden tras la estimulación nerviosa.

En la primera década de este siglo surge la idea de que el efecto vasodilatador de la estimulación parasimpática sea secundario al efecto secretor y originado por alguna sustancia procedente del metabolismo de la glándula (4). No obstante Barcroft en 1.914 (3) -

expresa una conclusión, que en la actualidad está tomando nuevamente peso: "bajo condiciones fisiológicas la dilatación se puede originar por fibras nerviosas y ser mantenida por productos metabólicos".

Esta hipótesis no fué aceptada en su época, sino que prevaleció la idea de una inervación directa sin discusión posible hasta 1.930 (23) e incluso en épocas posteriores.

En 1.936 se descubre la existencia de una sustancia fuertemente vasodilatadora que se encuentra en las glándulas salivares: la kalikreina. A partir de este descubrimiento Ungar y Parrot (171) sugieren que esta sustancia es la responsable de la vasodilatación, máxime -- cuando se observa que el efecto es resistente a la atropina.

Los trabajos de Hilton y Lewis (79) (80) (81) (82) (78) (98) - están en esta línea. Concluyen que no es necesario postular una inervación directa, sino que el efecto vasomotor de la estimulación simpática y parasimpática directa o farmacológica es secundario a la secreción, y debido a la actuación de bradikinina formada por la liberación, a partir de las células glandulares, de la kininogenasa correspondiente.

Esta conclusión es rebatida por los trabajos de Bhoola y col. (12) (13) y Morley y col. (120) (121) en glándula mandibular de gato y perro, y conejo respectivamente. Los autores mencionados llegan a la conclusión de que realmente existen fibras vasodilatadoras parasimpáticas que llegan a la glándula a través de la cuerda del tímpano y que la kalikreina salivar no actúa como mediador en la vasodilatación parasimpática. En el caso del conejo esta afirmación parece clara, - puesto que tanto el efecto secretor como el vasodilatador son abolidos por atropina, mientras que esta sustancia no tiene efecto sobre vasodilatación en la glándula mandibular del gato y el perro.

Sin embargo, de acuerdo con (137), el gato y perro, y el cone-

jo representan puntos extremos en la sensibilidad de los receptores colinérgicos a la atropina. Curiosamente en la oveja la parótida es sensible a la atropina en cuanto a la vasodilatación parasimpática, mientras que la mandibular no lo es.

Los resultados de los autores anteriormente mencionados son confirmados para la glándula mandibular del gato por Beilenson y col. - (6) y posteriormente por Hojima y col. (83).

La existencia de fibras vasodilatadoras simpáticas se desprende de los estudios de Bhoola y col. (12) (13) y de Morley y col. (120) - (121) al explicar la dilatación retardada que aparece tras la vasoconstricción simpática. Estos autores consideran que pueda deberse a la actuación de un neurotransmisor adrenérgico sobre receptores beta. - Webster y col. (174) confirman esta hipótesis para la glándula mandibular del gato, y también a partir de sus estudios con carboxipeptidasa B (un inhibidor de la actuación vasodilatadora de las kininas) - indican la escasa o nula intervención de la kalikreina como mediador de la vasodilatación simpática y parasimpática. (156).

Se ha tratado de explicar la vasodilatación parasimpática resistente a la administración de atropina, que se observa en la glándula mandibular del gato y perro, mediante una actuación a través de beta receptores adrenérgicos de fibras procedentes de la cuerda lingual - (174) (156), ya que una combinación de atropina y beta-bloqueante -- abolía o reducía la hiperemia producida por estimulación de la cuerda. Sin embargo esta opinión no es compartida por diversos autores (140) (6) al encontrar que se necesitan altas dosis de propranolol para -- reducir el efecto vasodilatador parasimpático, pero en este caso también hay reducción de la actividad de la acetilcolina. Por tanto no parece probable la existencia de fibras adrenérgicas vasodilatadoras que discurren por la cuerda del tímpano. Davey y col. (27) apoyan

también esta afirmación, ya que el tratamiento con reserpina durante 24 horas hace desaparecer el efecto de la estimulación simpática, pero no afecta a la estimulación parasimpática.

A partir de los años 70, con los trabajos de Gautvik (67)(68) en la glándula mandibular del gato, se llega a la conclusión de que al menos dos mecanismos distintos están implicados en la vasodilatación parasimpática. Por una parte el mecanismo nervioso que origina la vasodilatación y por otra un mecanismo de tipo químico, debido a la liberación de kalikreina, que mantiene la vasodilatación.

Posteriormente Darke y Smaje (25) estudian el efecto de la estimulación a distintas frecuencias sobre la vasodilatación. Encuentran dos tipos de comportamiento diferentes: a bajas frecuencias, entre 1-5 Hz., hay un rápido aumento del flujo de sangre al principio y luego viene una caída hasta un nivel estable. Para altas frecuencias, 10-20 Hz., hay primero aumento rápido del flujo de sangre a la glándula, pero luego aparece, en vez de una caída, una elevación gradual del flujo hasta un nivel estable.

Estos mismos autores encuentran que el efecto de la atropina depende de la fase que sea considerada y de la frecuencia de estimulación usada. En la fase inicial, independientemente de la frecuencia, siempre hay disminución incluso por dosis de atropina muy pequeñas, mientras que en la segunda fase sólo es efectiva para bajas frecuencias. Esto está de acuerdo con lo postulado por Emmelin y col. (44) al observar que la vasodilatación producida por un simple estímulo aplicado a la cuerda es abolida por pequeñas dosis de atropina.

El hecho de que la mayoría de los trabajos de distintos autores se han realizado con frecuencias altas de estimulación, podría ser una explicación de la falta de efecto de la atropina, al que anteriormente nos hemos referido.

Lo más significativo de los trabajos de Gautvik es la aparición del concepto de la existencia de dos fases diferentes en el proceso de la vasodilatación parasimpática. Este concepto es mantenido por Darke y Smaje (25) (26). A partir de experiencias con el conducto -- principal ligado en la glándula mandibular del gato, llegan a la conclusión de que la inervación y la liberación de kalikreina están relacionadas en la respuesta vasodilatadora, ya que la ligadura del conducto disminuye los niveles de kalikreina en la glándula y en la saliva y la respuesta vasodilatadora es menor. Poulsen (135) admite -- también la existencia de las dos fases, considerando la primera de -- origen nervioso y la segunda asociada con el transporte de cationes, en contra de la opinión de Darke y Smaje (25) que afirman que el transporte de K^+ no está relacionado con la respuesta vascular. Curiosamente 60 años después se vuelve a una interpretación que ya fue propuesta por Barcroft (3) y que no fue suficientemente considerada.

En 1.953 Grahan y Stavraký (73) encontraban que la estimulación parasimpática bajo ciertas condiciones experimentales producía vasoconstricción. Así en presencia de eserina, pequeñas dosis de acetilcolina producían vasoconstricción y sin eserina altas dosis de acetylcolina también la producían. En este sentido se ha comprobado que la estimulación de la cuerda del tímpano, pero no la simpática, produce la secreción de sialotonina, que es un potente vasoconstrictor (119). No obstante la existencia de fibras parasimpáticas vasoconstrictoras no está comprobada y no parece muy probable.

En cuanto a la vasodilatación simpática hemos destacado, anteriormente que en algunas especies, como el conejo y el gato, parece estar mediada por receptores beta-adrenérgicos. Sin embargo, de acuerdo con Beilenson y col. (6), la liberación de kalikreina es mucho mayor durante la estimulación simpática que durante la parasimpática, en la glán

dula mandibular del gato, lo que puede sugerir que la vasodilatación tardía simpática sea mediada por la liberación del enzima, o incluso por un proceso combinado nervioso y humoral. No obstante en la glándula mandibular del conejo no hay un aumento del enzima cuando se superpone la estimulación simpática a la parasimpática.

El efecto predominante de la estimulación simpática a nivel vascular es producir una vasoconstricción marcada que tiene efectos en la actividad secretora de la glándula, de aquí que la estimulación mantenida de la inervación simpática disminuya la secreción glandular.- De hecho parece haber una contraposición entre el efecto secretor y vascular como se puede observar claramente en el perro y en el gato tratados con clorpromacina (40). Este efecto inhibidor de la vasoconstricción sobre la secreción está especialmente marcado cuando la glándula está segregando a un nivel máximo y posiblemente se deba, según Burgen y Emmelin (16), a un deficiente aporte de oxígeno a las células glandulares; este mismo patrón de respuesta se observa en la parótida del conejo cuando segrega a un flujo alto de origen parasimpático (108).

Parece establecido que el efecto vasoconstrictor simpático cursa a través de receptores alfa-adrenérgicos, por lo menos en la glándula mandibular del conejo (121) y del gato (40), al igual que la secreción de kalikreina a nivel ductal en el gato (6) (103) (138), la rata (130) y el ratón (155). Esto se comprueba porque la utilización de agentes bloqueantes alfa-adrenérgicos inhibe el efecto vasoconstrictor simpático y la liberación de kalikreina (166) (69).

Para la rata Templeton (163) encuentra que el efecto vasoconstrictor simpático también se efectúa a través de alfa-receptores,-- aunque la presencia de antagonistas alfa originaba una vasodilatación mediada por receptores beta-adrenérgicos, lo que está de acuerdo con los resultados de Thulin (167). Este último hecho se puede facilmente relacionar con los datos de Morley y col. (120) (121) en la glándula mandibular del conejo.

En resumen podemos decir que la inervación parasimpática tiene un efecto predominantemente vasodilatador, mientras que el simpático es principalmente vasoconstrictor. Por lo tanto, y solamente en lo que se refiere al control del flujo sanguíneo a través de las glándulas salivares, ambas divisiones del S.N.V. presentan globalmente efectos antagónicos.

2.6.- INTERACCION SIMPATICO-PARASIMPATICO

De los datos expuestos hasta este momento se puede sacar la conclusión de que las glándulas salivares están controladas por ambas divisiones del S.N.V., pero esto no quiere decir que las dos divisiones inerven cada una de las células glandulares.

Este ha sido otro punto de controversia entre los distintos autores a lo largo de la ya prolongada historia del estudio de la secreción salivar.

Heidenhain (77) y Langley (96) a finales del siglo pasado expresaron la opinión de que las distintas células glandulares no presentaban una doble inervación, ya que al ser las funciones de estas dos divisiones tan distintas pensaron que los efectos debían de ser también diferentes.

En contra de la doble inervación se presentan los trabajos de Babkin y su escuela que aparecen recogidos en la monografía "Secretory Mechanisms of the Digestive Glands" (2). Consideran que la inervación simpática se da preferentemente en las células en media luna (mucosas) mientras que la parasimpática en las células serosas.

Son muchos los autores que se manifiestan a favor de la doble inervación celular. Langenskiöld (95) por estudios realizados en la glándula mandibular llega a la conclusión de que todas las células -

presentan inervación simpática y parasimpática. Estos datos son corroborados por Lundberg (100) (101) en la glándula mandibular del gato. También se han aportado pruebas histológicas (71) para la glándula mandibular de la rata, además de pruebas de supersensibilidad tras denervación (43) (55) (56).

La existencia de la doble inervación ha sido grandemente apoyada por los resultados de interacción observados entre las dos divisiones vegetativas.

La primera prueba de esta interacción la encontramos en los trabajos de Langley (96) en la glándula mandibular del gato. Encontraba el autor que la estimulación simpática de baja frecuencia siempre era más efectiva, en el aspecto secretor, si se realizaba sobre una estimulación parasimpática, también de baja frecuencia, que si se realizaba independientemente. Iguales resultados se obtenían incluso con utilización de una dosis de atropina que inhibía el efecto secretor parasimpático. La interpretación dada por el autor es que el transmisor parasimpáticoliberado de las terminaciones nerviosas aumentaba de alguna manera la excitabilidad de las células glándulares al transmisor simpático. Sin embargo, en la actualidad se puede interpretar como una prueba de la doble inervación, cuya existencia se ha comprobado en la glándula mandibular del gato.

Esta afirmación es también suscitada por Emmelin (39) (40) al comprobar en esta misma glándula y especie que si la estimulación parasimpática produce una respuesta secretora máxima, ésta no puede ser aumentada por estimulación simpática adicional. Además la estimulación de las dos divisiones conjuntamente lleva a una disminución del flujo, por efecto de la vasoconstricción simpática, si se mantiene durante algún tiempo. Iguales conclusiones se desprenden de los trabajos de Ohlin (127) y Emmelin y Holmberg (54) en la glándula mandibular de la rata y de Nordenfelt y Ohlin (124) en el conejo.

También se ha encontrado interacción de fármacos simpático y - parasimpáticomiméticos. En este sentido podemos citar los trabajos de Strömblad (159) en glándula mandibular del gato y Hokin y Sherwin (84) en la glándula parótida del conejo. Estos autores utilizando acetilcolina, adrenalina y noradrenalina, ven que no hay aumento de respuesta por utilización conjunta de estos fármacos, si uno de ellos se suministra a las dosis necesarias para producir el máximo efecto secretor, lo que se interpreta como una prueba de la existencia de la doble inervación celular en estas glándulas.

A partir de los años 70 se ha profundizado más en la interacción de ambas divisiones vegetativas. Como resultado de estas investigaciones han surgido varios trabajos en glándula parótida y mandibular de perro, y gato y conejo.

En glándula mandibular del gato Emmelin y Gjørstrup (49) encuentran que el efecto secretor de la estimulación simpática está muy au-mentado cuando se superpone a un flujo parasimpático de baja frecuen-cia ya que el mismo efecto secretor se producía con frecuencias de es-timulación diez veces más pequeñas que cuando se estimula el simpá--tico sólo. Este efecto debe estar mediado por ambos tipos de recepto-res adrenérgicos, aunque predominantemente del tipo beta, puesto que el bloqueo de receptores alfa sólo disminuye el efecto de la estimu-lación simpática cuando se produce sobre un flujo parasimpático, mien-tras que lo anula completamente cuando únicamente se estimula el sim-pático.

Igual patrón de comportamiento se obtiene en la glándula parótida de la misma especie en las mismas condiciones experimentales (49).

Estos mismos autores en 1.976 (50) (51) y trabajando con la -- glándula mandibular del perro segregando previamente un flujo bajo -

de origen parasimpático informan que la estimulación simpática de -
baja frecuencia, con un periodo de latencia muy corto, produce au-
mento de secreción de saliva. Este efecto se mantiene bien durante -
toda la duración de la estimulación.

Esta actuación del simpático se ha interpretado como la convi-
nación de un efecto secretor y de contracción de células mioepitelia-
les, ya que la estimulación simpática en estas condiciones y durante
cortos periodos de tiempo, produce un aumento en el flujo, seguido -
de un retardo, que no aparece en todos los animales. Sin embargo el
bloqueo beta adrenérgico origina la aparición del retardo en todos -
los animales. En esta misma glándula Leaders y Pan en 1.967 (97) in-
dican la presencia de interacciones adrenérgicas-colinérgicas a nivel
local.

En la glándula parótida de esta especie, en las mismas condicio-
nes experimentales que la glándula mandibular, también se produce au-
mento de la secreción tras estimulación simpática, aún cuando esta es
inefectiva por si sola. Estos efectos pueden ser abolidos por la uti-
lización de agentes bloqueantes beta adrenérgicos.

Gjörstrup (70) realiza estudios similares en las glándulas prin-
cipales del conejo. La parótida se comporta según el patrón que pare-
ce ser general para esta glándula en las distintas especies estudia-
das, ya que la estimulación simpática, siempre actuando sobre flujo
parasimpático bajo, produce aumento de la secreción incluso a frecuen-
cias tan bajas que son subliminales para la estimulación simpática so-
la. Este efecto es abolido por una combinación de alfa y beta-bloque-
antes.

En este mismo sentido se pronuncian los trabajos de Nordenfelt
y Ohlin (124) y Martínez de Victoria (108). Estos autores encuentran
que la estimulación simpática sobre un flujo previo parasimpático de

alto rango produce invariablemente una disminución de flujo, achacable en gran medida a una reducción del aporte sanguíneo.

A partir de sus resultados, Gjørstrup (70) sugiere que la inervación simpática, en la glándula mandibular del conejo, alrededor de los acinos, puede tener importancia en la secreción de proteínas, pero no en la secreción de fluido y apunta la posibilidad de que esté implicada en el control de células mioepiteliales. Aunque conviene tener presente que, según Garret (64), las células mioepiteliales en esta glándula del conejo se sitúan preferentemente alrededor de los conductos. Por otra parte la frecuencia de estimulación utilizada en este trabajo se puede considerar baja, ya que la mayor es de 5 Hz.

Todos estos comentarios se pueden considerar pruebas a favor de la doble inervación celular, que de hecho, está admitida para un gran número de glándulas de distintas especies. Como se desprende de los estudios realizados, la actuación de ambas divisiones autónomas, en las glándulas salivares es sinérgica, salvo para el control vascular. Sin embargo y de acuerdo con Petersen (132) y Wiener y col. (178) es posible que no todas las células glandulares estén inervadas, ya que parece que la estimulación podría transmitirse electrotónicamente de unas células a otras.

Por tanto y como queda expresado la diferencia de opinión entre los distintos autores sigue en pie.

Como conclusión de este trabajo bibliográfico podríamos decir que las glándulas salivares están preferentemente controladas por fibras nerviosas tanto simpáticas como parasimpáticas, aunque agentes humorales parecen estar implicados en este control, recuerdese la actuación de las kininas, sustancia P y otros polipeptidos de acción similar. Por último hemos de decir que posiblemente haya también un

cierto control endocrino, por lo menos en lo que se refiere a la modulación de la respuesta de las células glandulares a estímulos sialagogos normales. Esta rápida visión nos da una idea de la complejidad del control de la secreción salivar, de la gran variedad de parámetros implicados en él y de las dificultades inherentes al estudio de esta secreción digestiva.

3.- METODO

3.1.- DISEÑO EXPERIMENTAL

3.1.1.- Ensayos sobre la glándula en condiciones basales.

3.1.1.1.- Efecto de la estimulación del G.C.A. (15 v/0.5 m 25 pps).

3.1.1.2.- Influencia de la administración de bloqueantes alfa y beta adrenérgicos "per se" y sobre la respuesta a la estimulación del G.C.A.

Fentolamina (4 mg/Kg)

Propranolol (2.5 mg/Kg)

3.1.2.- Ensayos sobre la glándula segregando previamente a un flujo bajo, inducido por infusión de pilocarpina.

3.1.3.- Ensayos sobre la glándula segregando previamente a un flujo alto, inducido por infusión de pilocarpina.

En los apartados 3.1.2. y 3.1.3. se repite el diseño del apartado 3.1.1.

3.2.- ANIMALES

Se han utilizado en el conjunto de los experimentos 95 animales, pertenecientes a la raza castellana, de ambos sexos y comprendidos entre 1.5 y 4.0 Kg. de peso, suministrados por el Servicio de Animales del Laboratorio de la Universidad de Granada, alimentados con pienso comercial para esta especie. Los animales fueron privados de la comida de 15 a 20 horas antes de la intervención, pero no así del agua a la que tenían libre acceso.

3.3. PREPARACION QUIRURGICA

Los conejos se anestesiaron con etil-uretano al 20% P/V, administrado por una cánula plástica introducida en la vena marginal de la oreja y que permanecía en esta posición hasta el final del experimento. La dosis de anestésico nunca fué superior a 2 g/Kg. y para comprobar la profundidad de la anestesia se utilizaron los reflejos plantar y oculo-parpebral.

Tras la anestesia se pelaba y afeitaba cuidadosamente el campo operatorio y se montaba el animal en la mesa de quirófano, donde se hallaba situada una manta eléctrica para mantener constante la temperatura corporal a lo largo de todo el experimento ($37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$) y se procede a la operación propiamente dicha. En primer lugar se realizaba traqueotomía de rutina. Posteriormente se disecaban y canulaban la arteria y vena femoral, la primera para registro de presión y la segunda para la infusión de pilocarpina, en aquellas experiencias que lo requirían, y para la administración de los agentes bloqueantes.

La vejiga urinaria fué sondada para drenar la orina.

Seguidamente se practicaba una incisión desde el ángulo de la mandíbula inferior hasta el lugar donde se realizó, la apertura de la traqueotomía y se profundizaba por planos hasta dejar al descubierto la glándula mandibular. Tras la disección del conducto se canulaba con un tubo de polivinilo de las dimensiones apropiadas.

La operación se concluía con la disección del G.C.A. previamente localizado en la bifurcación de la arteria carótida primitiva. Cuando se controlaba el flujo de sangre, esta fué drenada de la glándula a través de la vena yugular externa, tras ligar todas las ramas de la vena facial salvo la correspondiente a la glándula mandibular. El extremo del cateter se situaba lo más próximo posible a la confluencia

de la vena glandular. Todo el circuito así como el animal se mantenía heparinizado y el reingreso de sangre se realizaba por infusión continua con una bomba peristáltica, a través de la cánula situada en la vena femoral.

3.4.- SISTEMAS DE REGISTRO, ESTIMULACION E INFUSION

Cuando las experiencias se realizaban en conducciones basales, el registro del flujo de saliva se hacía conectando la cánula a una pipeta horizontal de 1 ml cada una de cuyas divisiones representaba $1 \mu\text{l}$.

En todos los demás casos el registro de saliva se hizo por goteo utilizando un contador piezoeléctrico "Drop Counter A-978", conectado a un polígrafo (Physiograph EGM) de seis canales.

Para el registro de flujo de sangre se utilizò así mismo un contador piezoeléctrico del mismo modelo, conectado a uno de los seis canales del polígrafo .Se realizó en todas las experiencias microhematocrito para comprobar que el sistema de registro no producía hemólisis.

La presión arterial se registraba conectando a uno de los canales del polígrafo, a través de un preamplificador, un traductor "Statham - P. 230 b", que a su vez estaba conectado a la cánula de la arteria femoral. Todo el sistema se llenaba con una solución anticoagulante. Periódicamente se calibraba el sistema de medida de presión externamente, con un manómetro de mercurio y se comprobaba que estos valores se mantenían mediante la calibración interna del aparato en todos los experimentos.

Para la estimulación nerviosa se utilizó el "Stimulator" del polígrafo, conectado a unos electrodos metálicos contruidos en el Servicio de Electrónica del Physiological Laboratory de Cambridge. Las condiciones de estimulación se fijaron en: Intensidad 15 voltios; duración 0.5 milisegundos, frecuencia 25 pulsos por segundo.

Para la infusión de pilocarpina se utilizó una (bomba peristáltica) "Peristaltic Pump, model 603" de seis canales, con tubo siliconado (SR-094) al que se conectaron dos tubos de cloruro de polivinilo, uno de los cuales se introducía en la solución de pilocarpina y el otro en el cateter de la vena femoral. El tubo se calibró previamente, con objeto de ajustar perfectamente la dosis del fármaco. La velocidad de perfusión se controlaba mediante una escala incorporada a la bomba que fijaba las revoluciones por minuto.

El flujo que se expresa en $\mu\text{l}/\text{min.}/\text{g.}$ de glándula, se determinó directamente en el caso de la pipeta y mediante diferencia de pesada considerando la densidad de la saliva igual a la unidad, cuando se utilizaba el contador piezoeléctrico.

3.5.- PRODUCTOS FARMACOLOGICOS UTILIZADOS

Clorhidrato de Pilocarpina (CALBIOCHEM)

Propranolol (Sumial, N.R. ICI-FARMA)

Fentolamina (Regitine, N.R. CIBA)

3.6.- TRATAMIENTO ESTADISTICO

A todos los valores se les ha calculado la media y el error de la media (E.M.), según la fórmula:

$$E.M. = \frac{\sqrt{n-1}}{\sqrt{n}}$$

Se ha realizado así mismo la comparación de todos los datos de esta memoria por el test de la "t" de Student, considerando como significativos los valores de "t" con un nivel de significación del 95% ($p < 0.05$).

4.- RESULTADOS

En la presente tesis se han incluido los resultados numéricos y los registros más significativos. La totalidad de los protocolos - experimentales está a la disposición de quien quiera consultarlos en el Departamento Interfacultativo de Fisiología Animal de la Universidad de Granada.

En todas las tablas se expresa la media aritmética de los valores acompañada del error de la media. (SNEDECOR, G.W. y COCHRAN, W.G.; Statistical Methods. Iowa University Press, 1.967), así como la significación estadística obtenida por el test de la "t" de Student.

Los registros presentados en la tesis son fotocopias de los correspondientes originales y no han sido retocados.

TABLA I.- EFECTO DE LA ESTIMULACION DEL GANGLIO CERVICAL ANTERIOR
(15V/0,5 ms/25pps) SOBRE EL FLUJO BASAL DE SALIVA

ANIMAL nº	FLUJO BASAL µl/min. g gland.	FLUJO DURANTE LA ESTIMULACION µl/min. g gland.	FLUJO DESPUES DE LA ESTIMULACION µl/min. g gland.			Δ% DE FLUJO BASAL FRENTE A ESTIMULACION
			10'	20'	30'	
35	0.2	4.6	0.3	0.8	0.5	2200
36	0.7	0.9	0.7	1.3	0.6	29
37	0.3	1.5	0.2	0.1	0.2	400
38	0.5	1.0	0.5	0.4	0.4	100
39	0.2	2.3	0.2	0.3	0.4	1050
40	0.2	6.5	0.1	0.4	0.3	3150
41	0.5	3.9	0.3	1.2	0.3	680
42	0.4	3.6	0.8	0.5	0.5	800
43	0.3	2.7	0.1	0.3	1.3	800
44	0.1	0.4	0.3	0.1	0.3	300
45	0.3	0.8	0.4	0.3	0.3	167
46	0.4	0.9	0.6	0.3	0.3	125
47	0.5	1.4	1.4	0.9	0.6	180
48	0.5	1.9	0.3	0.4	0.5	280
49	0.7	2.4	0.8	0.8	0.9	243
50	0.7	2.2	0.2	0.3	0.8	214
51	0.3	2.2	0.2	-	0.4	633
52	0.5	0.8	1.5	0.6	0.5	60
53	0.3	1.2	0.5	0.7	0.5	300
54	0.2	2.0	0.2	0.2	0.3	900
55	0.8	2.8	0.3	0.0	0.8	250
56	0.3	0.3	0.3	0.7	0.4	0
57	0.3	1.6	0.8	-	0.3	433
58	0.4	1.9	0.6	1.7	1.5	375
59	0.3	1.0	0.04	0.3	-	233
60	0.6	1.0	0.1	0.1	-	60
n=26	0.4 ±0.04 (1)	2.0 ±0.3 (2)	0.5 ±0.07 (3)	0.5 ±0.09 (4)	0.5 ±0.07 (5)	537

1-2 p < 0.001
1-3 n.s.
1-4 n.s.
1-5 n.s.

TABLA II.- EFECTO DE LA ESTIMULACION DEL GANGLIO CERVICAL ANTERIOR (15V/0,5 ms/25pps) PREVIA ADMINISTRACION DE UN AGENTE BLOQUEANTE ALFA-ADRENERGICO (Fentolamina 4mg/Kg).

ANIMAL nº	FLUJO BASAL (antes del bloqueo α) μ l/min. g gland.	FLUJO BASAL (después del bloqueo α) μ l/min. g gland.	FLUJO DURANTE LA ESTIMULACION μ l/min. g gland.	FLUJO DESPUES DE LA ESTIMULACION μ l/min. g gland.			Δ % FLUJO BASAL DESPUES DE ALFA-ESTIMULACION
				10'	20'	30'	
35	0.5	0.1	1.6	0.0	0.0	0.0	1500
36	0.9	0.4	0.9	0.4	0.8	0.4	125
37	0.2	0.2	1.4	0.2	0.03	0.1	600
38	0.4	0.4	1.0	0.4	0.3	0.2	150
44	0.2	0.4	0.2	0.3	0.2	0.2	- 50
50	0.4	0.3	0.3	0.3	0.3	0.1	0
51	0.3	0.2	1.5	0.1	0.2	0.3	650
52	0.9	0.3	0.7	0.4	0.3	0.3	133
54	0.2	0.4	2.0	0.2	0.2	0.3	400
55	0.4	0.3	1.9	0.2	0.5	0.5	533
56	0.5	0.3	0.4	0.0	0.0	-	33
57	0.6	0.2	0.5	0.2	-	0.2	150
58	1.3	0.7	1.2	0.5	0.6	0.7	71
n=13	0.5 +0.09 -0.09 (1)	0.3 +0.04 -0.04 (2)	1.0 +0.20 -0.20 (3)	0.2 +0.04 -0.04 (4)	0.3 +0.07 -0.07 (5)	0.3 +0.06 -0.06 (6)	330

1-3 p < 0.02
 2-3 p < 0.001
 2-4 n.s.
 2-5 n.s.
 2-6 n.s.
 1-2 n.s.

TABLA III.- EFECTO DE LA ESTIMULACION DEL GANGLIO CERVICAL ANTERIOR (15V/0,5 ms/25pps) PREVIA ADMINISTRACION DE UN AGENTE BLOQUEANTE BETA-ADRENERGICO (Propranolol 2.5mg/Kg)

ANIMAL nº	FLUJO BASAL (antes del bloqueo β) $\mu\text{l}/\text{min. g gland.}$	FLUJO BASAL (después del bloqueo β) $\mu\text{l}/\text{min. g gland.}$	FLUJO DURANTE LA ESTIMULACION $\mu\text{l}/\text{min. g gland.}$	FLUJO DESPUES DE LA ESTIMULACION $\mu\text{l}/\text{min. g gland.}$			$\Delta\%$ FLUJO BASAL DESPUES DE BETA-ESTIMULACION
				10'	20'	30'	
39	0.3	0.2	0.1	0.0	0.2	0.1	-50
40	0.3	0.1	1.8	0.1	0.1	0.2	1700
41	0.6	0.1	0.9	0.2	0.1	0.1	800
42	0.6	0.3	3.3	0.8	0.4	0.2	1000
43	0.6	0.1	1.4	0.1	0.5	0.1	1300
45	0.3	0.2	0.3	0.1	0.2	0.1	50
46	0.4	0.1	0.3	0.1	-	-	200
47	1.0	0.3	0.3	0.0	0.3	0.4	0
48	0.4	0.4	2.3	0.0	0.3	0.4	475
49	0.8	0.5	0.9	0.4	0.4	0.5	80
53	0.6	0.2	0.8	0.0	0.2	0.3	300
<u>n=11</u>	<u>+ 0.5</u> <u>- 0.06</u> (1)	<u>+ 0.2</u> <u>- 0.04</u> (2)	<u>+ 1.1</u> <u>- 0.30</u> (3)	<u>+ 0.2</u> <u>- 0.07</u> (4)	<u>+ 0.3</u> <u>- 0.04</u> (5)	<u>+ 0.2</u> <u>- 0.05</u> (6)	<u>532</u>

1-3 p < 0.05
 2-3 p < 0.01
 2-4 n.s.
 2-5 n.s.
 2-6 n.s.
 1-2 p < 0.01

TABLA IV.- EFECTO DE LA ESTIMULACION DEL GANGLIO CERVICAL ANTERIOR (15V/0,5 ms/25pps) SOBRE UN FLUJO BAJO DE SALIVA DE ORIGEN PARASIMPATICO.

ANIMAL nº	FLUJO µl/min. g gland.	FLUJO DURANTE LA ESTIMULACION µl/min. g gland.	FLUJO DESPUES DE LA ESTIMULACION µl/min. g gland.			Δ% DE FLUJO ANTES FRENTE A ESTIMULACION
			10'	20'	30'	
30	8	5	8	8	5	-37
1	10	5	5	5	8	-50
2	8	0	11	8	5	-100
3	8	5	5	5	8	-37
4	5	0	0	3	5	-100
5	5	5	3	3	5	0
6	12	9	9	7	-	-25
7	8	0	3	19	11	-100
13	8	0	0	0	0	-100
12	5	0	5	5	8	-100
11	12	0	8	8	11	-100
10	2	0	0	2	2	-100
8	11	0	8	11	11	-100
9	8	5	0	11	13	-37
29	13	5	13	11	5	-62
n=15	8 +0.8 (1)	3 +0.8 (2)	5 -1.0 (3)	7 -1.0 (4)	7 -1.0 (5)	-70

1-2 p < 0.001

1-3 p < 0.05

1-4 n.s.

1-5 n.s.

TABLA V.- EFECTO DE LA ESTIMULACION DEL GANGLIO CERVICAL ANTERIOR (15V/0,5 ms/25pps) SOBRE UN FLUJO BAJO DE SALIVA DE ORIGEN PARASIMPATICO, PREVIA ADMINISTRACION DE UN AGENTE BLOQUEANTE ALFA-ADRENERGICO (Fentolamina 4mg/Kg).

ANIMAL nº	FLUJO (antes del bloqueo α) μ l/min. g gland.	FLUJO (después del bloqueo α) μ l/min. g gland.	FLUJO DURANTE LA ESTIMULACION μ l/min. g gland.	FLUJO DESPUES DE LA ESTIMULACION μ l/min. g gland.			$\Delta\%$ DE FLUJO DESPUES DE ALFA-ESTIMULACION /
				10'	20'	30'	
1	6	4	16	0	8	8	300
2	8	3	5	3	3	3	67
3	6	4	5	3	5	5	25
4	3	2	5	0	3	3	150
5	4	4	5	3	3	3	25
7	11	5	0	5	5	-	100
30	7	3	5	5	5	5	67
<u>n=7</u>	<u>6</u> +1.0 (1)	<u>4</u> +0.4 (2)	<u>6</u> +2.0 (3)	<u>3</u> +1.0 (4)	<u>5</u> +1.0 (5)	<u>5</u> +1.0 (6)	<u>76</u>

1-3 n.s.

2-3 n.s.

2-4 n.s.

2-5 n.s.

2-6 n.s.

TABLA VI.- EFECTO DE LA ESTIMULACION DEL GANGLIO CERVICAL ANTERIOR (15V/0,5 ms/25pps) SOBRE UN FLUJO BAJO DE SALIVA DE ORIGEN PARASIMPATICO, PREVIA ADMINISTRACION DE UN AGENTE BLOQUEANTE BETA-ADRENERGICO (Propranolol 2,5mg/Kg).

ANIMAL nº	FLUJO (antes del bloqueo β) μ l/min. g gland.	FLUJO (después del bloqueo β) μ l/min. g gland.	FLUJO DURANTE LA ESTIMULACION μ l/min. g gland.	FLUJO DESPUES DE LA ESTIMULACION μ l/min. g gland.			Δ % DE FLUJO DESPUES DE BETA-ESTIMULACION
				10'	20'	30'	
8	10	14	0	19	34	32	-100
9	8	24	5	11	24	24	- 79
10	1	5	0	0	0	2	-100
11	9	24	0	11	24	-	-100
12	6	14	0	3	8	-	-100
13	8	18	11	16	-	-	- 39
29	10	20	16	26	21	24	- 20
<u>n=7</u>	<u>7</u> ± 1.2 (1)	<u>17</u> ± 3.0 (2)	<u>5</u> ± 2.0 (3)	<u>12</u> ± 3.0 (4)	<u>19</u> ± 5.0 (5)	<u>21</u> ± 6.0 (6)	<u>- 77</u>

1-3 n.s.
 2-3 p < 0.01
 2-4 n.s.
 2-5 n.s.
 2-6 n.s.

TABLA VII.- EFECTO DE LA ESTIMULACION DEL GANGLIO CERVICAL ANTERIOR
(15V/0,5 ms/25pps) SOBRE UN FLUJO ALTO DE SALIVA DE ORI
GEN PARASIMPATICO.

ANIMAL nº	FLUJO µl/min. g gland.	FLUJO DURANTE LA ESTIMULACION µl/min. g gland.	FLUJO DESPUES DE LA ESTIMULACION µl/min. g gland.			Δ% DE FLUJO ANTES FRENTE A ESTIMULACION
			10'	20'	30'	
14	19	0	20	21	24	-100
15	29	0	24	26	29	-100
17	24	5	21	19	19	-79
18	24	0	5	11	8	-100
19	29	3	37	50	42	-90
20	26	0	26	21	16	-100
21	24	0	17	24	-	-100
22	28	0	16	31	26	-100
23	29	5	21	29	-	-83
24	29	5	3	19	19	-83
25	19	0	19	16	16	-100
26	34	0	21	24	26	-100
27	29	0	24	37	37	-100
28	24	16	23	21	-	-33
n=14	+ 26 -4.0 (1)	+ 2 -1.0 (2)	+ 20 -2.0 (3)	+ 25 -3.0 (4)	+ 24 -3.0 (5)	-91

1-2 p < 0.001

1-3 n.s.

1-4 n.s.

1-5 n.s.

TABLA VIII.- EFECTO DE LA ESTIMULACION DEL GANGLIO CERVICAL ANTERIOR (15V/0,5 ms/25pps) SOBRE UN FLUJO ALTO DE SALIVA DE ORIGEN PARASIMPATICO, PREVIA ADMINISTRACION DE UN AGENTE BLOQUEANTE ALFA-ADRENERGICO (Fentolamina 4mg/Kg).

ANIMAL nº	FLUJO (antes del bloqueo α) μ l/min. g gland.	FLUJO (después del bloqueo α) μ l/min. g gland.	FLUJO DURANTE LA ESTIMULACION μ l/min. g gland.	FLUJO DESPUES DE LA ESTIMULACION μ l/min. g gland.			Δ % DE FLUJO DESPUES DE ALFA-ESTIMULACION
				10'	20'	30'	
14	22	12	5	16	21	16	-58
15	26	16	11	20	19	-	-31
17	20	13	11	11	12	11	-15
19	43	34	32	37	19	-	-6
21	21	10	5	2	5	5	-50
22	21	19	11	26	26	24	-44
n=6	$\begin{matrix} +25.5 \\ -3.6 \\ (1) \end{matrix}$	$\begin{matrix} +17.3 \\ -3.6 \\ (2) \end{matrix}$	$\begin{matrix} +12.5 \\ -4.1 \\ (3) \end{matrix}$	$\begin{matrix} +19.0 \\ -5.0 \\ (4) \end{matrix}$	$\begin{matrix} +17.0 \\ -3.0 \\ (5) \end{matrix}$	$\begin{matrix} +14.0 \\ -4.0 \\ (6) \end{matrix}$	-34

1-2 n.s.
 1-3 $p < 0.05$
 2-3 n.s.
 2-4 n.s.
 2-5 n.s.
 2-6 n.s.

TABLA IX.- EFECTO DE LA ESTIMULACION DEL GANGLIO CERVICAL ANTERIOR (15V/0,5 ms/25pps) SOBRE UN FLUJO ALTO DE SALIVA DE ORIGEN PARASIMPATICO, PREVIA ADMINISTRACION DE UN AGENTE BLOQUEANTE BETA-ADRENERGICO (Propranolol 2,5mg/Kg).

ANIMAL nº	FLUJO (antes del bloqueo β) μ l/min. g gland.	FLUJO (después del bloqueo β) μ l/min. g gland.	FLUJO DURANTE LA ESTIMULACION μ l/min. g gland.	FLUJO DESPUES DE LA ESTIMULACION μ l/min. g gland.			$\Delta\%$ DE FLUJO DESPUES DE BETA-ESTIMULACION
				10'	20'	30'	
23	25	41	0	37	42	40	-100
24	14	26	5	21	29	-	- 81
25	17	28	0	13	16	11	-100
26	24	33	0	16	29	26	-100
28	22	35	-	-	-	-	-
34	-	24	11	13	16	19	- 54
<hr/> n=6	<hr/> 20	<hr/> 31	<hr/> 3	<hr/> 20	<hr/> 26	<hr/> 24	<hr/> - 87
	\pm 2.0	\pm 3.0	\pm 2.0	\pm 4.0	\pm 5.0	\pm 6.0	
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	

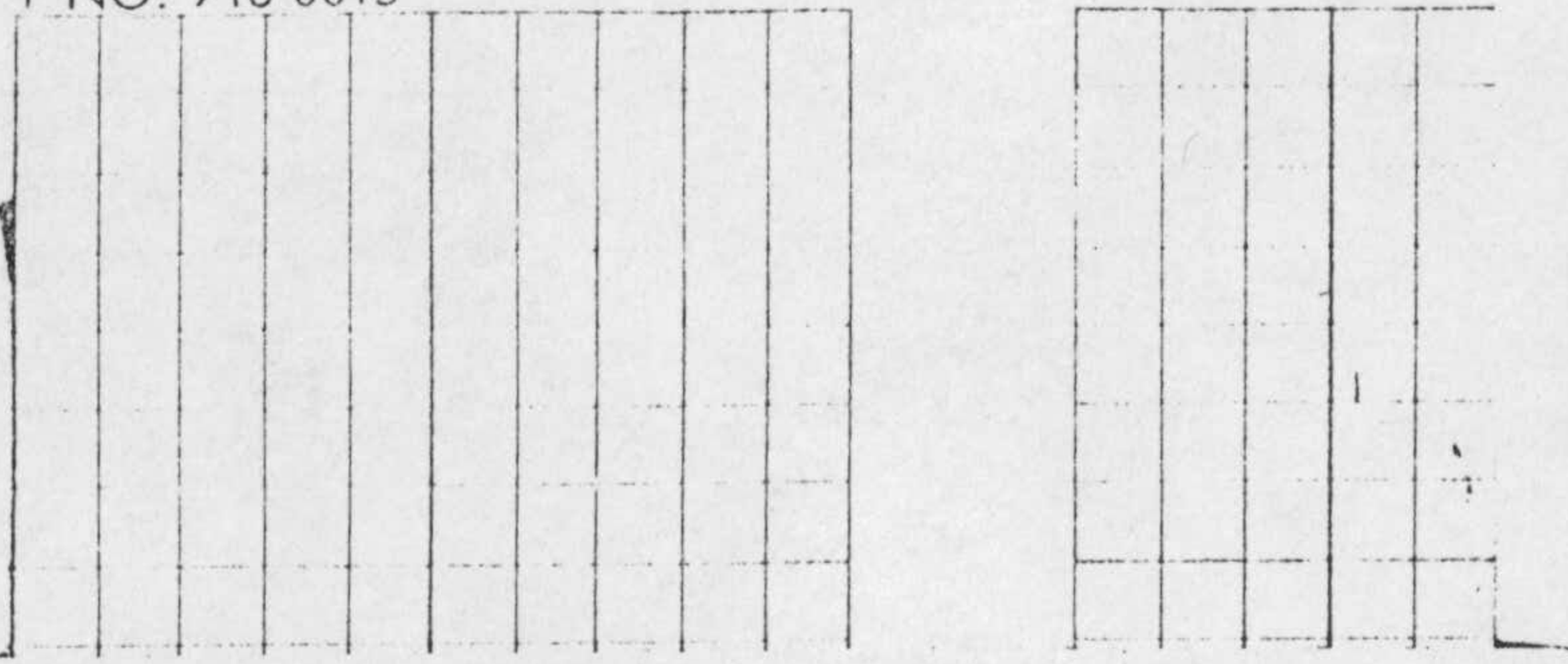
1-2 p < 0.02
 1-3 p < 0.001
 2-3 p < 0.001
 2-4 n.s.
 2-5 n.s.
 2-6 n.s.

TABLA X.- EFECTO "PER SE" DE LOS BLOQUEANTES ALFA Y BETA ADRENERGICOS

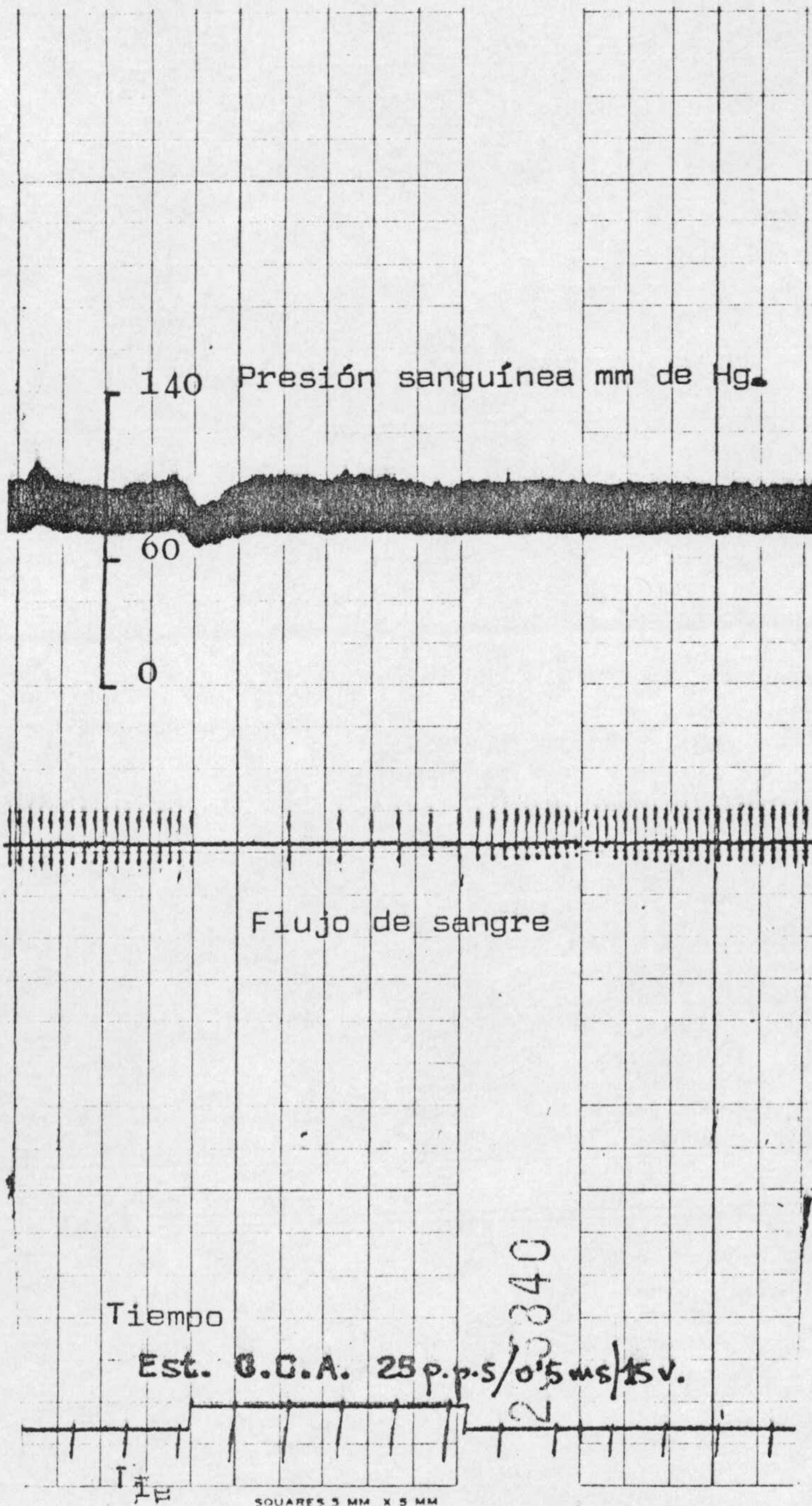
FLUJO μl/min. g gland.	ANTES DEL BLOQUEO ALFA		DESPUES DEL BLOQUEO ALFA			VALORES MEDIOS				
	Valores medios		10'	20'	30'					
BASAL	n=37	0.5 ⁺ 0.07 ^(*)	0.4 ⁺ 0.06 ^(*)	0.3 ⁺ 0.04 ^(**)	0.3 ⁺ 0.04 ^(***)	n=38 0.3 ⁺ 0.03 ^(****)				
FLUJO BAJO	n=30	7 ⁺ 0.8 ⁽¹⁾	3 ⁺ 0.8 ⁽²⁾	3 ⁺ 0.4 ⁽³⁾	4 ⁺ 0.6 ⁽⁴⁾	n=20 3 ⁺ 0.3 ⁽⁵⁾				
FLUJO ALTO	n=17	26 ⁺ 2.3 ^(I)	11 ⁺ 0.8 ^(II)	14 ⁺ 2.3 ^(III)	21 ⁺ 4.6 ^(IV)	n=11 16 ⁺ 2.1 ^(V)				
		* - *	n.s.		1 - 2	p < 0.01			I - II	p < 0.001
	Basal	* - **	p < 0.02	Flujo	1 - 3	p < 0.01		Flujo	I - III	p < 0.01
		* - ***	p < 0.02	bajo	1 - 4	p < 0.01		alto	I - IV	n.s.
		* - ****	p < 0.02		1 - 5	p < 0.001			I - V	p < 0.01

FLUJO μl/min. g gland.	ANTES DEL BLOQUEO BETA		DESPUES DEL BLOQUEO BETA			VALORES MEDIOS				
	Valores medios		10'	20'	30'					
BASAL	n=37	0.5 ⁺ 0.05 ^(*)	0.3 ⁺ 0.05 ^(*)	0.2 ⁺ 0.04 ^(**)	0.2 ⁺ 0.03 ^(***)	n=33 0.2 ⁺ 0.03 ^(****)				
FLUJO BAJO	n=21	6 ⁺ 1.0 ⁽¹⁾	17 ⁺ 2.6 ⁽²⁾	18 ⁺ 2.3 ⁽³⁾	24 ⁺ 0.0 ⁽⁴⁾	n=14 18 ⁺ 1.6 ⁽⁵⁾				
FLUJO ALTO	n=16	22 ⁺ 2.1 ^(I)	33 ⁺ 4.0 ^(II)	34 ⁺ 3.3 ^(III)	30 ⁺ 2.3 ^(IV)	n=14 32 ⁺ 1.9 ^(V)				
		* - *	p < 0.01		1 - 2	p < 0.001			I - II	p < 0.05
	Basal	* - **	p < 0.001	Flujo	1 - 3	p < 0.001		Flujo	I - III	p < 0.01
		* - ***	p < 0.001	bajo	1 - 4	p < 0.001		alto	I - IV	p < 0.02
		* - ****	p < 0.001		1 - 5	p < 0.001			I - V	p < 0.01

T NO. 713-0015



Reg 1.- Efecto de la estimulación del G.C.A. (15 v/0.5 ms/25 pps) sobre la presión sanguínea y el flujo de sangre a través de la glándula



Reg 2.- Efecto de la estimulación
del G.C.A. (15 v/0.5 ms/25 pps)
sobre un flujo alto de saliva de
origen parasimpático.

140 Presión sanguínea mm de Hg.

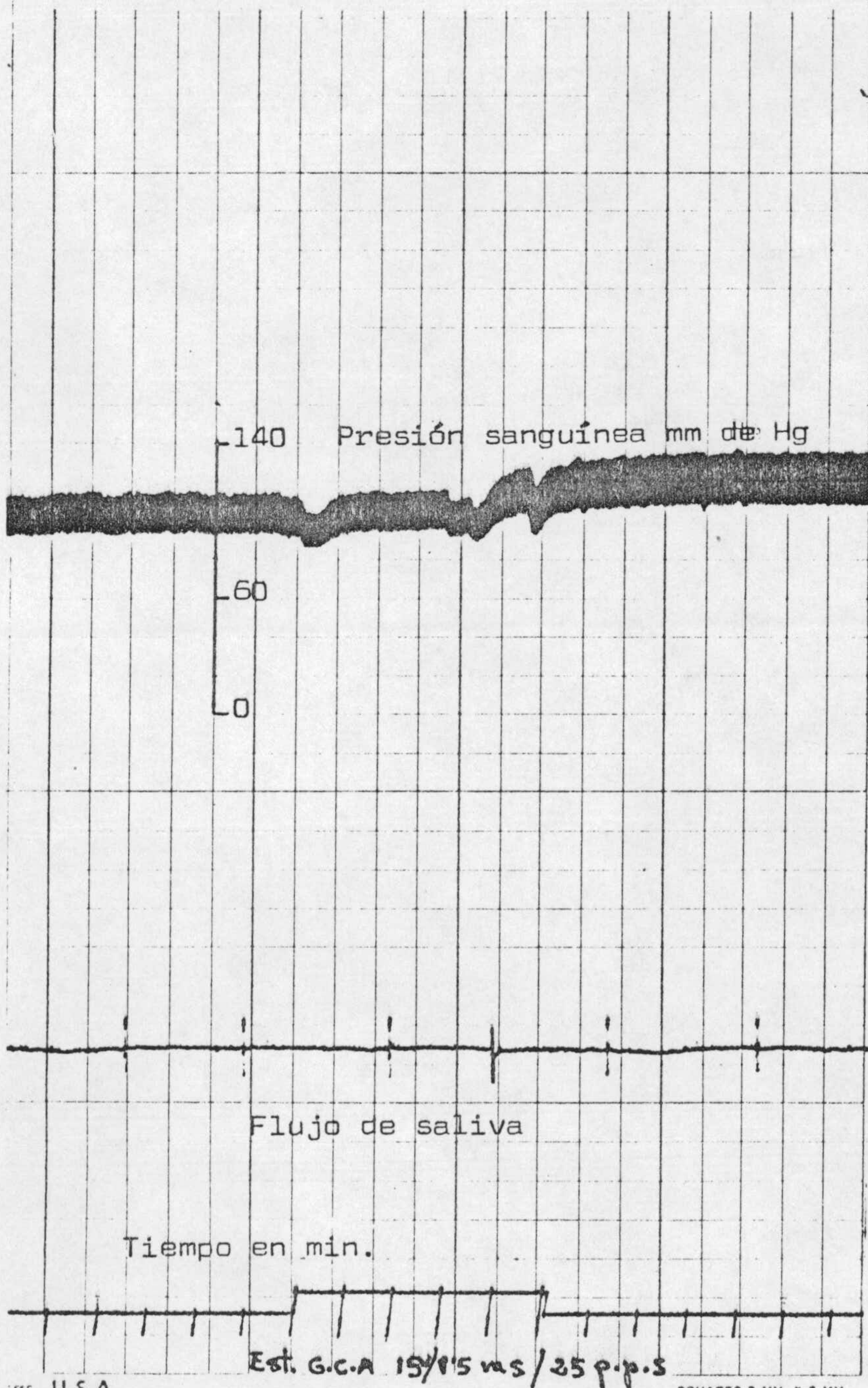
40
0

Flujo de saliva

Tiempo en min. Est. G.C.A 15v/0.5ms/25 p.p.s

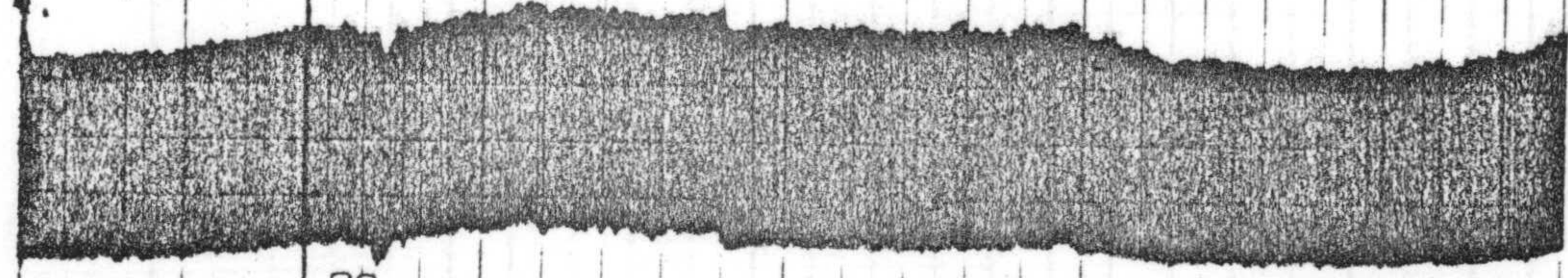
205336

Reg 3.- Efecto de la estimulación del G.C.A. sobre un flujo alto de saliva de origen parasimpático, previa administración de un bloqueante alfa-adrenérgico.



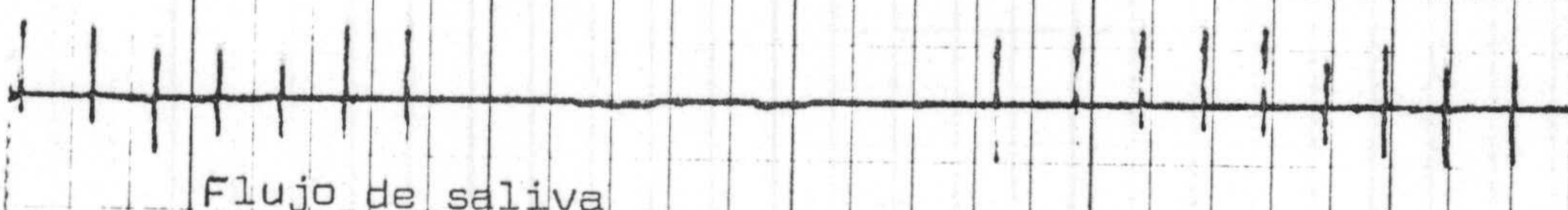
Reg 4.- Efecto de la estimulación
del G.C.A. sobre un flujo alto de
saliva de origen parasimpático, pre-
via administración de un bloqueante
beta-adrenérgico.

140 Presión sanguínea mm de Hg



20
0

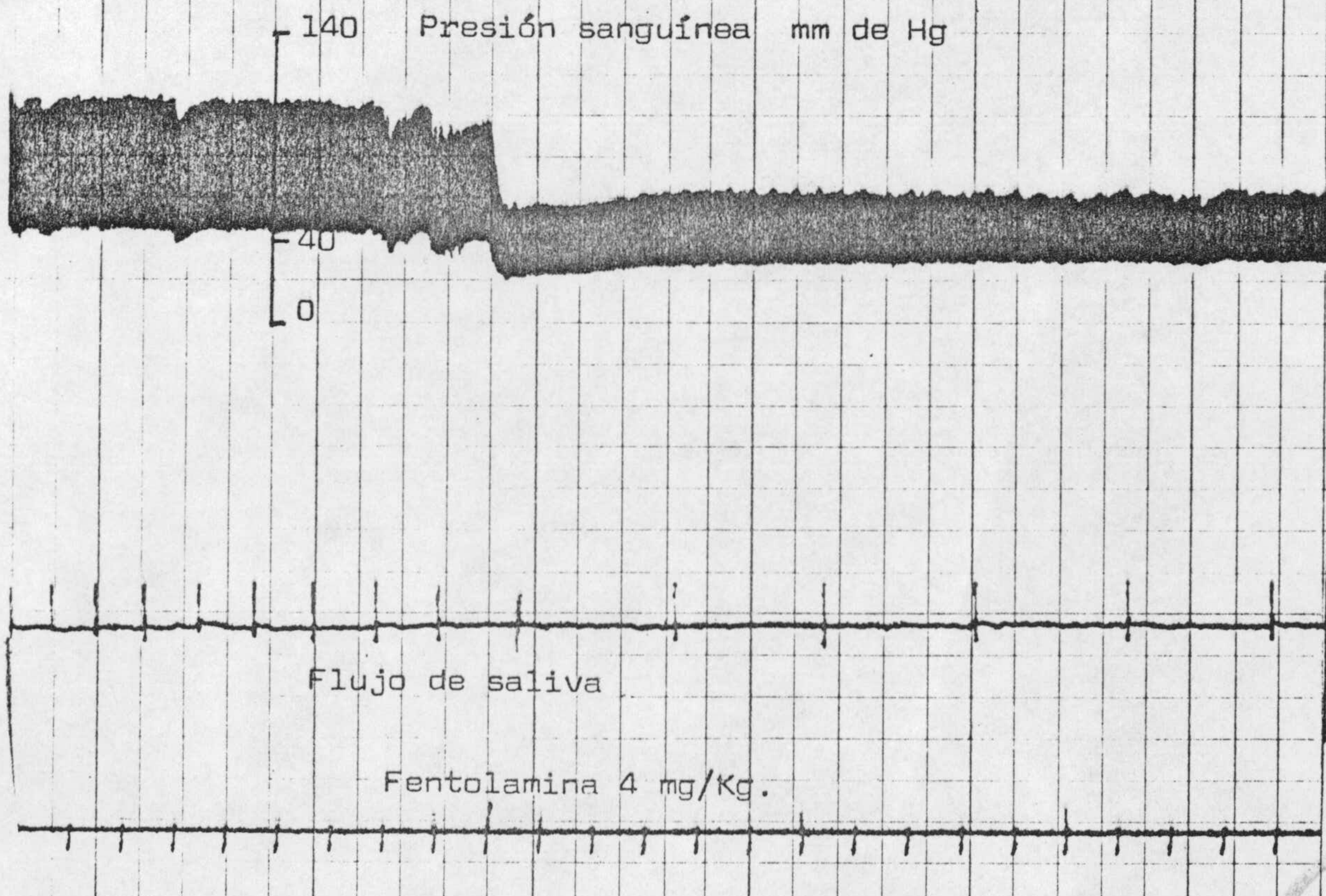
Flujo de saliva



Tiempo en min.

Est. G.C.A. 15V/0.5ms/25p.p.s.

Reg 5.- Efecto "per se" de un bloqueante alfa-adrenérgico sobre un flujo bajo de saliva de origen parasimpático.



Reg 6.- Efecto "per se" de un bloqueante beta-adrenérgico sobre un flujo bajo de saliva de origen parasimpático.

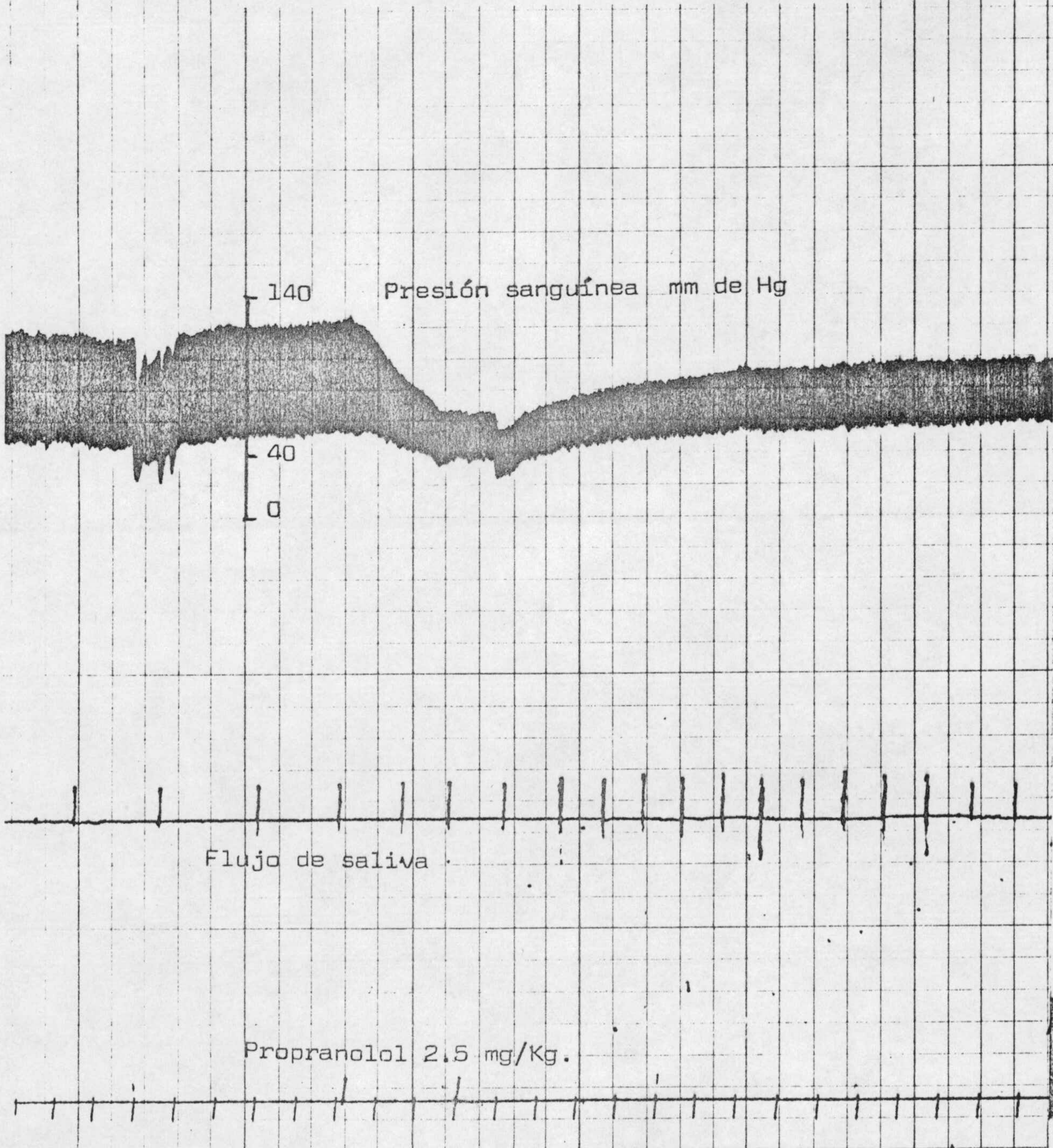


Fig.1.—Relación dosis de pilocarpina-efecto secretor, en las glándulas parótida (datos de MARTINEZ DE VICTORIA (107)) y mandibular.

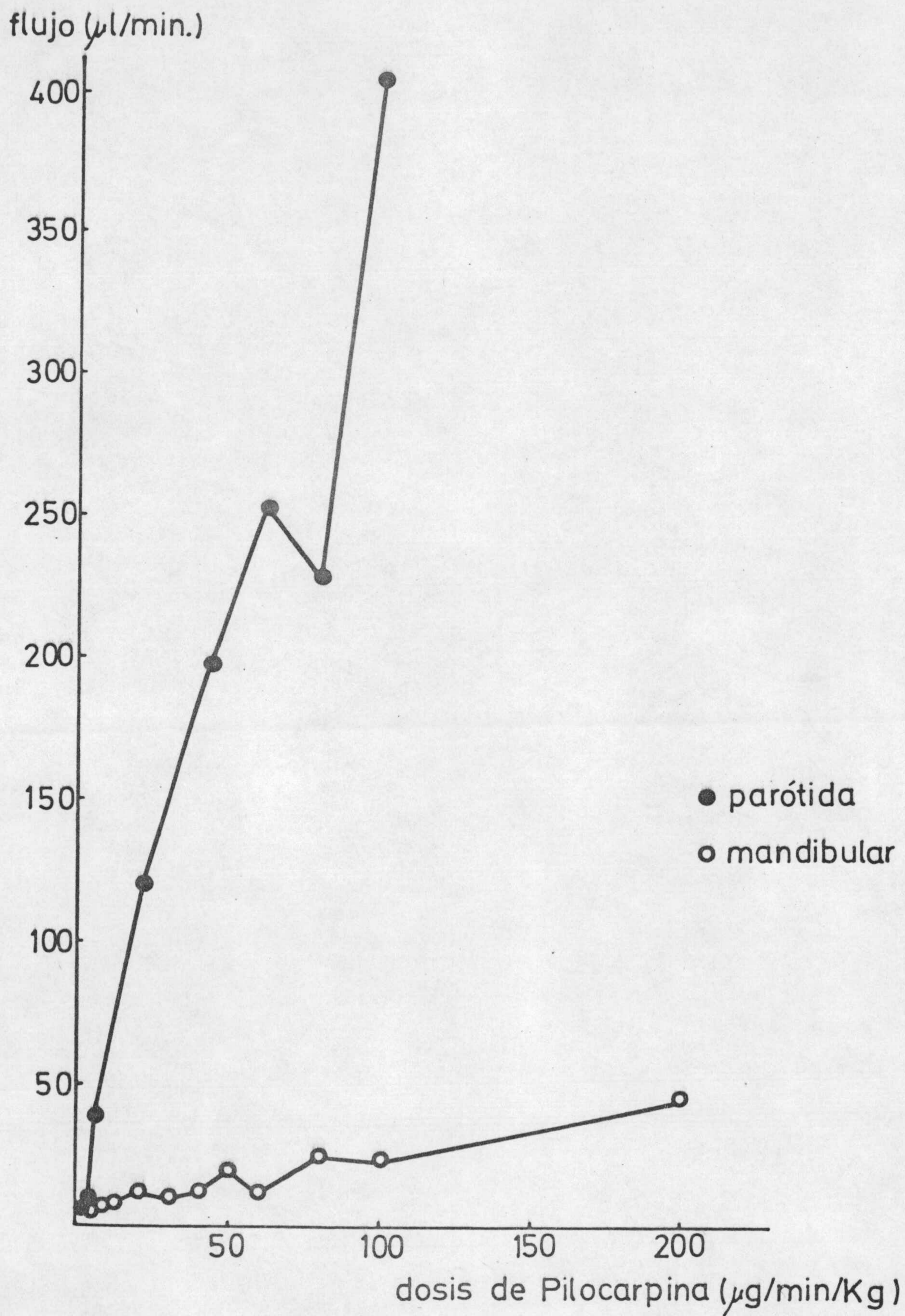


Fig.2.--Efecto de la estimulación del G.C.A.(15v/
0,5ms/25pps) sobre el flujo basal de
saliva.

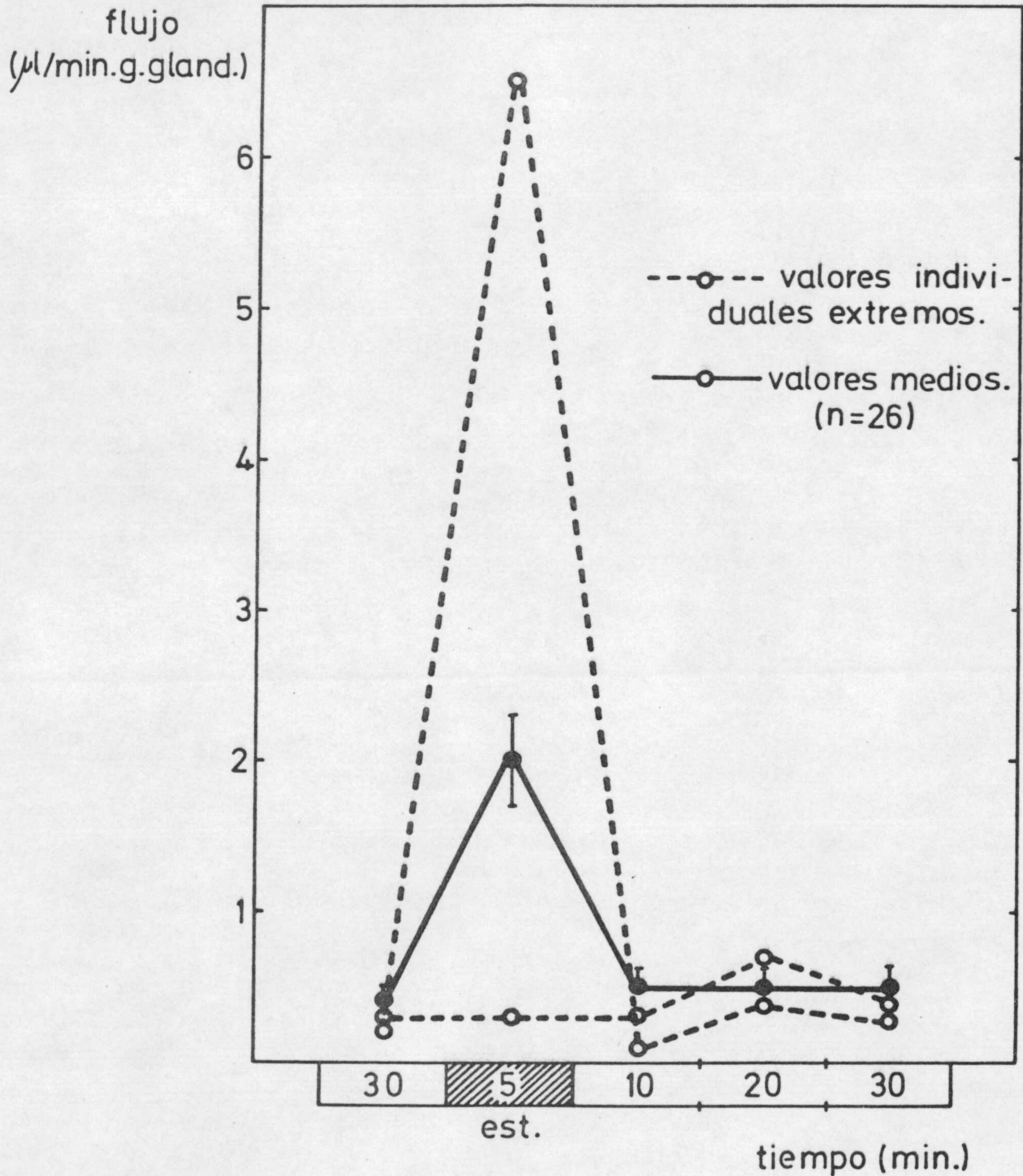


Fig.3-Evolución temporal de la respuesta a la estimulación simpática.

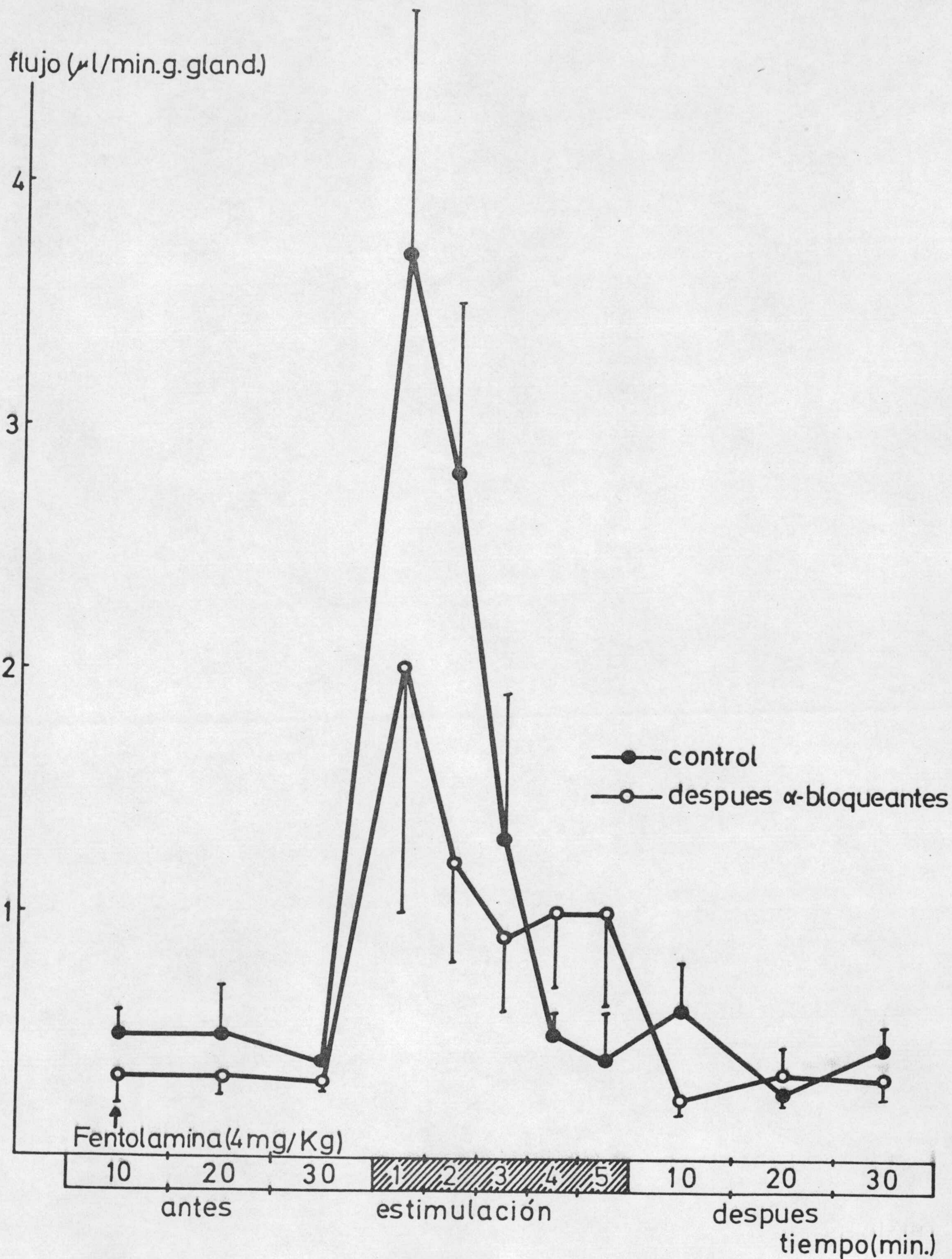


Fig.4.-Efecto de la estimulación del GCA (15v/0,5ms/25pps) sobre el flujo basal de saliva y el flujo de sangre a través de la glándula.

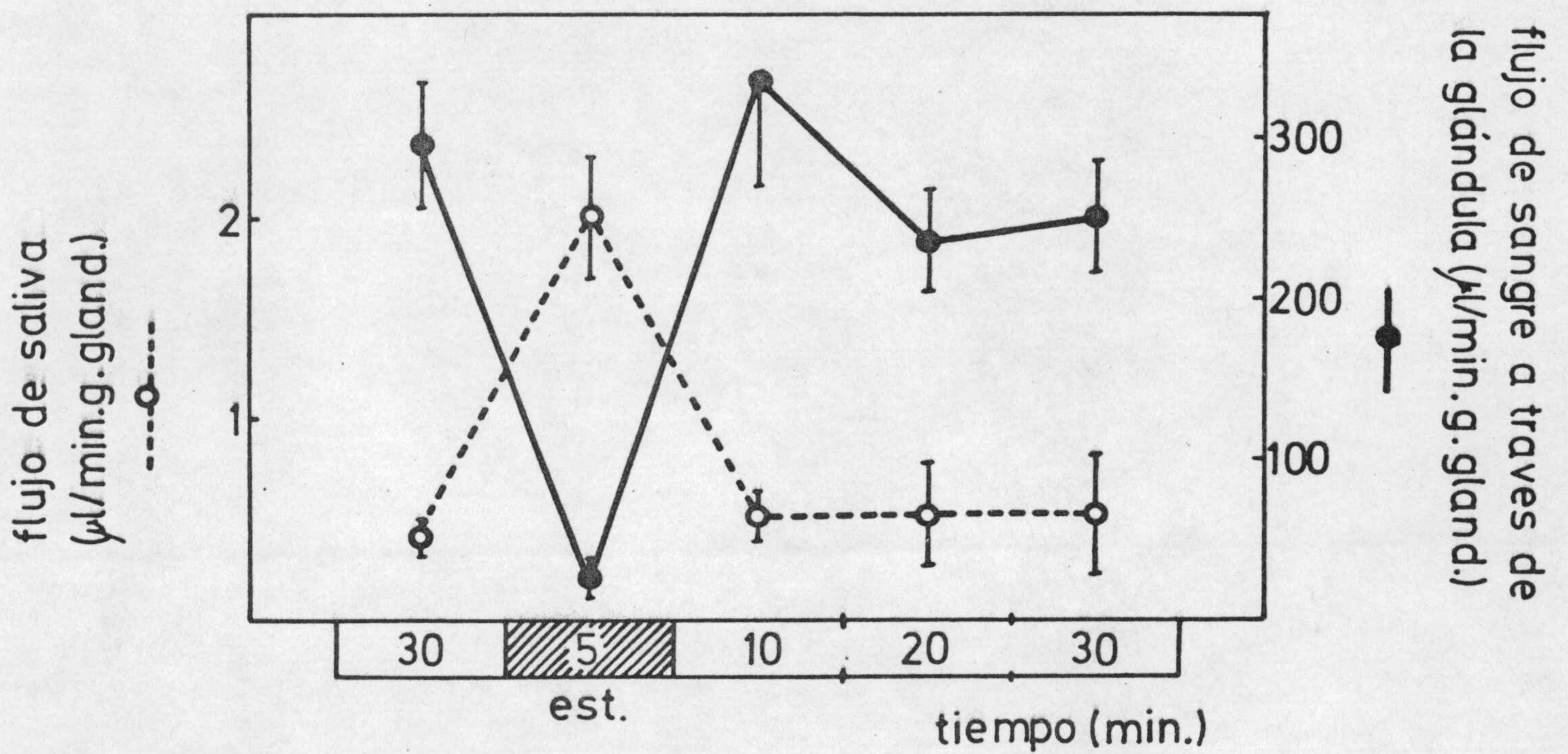


Fig. 5.-Efecto de la estimulación simpática sobre el flujo basal de saliva y el flujo de sangre a través de la glándula.

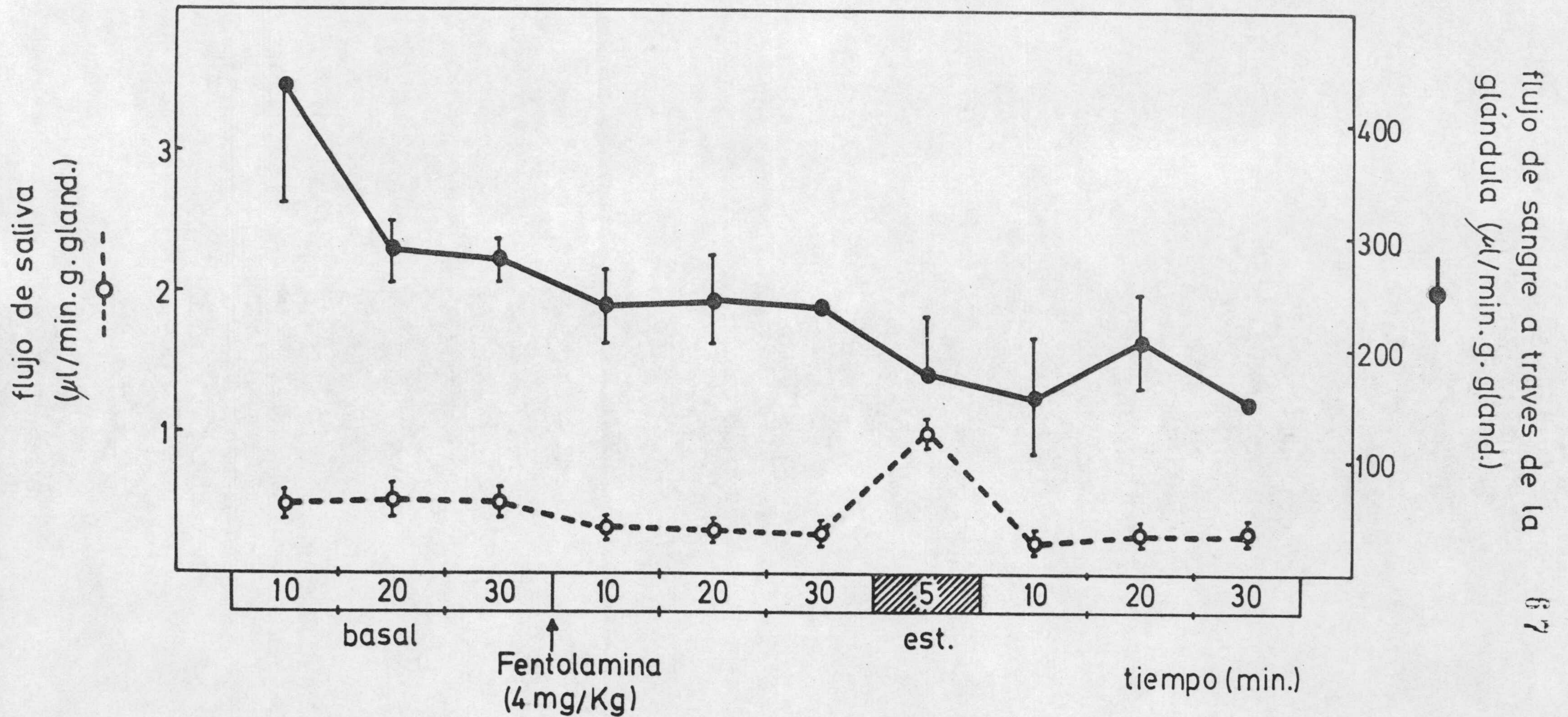


Fig.6.-Efecto de la estimulación simpática sobre el flujo basal de saliva y el flujo de sangre a través de la glándula.

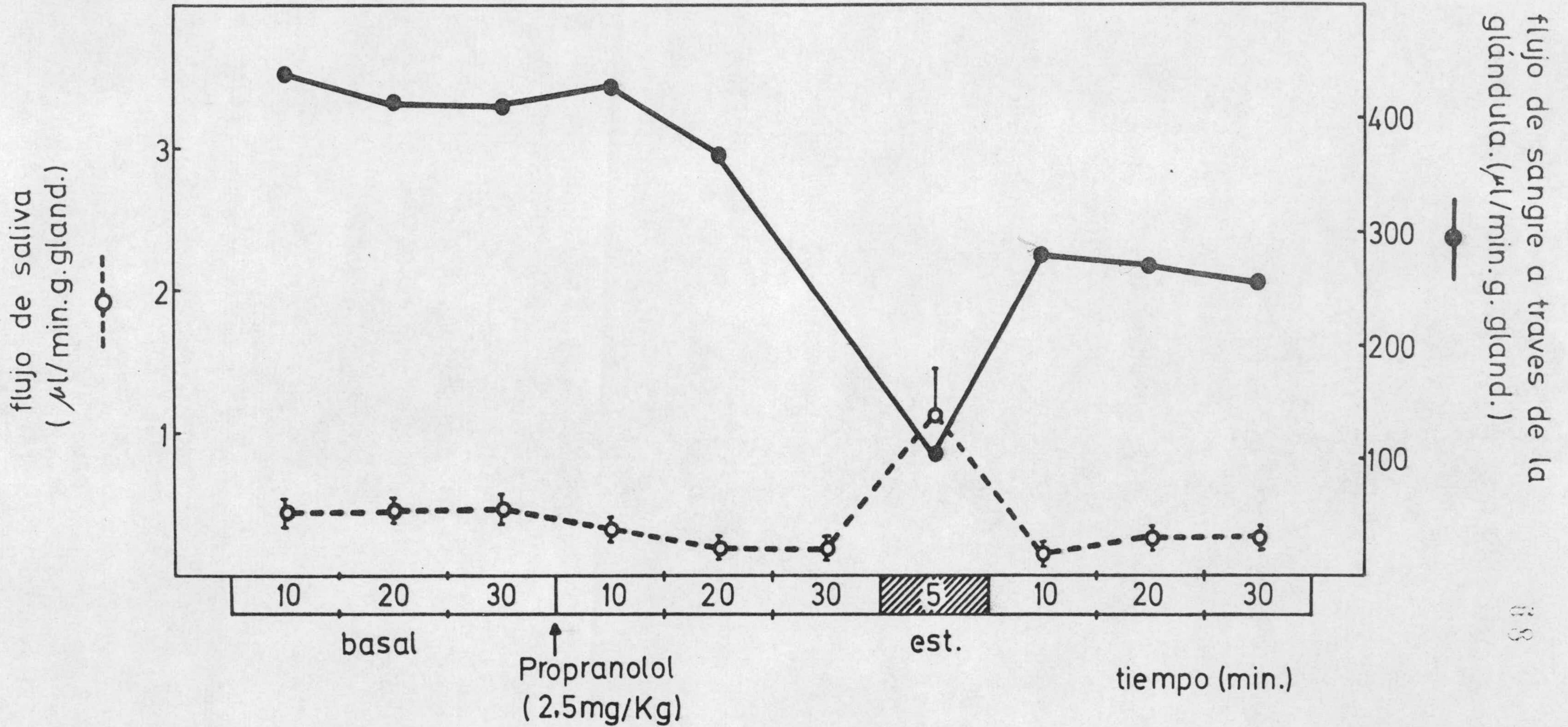


Fig.7.-Efecto de la estimulación del GCA (15v/0,5ms/25pps) sobre el flujo basal de saliva previa administración de un agente bloqueante α -adrenérgico.

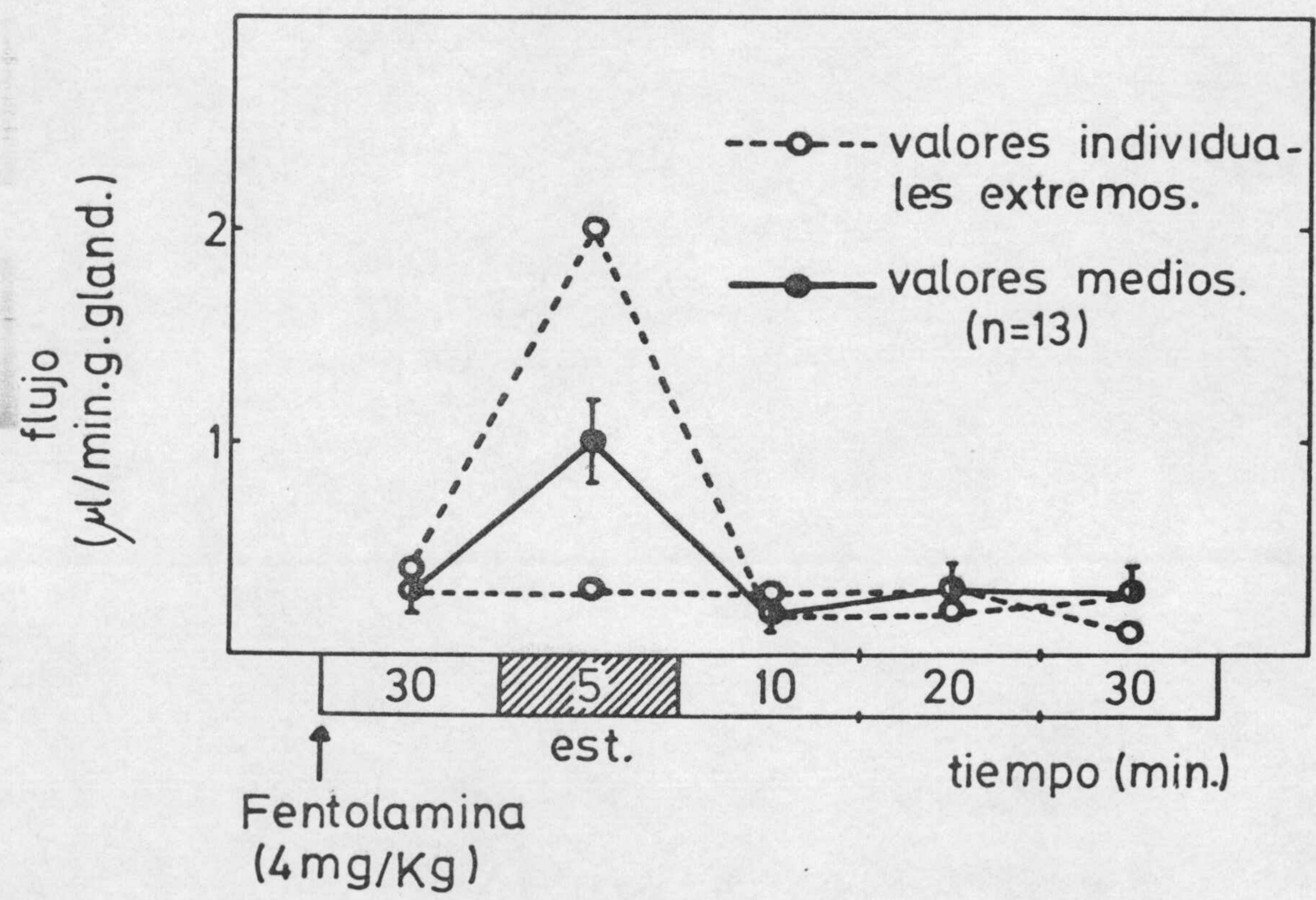


Fig.8.-Efecto de la estimulación del GCA (15v/0,5ms/25pps) sobre el flujo basal de saliva previa administración de un agente bloqueante β -adrenérgico.

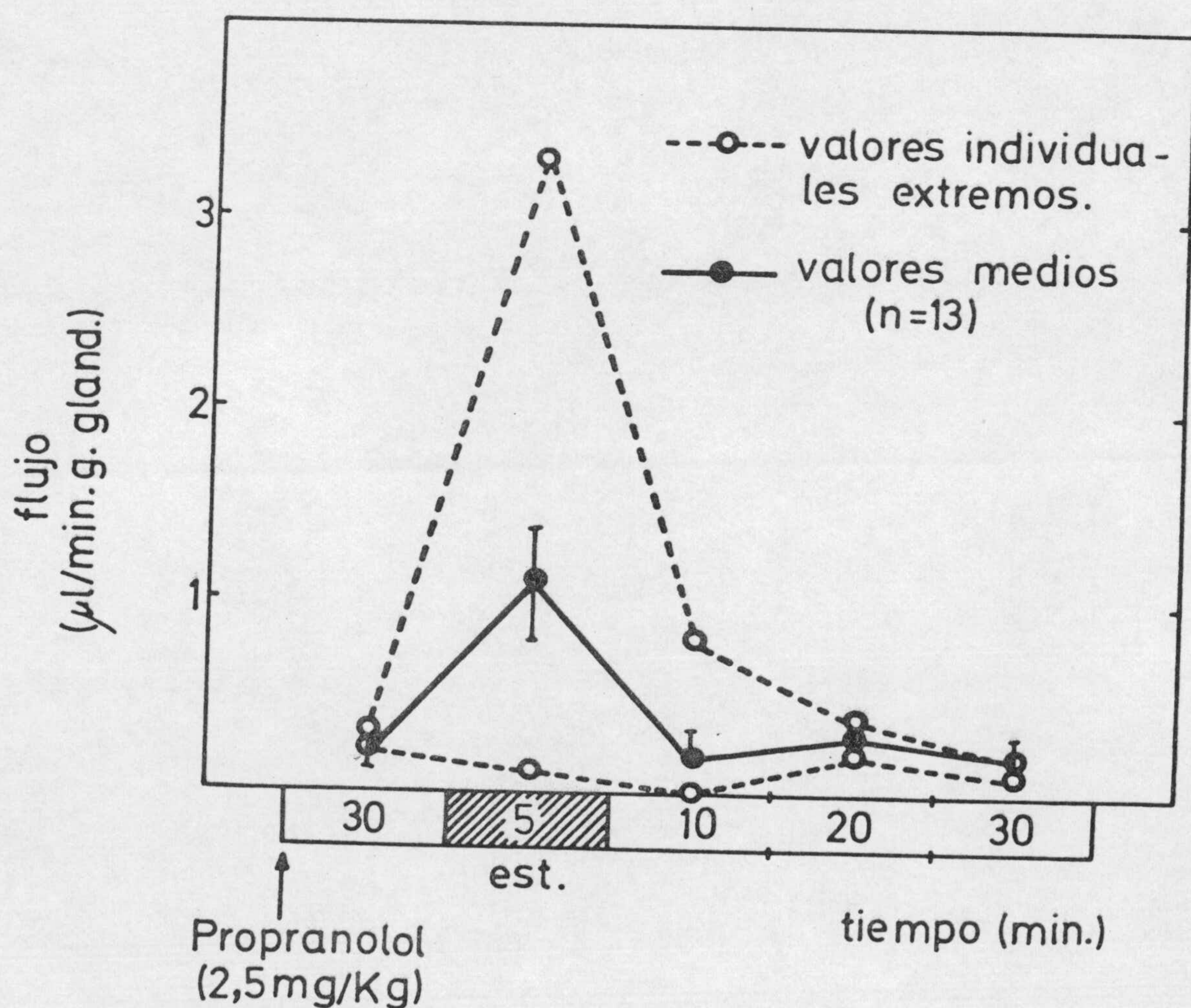


Fig.9.--Efecto de la estimulación del GCA (15v/0,5ms/25 pps) sobre un flujo de saliva bajo de origen parasimpático.

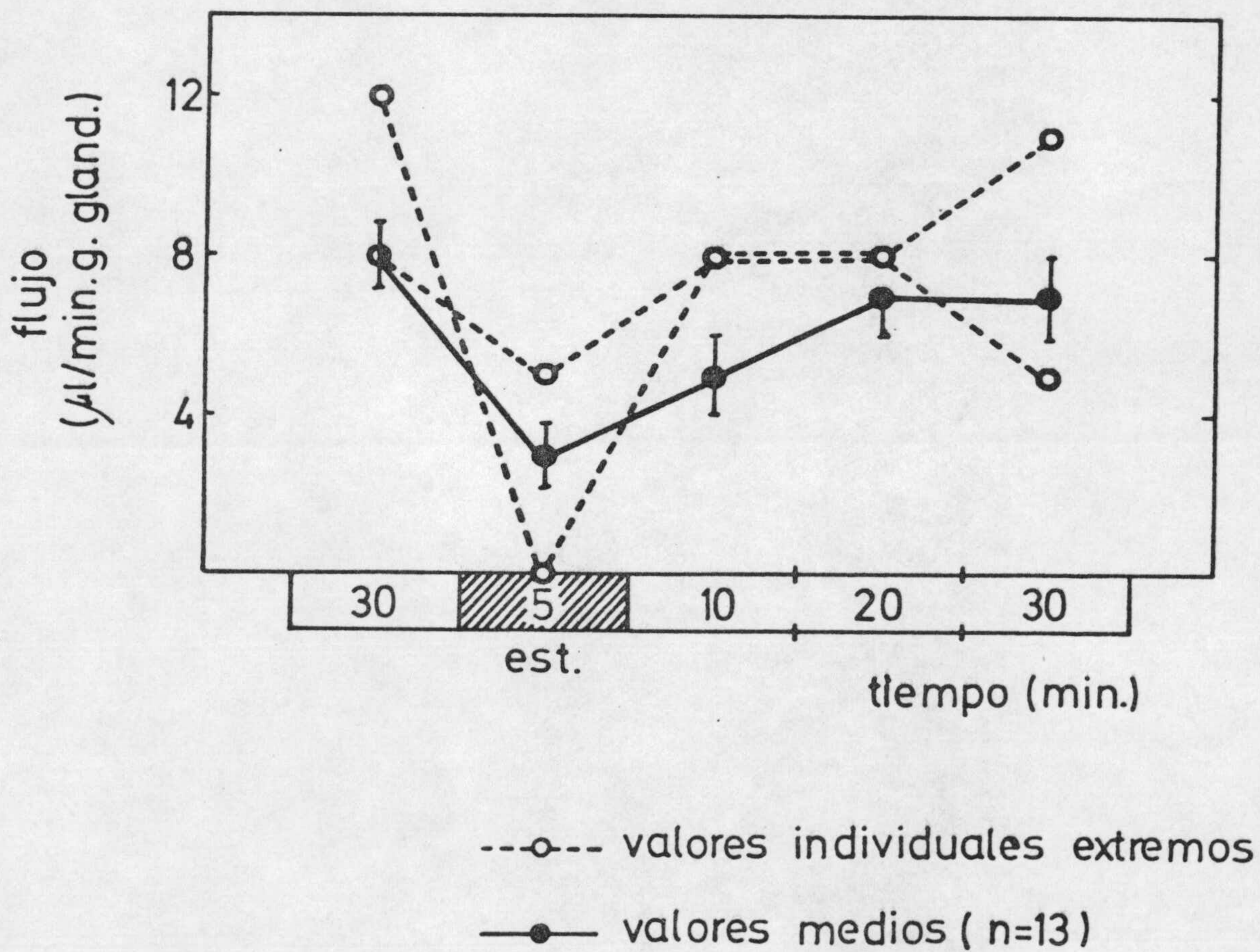


Fig.10.-Efecto de la estimulación del GCA (15v/0,5ms/25pps) sobre un flujo de saliva bajo de origen parasimpático, tras bloqueo de α -receptores.

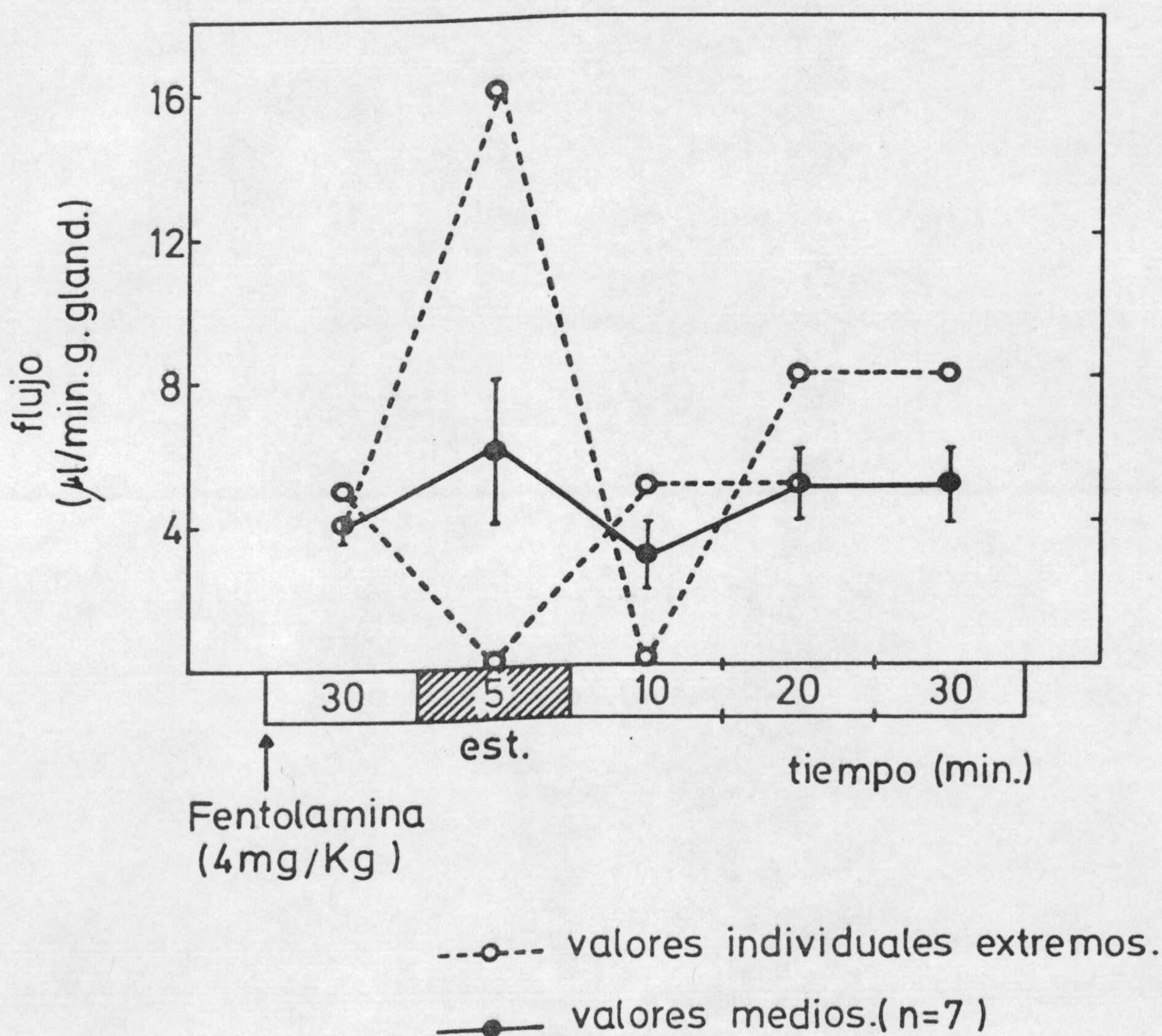


Fig.11.-Efecto de la estimulación del GCA (15v/0,5ms/25pps) sobre el flujo de sangre a través de la glándula segregando a un flujo bajo de origen parasimpático.

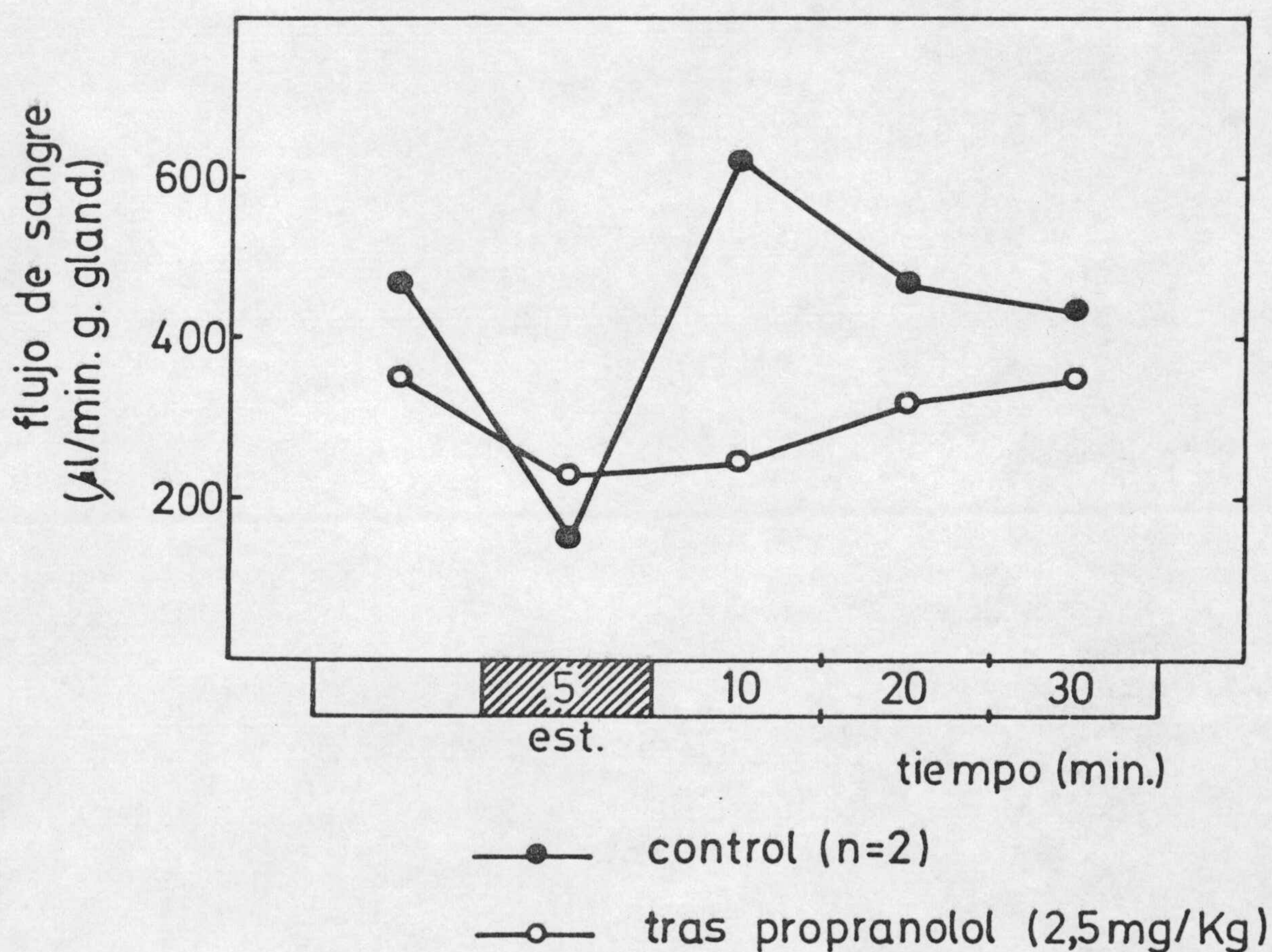


Fig.12.- Efecto de la estimulación del GCA (15v/0,5ms/25pps) sobre un flujo de saliva bajo de origen parasimpático, tras bloqueo de β -receptores.

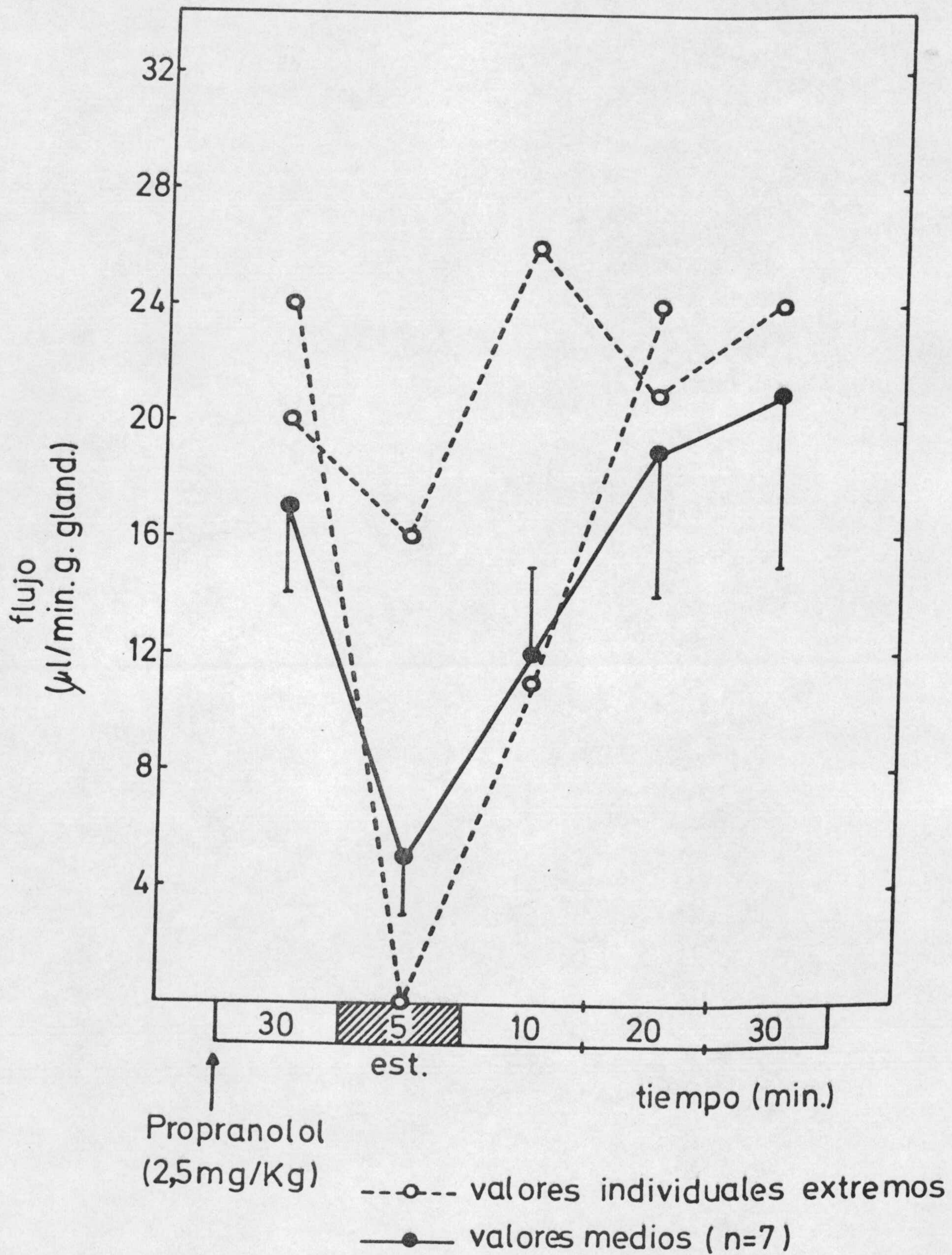


Fig.13.--Efecto de la estimulación del GCA (15v/0,5ms/25 pps) sobre el flujo de saliva cuando la glándula esta segregando a un flujo alto de origen parasimpático.

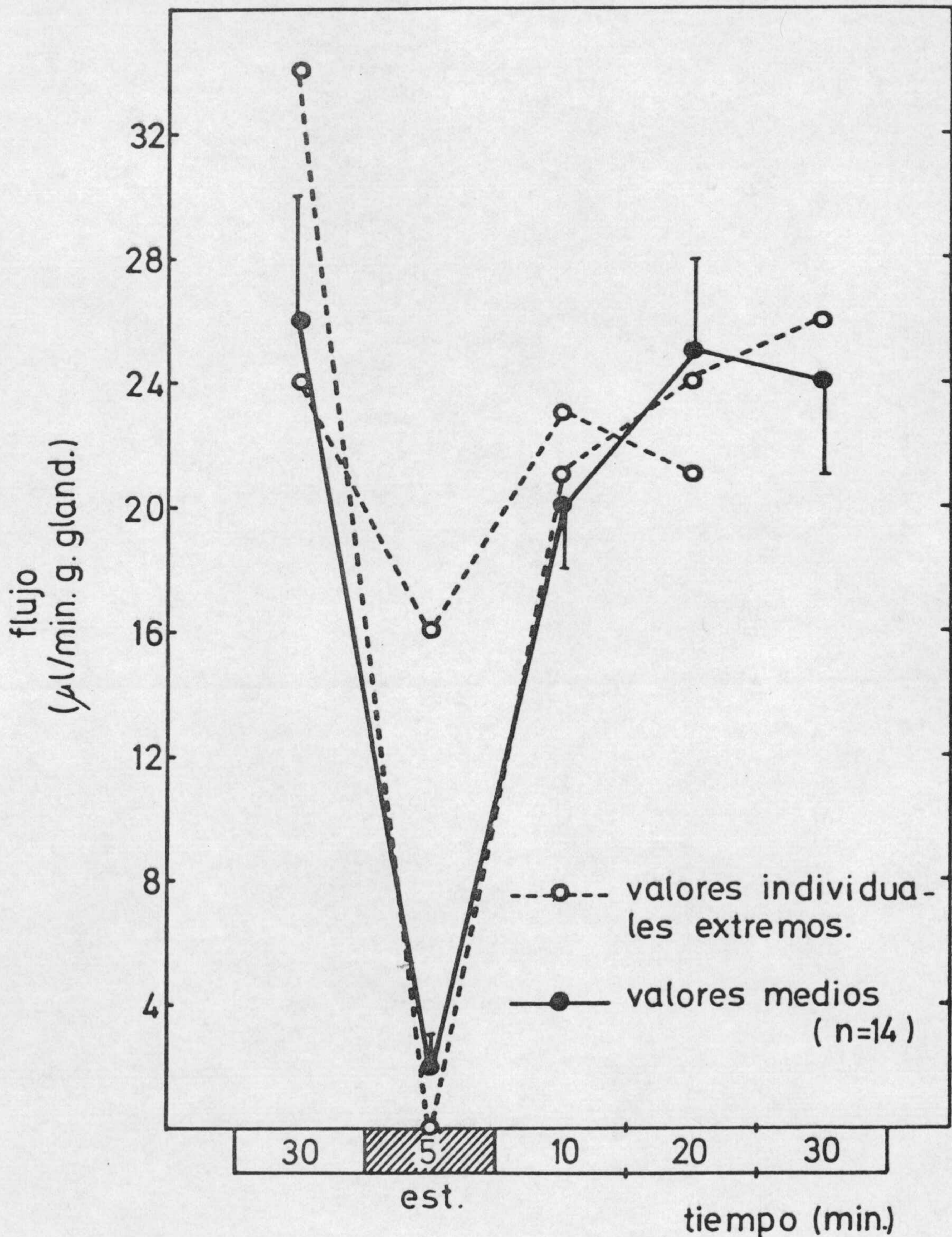


Fig.14.-Efecto de la estimulación del GCA (15v/0,5ms/25pps) sobre el flujo de saliva cuando la glándula esta segregando a un flujo alto de origen parasimpático, previa administración de un agente bloqueante α -adrenérgico.

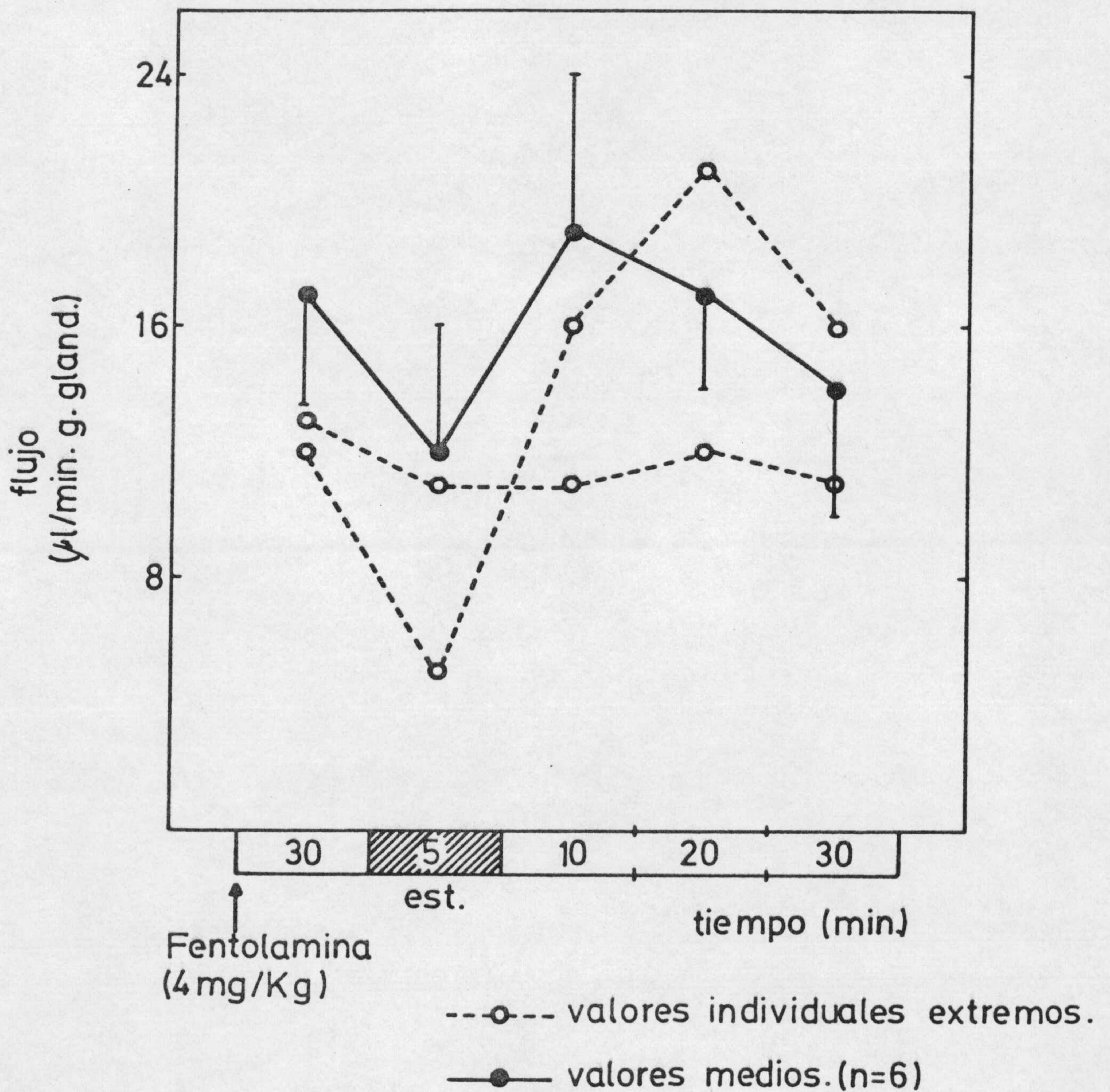


Fig.15.-EFECTO DE LA ESTIMULACION DEL GCA (15v/0,5ms/25pps) SOBRE EL FLUJO DE SALIVA CUANDO LA GLANDULA ESTA SEGREGANDO A UN FLUJO ALTO DE ORIGEN PARASIMPATICO PREVIA ADMINISTRACION DE UN β -BLOQUEANTE.

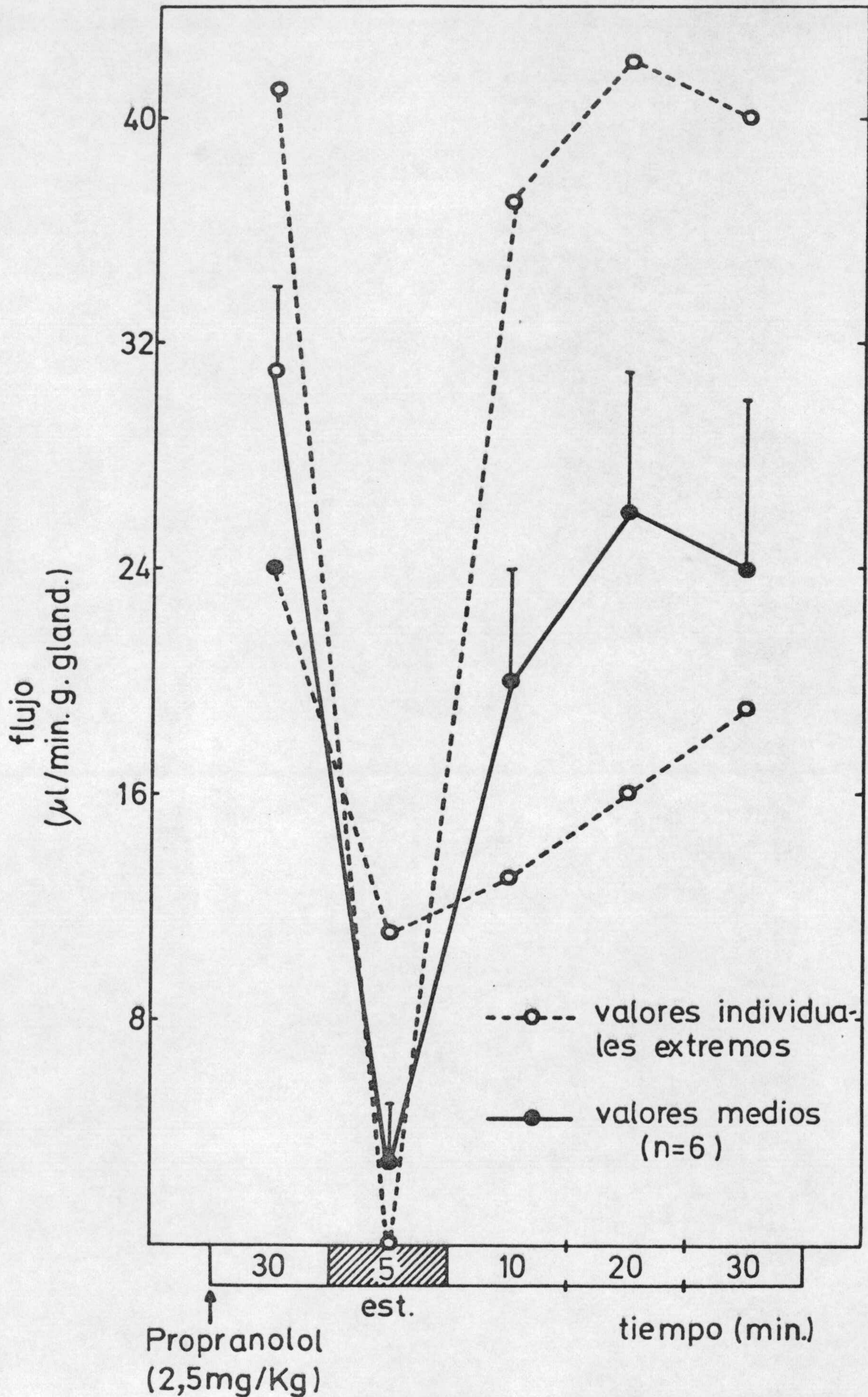


Fig.16.-Efecto "per se" de un agente bloqueante α -adrenérgico sobre el flujo de saliva en distintas condiciones experimentales.

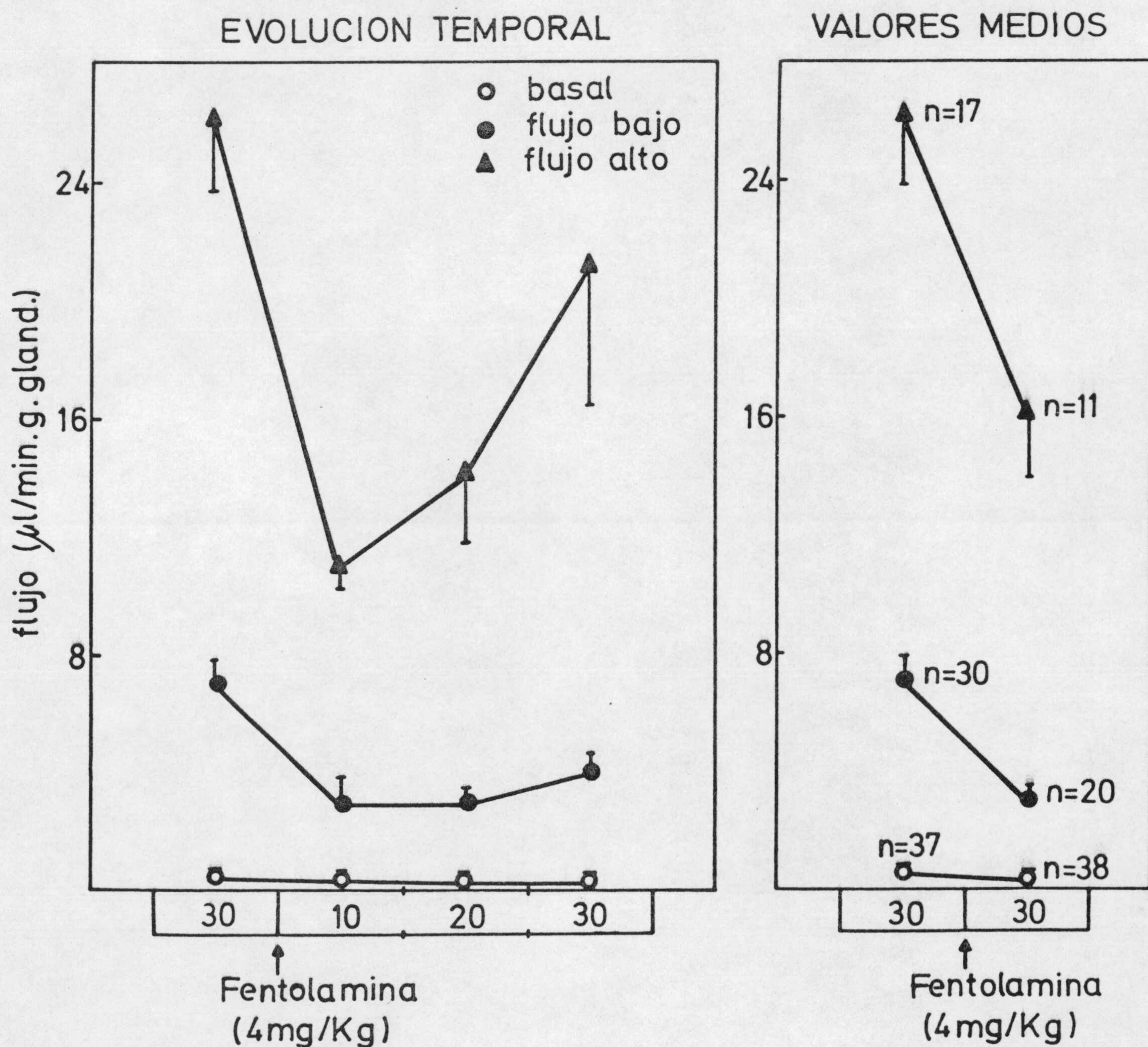
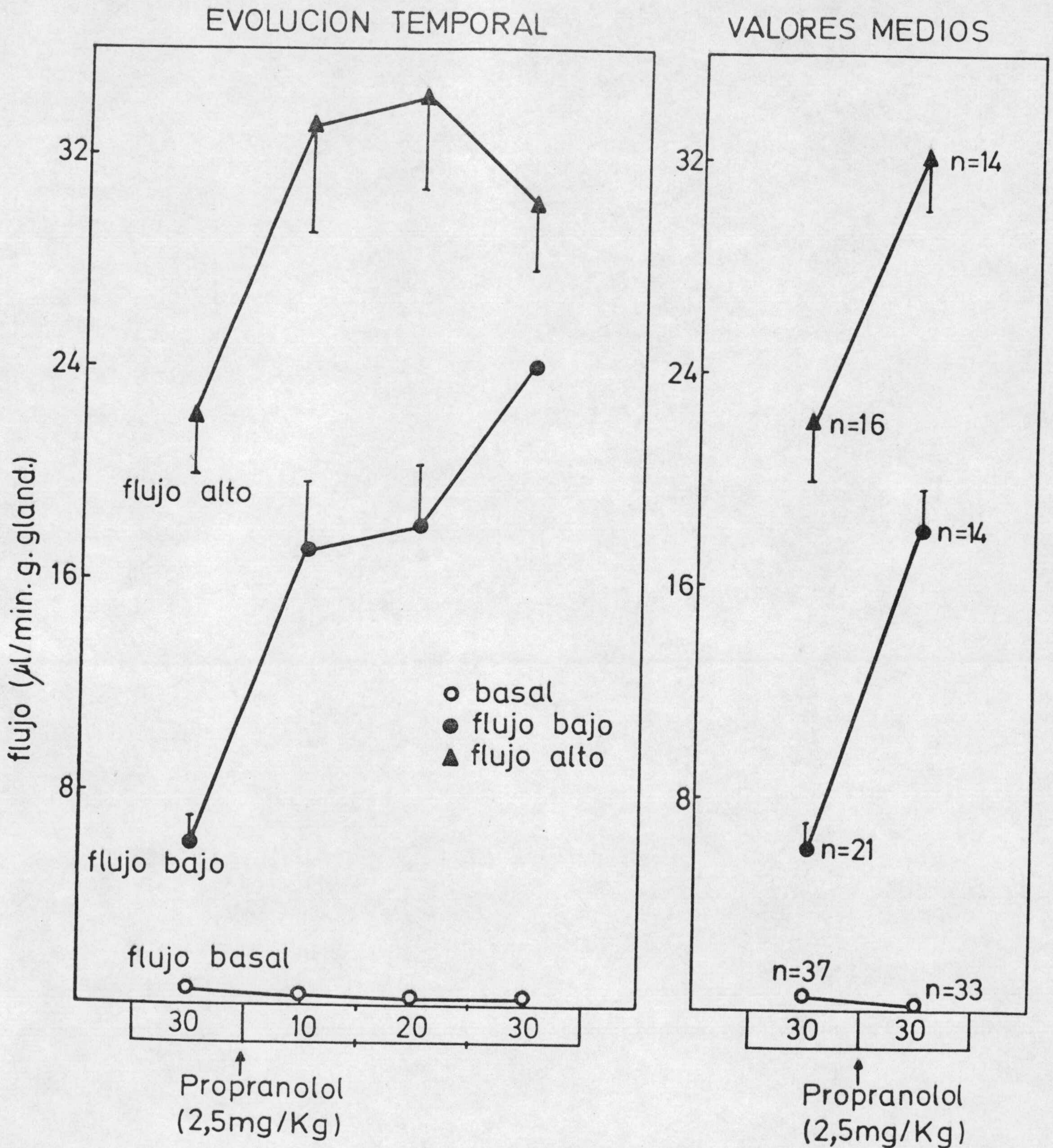


Fig.17.-Efecto "per se" de un agente bloqueante β -adrenérgico sobre el flujo de saliva en distintas condiciones experimentales.



5.- DISCUSION DE RESULTADOS

5.1.- SOBRE LA SECRECIÓN EN CONDICIONES BASALES Y LA RESPUESTA A LA PILOCARFINA

Ha sido descrito desde hace años el hecho de que la glándula mandibular del conejo se encuentra entre aquellas glándulas salivares que poseen una secreción de reposo; así mismo se ha demostrado que se trata de una auténtica secreción espontánea por cuanto, de acuerdo con Nordenfelt y Ohlin (124) no se afecta por sección de las fibras aferentes simpáticas y parasimpáticas ni por administración de atropina o bloqueantes alfa-adrenérgicos, y según Smaje (157) se mantiene, aunque reducida, en glándula aislada y perfundida con sangre de un conejo donante, de forma tal que, en opinión del autor sólo permanecería una hipotética influencia de posibles secretagogos circulantes. En este sentido la glándula mandibular del conejo se asemeja a la parótida de rumiantes (117) (35) y a la sublingual del gato (38) perro y rata (129) y se comporta de forma distinta a la parótida del conejo, que carece de secreción espontánea (124) (112) y (114) tanto en animales anestesiados como no anestesiados.

En nuestros ensayos el flujo de reposo alcanza un valor medio de $0.4 \pm 0.04 \mu\text{l}/\text{min. g. glándula}$ (n=26) (tabla I), lo que sensiblemente coincide con los datos de Nordenfelt y Ohlin (124) y está dentro del margen dado por Gjørstrup (70) y por Smaje (157) (158); por otra parte estamos de acuerdo con este autor en cuanto a la gran variabilidad interindividual del flujo basal, que, por el contrario es notablemente constante para cada animal.

Dado que, como ya se ha expuesto, nuestro objetivo era estudiar las respuestas de la glándula mandibular del conejo a la estimulación simpática, bajo distintas condiciones de flujo previo, nos hemos visto en la necesidad de utilizar un estímulo de tipo parasimpático; se

ha elegido la pilocarpina, aún a sabiendas de las posibles interferencias de este fármaco con receptores adrenérgicos, en base a los resultados de Schneyer y Hall (146) (147) quienes afirman, en la parótida de rata, que dichas interferencias sólo afectan a la composición orgánica de la saliva, y de Martínez de Victoria (107), que, en la parótida del conejo, encuentra que la infusión endovenosa de pilocarpina es capaz de mantener flujos notablemente constantes y una excelente relación dosis-efecto. Nuestros resultados en la mandibular están en general de acuerdo con los de este autor, siempre que no se empleen dosis muy altas de pilocarpina, en cuyo caso se aprecia una tendencia clara al agotamiento de la glándula; además, aunque existe correlación estadísticamente significativa ($p < 0.001$) entre dosis del fármaco y flujo, no se puede decir que haya una buena relación dosis-efecto, -siendo los resultados extraordinariamente variables. Los valores medios recogidos en la Fig. 1, comparativamente para parótida y mandibular, revelan claramente que ésta última es mucho menos sensible a la pilocarpina que la primera; esta observación coincide plenamente con lo descrito por Nordenfelt y Ohlin (124) y es concordante con -- las observaciones histológicas de los distintos patrones de inerva--ción parasimpática en ambas glándulas (64). Por todo ello se han empleado en cada caso las dosis de pilocarpina necesarias para obtener los rangos de flujo que se buscaban, y que hemos fijado arbitrariamente entre 1 y 13 $\mu\text{l}/\text{min.g.}$ glándula para los flujos llamados bajos, y entre 14 y 43 $\mu\text{l}/\text{min.g.}$ glándula para los altos. Por esta razón - a lo largo de la Memoria, no se especifican las dosis de pilocarpina, sino que todos los resultados se refieren a los flujos previos.

5.2.- SOBRE LA INFLUENCIA DE LA ESTIMULACION SIMPATICA EN LA GLANDULA EN REPOSO

Hemos intentado, en lo posible, mantener en nuestros experimentos un criterio puramente fisiológico; en este sentido, y de acuerdo con la experiencia previa en nuestro Departamento (107) (108) (112) (113) se ha empleado en todos los casos la estimulación directa del G.C.A., sin cortar el tronco simpático, no habiéndose observado cambios circulatorios generales, aparte de ligeros, pasajeros y esporádicos incrementos de la presión arterial (Registro 1). No se han utilizado agentes agonistas adrenérgicos, ya que los resultados previos en parótida (108) (112) (113) indican, como por otra parte era de esperar, que las respuestas a estos fármacos son mucho menos fiables - que las debidas a la estimulación directa. Únicamente se han usado - agentes bloqueantes alfa y beta adrenérgicos, igualmente seleccionados y dosificados en base a resultados anteriores (108), para intentar discernir el mecanismo de los efectos observados. Los parámetros de estimulación se han fijado en 15v/0.5 ms/25 pps, valores que no difieren grandemente de los empleados por otros autores, si bien se han forzado ligeramente las condiciones, a la vista de la información bibliográfica que definía a la glándula mandibular del conejo como poco sensible a la estimulación simpática (61) (62); por otra parte estos parámetros nos permitían comparar los resultados con los obtenidos en nuestro Departamento en la parótida de la misma especie en idénticas condiciones experimentales.

De un total de 26 ensayos, la estimulación simpática indujo un incremento del flujo de saliva en todos menos uno; el valor medio pa-

sa de 0.4 ± 0.04 a $2.0 \pm 0.30 \mu\text{l}/\text{min.g.}$ glándula (tabla I, Fig.2). Estos resultados son coherentes con los descritos por Smaje (157) con parámetros de estimulación ligeramente diferentes (5-10 v/1 ms/20 pps) para la misma glándula y especie.

Por el contrario Fritz (61) con voltajes supramáximos y altas frecuencias (20-40 pps) no obtiene incrementos en el flujo de saliva, lo que a su vez confirma los resultados anteriores de Nbrdenfelt y Ohlin (124) y de Morley y col. (121). Por su parte Gjørstrup (70), con frecuencias que llegan a 5 pps encuentra un efecto positivo en 11 de 14 conejos; si bien no le concede demasiada importancia.

No estamos en condiciones de explicar convincentemente las diferencias entre estos resultados, pero lo que si se desprende con absoluta claridad de nuestros datos, es que la estimulación simpática, en nuestras condiciones experimentales, multiplica por cinco el flujo de saliva previo, y naturalmente esta diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

Diversos autores (124) (121) (61) han establecido que la glándula parótida del conejo es más sensible a la estimulación simpática que la mandibular de la misma especie. La comparación de nuestros resultados con los de Martínez de Victoria (112) en la parótida, confirma plenamente el punto de vista expuesto: en efecto en la parótida, que como se sabe carece de secreción basal, una estimulación idéntica del G.C.A. induce flujos de saliva de $28 \pm 4.7 \mu\text{l}/\text{min.}$; los incrementos absolutos encontrados en la glándula mandibular ($0.9 \pm 0.2 \mu\text{l}/\text{min.}$) son significativamente inferiores ($p < 0.001$). En resumen coincidimos con la interpretación de Smaje (157), quien opina que muy probablemente el hecho de que otros investigadores no hayan notado el efecto positivo de la estimulación simpática, se debe a que dicho efecto es ligero, cuando se compara, no sólo con las respuestas a la estimula --

ción parasimpática en la misma glándula, sino con las evocadas por la estimulación simpática en la parótida de la misma especie.

En nuestros ensayos, la respuesta secretora simpática aparece con un corto periodo de latencia (del orden de 15 a 30 seg.) y, aún cuando a veces se mantiene durante el periodo de estimulación, siempre tiende a ir disminuyendo a lo largo del mismo; tal hecho se puede apreciar en la Fig. 3 en la que se han representado los valores medios correspondiente a 4 conejos calculados minuto a minuto, y en general confirma las observaciones de Gjørstrup (70). Posteriormente el flujo vuelve a la normalidad con relativa rapidez, en los primeros 10 minutos (tabla I).

Teóricamente el incremento de flujo de saliva por la estimulación simpática podría deberse a uno o varios de los siguientes mecanismos:

1º) Un hipotético efecto vasodilatador, que no existe en nuestro caso, ya que el flujo sanguíneo de salida de la glándula está de hecho drásticamente reducido durante la estimulación (registro 1) coincidiendo con el mayor flujo de saliva (Fig. 4).

Después de la estimulación se presenta una vasodilatación retardada (Fig. 4) no tan marcada como en otras especies, de acuerdo con lo indicado por Morley y col. (121); esta vasodilatación desaparece por bloqueo previo de receptores tanto alfa-adrenérgicos (Fig. 5) como beta-adrenérgicos (Fig. 6), por lo que parece que podría deberse en parte a fibras simpáticas vasodilatadoras que actuarían a través de receptores beta-adrenérgicos y en parte a la liberación de kali--kreina, mediada por receptores alfa (69) (156) (6), lo que de nuevo confirma lo indicado por Morley y col. (121). En todo caso, dicha vasodilatación no se acompaña en absoluto de un incremento en el flujo de saliva (Fig. 4).

2º) Un efecto secretor sobre células acinares y /o ductales; la distinción entre ambos es difícil de establecer, y necesitaría de ulteriores estudios de micropuntura y microperfusión de los conductos. Una primera aproximación al problema consistiría en el análisis de la composición de la saliva en sustancias orgánicas y electrolitos, que no ha sido realizado.

3º) Un efecto motor sobre elementos mioepiteliales, que estaría de acuerdo con el corto periodo de latencia y con la evolución temporal de la respuesta observada (Fig 3).

De acuerdo con la bibliografía los efectos sobre células mioepiteliales están mediados por alfa-receptores en todas las glándulas estudiadas (51) (50) (57) (59) (89) (90) (93) (167) (19). Por lo que se refiere a las acciones secretoras la situación es menos clara: en la glándula mandibular del gato se trata de un efecto alfa-adrenérgico (22) (39); en la mandibular del perro, en cambio, es beta-adrenérgico (54), así como en la submaxilar del hombre (88); en la mandibular de la rata (1) (53) (141) (151) y parótida del conejo (124) (112) (113) (126) ambos tipos de receptores adrenérgicos están implicados en la respuesta secretora.

En la glándula objeto de nuestro estudio Gjørstrup (70) concluye que el efecto secretor está mediado a través de beta-adrenoreceptores, basándose fundamentalmente en la influencia de la isoprenalina, lo que concuerda con las observaciones de Ohlin (126). En nuestra opinión no existe por el momento base experimental suficiente para una afirmación tajante en este orden de cosas.

Los ensayos realizados por nosotros revelan, como hechos claros, los siguientes: el incremento de flujo obtenido por estimulación simpática no es abolido por la administración de fentolamina -- (tabla II, Fig 7) ni de propranolol (tabla III, Fig 8), ambos a do-

sis elevadas; por lo tanto es obvio que ambos tipos de receptores, -- alfa y beta adrenérgicos, intervienen en la respuesta global observada. La contribución cuantitativa de unos y otros es difícil de establecer, pero nuestros resultados indican que puesto que el efecto del simpático se reduce aproximadamente a la mitad por la inyección previa de cada uno de los agentes bloqueantes no hay un predominio claro de ninguno de los dos tipos de adrenoreceptores.

Las observaciones de Smaje (157) son cualitativamente similares, pero este autor encuentra una reducción de la respuesta simpática más drástica que nosotros, muy especialmente cuando utiliza el agente bloqueante beta adrenérgico. Cabe la posibilidad de que las diferencias se deban a que el investigador mencionado, a pesar de emplear dosis más bajas, realiza la administración por vía arterial, muy cerca de la glándula.

Por otra parte también se deduce de nuestros datos que la intervención de los elementos mioepiteliales está mediada, al menos en gran parte, por receptores alfa adrenérgicos; en efecto la comparación realizada en la fig 3, entre el modelo de respuesta a la estimulación simpática de los animales control y de los tratados con el alfa bloqueante, pone de manifiesto que en segundo caso las oscilaciones durante la estimulación son menores, y que el flujo se mantiene por encima de los valores previos durante todo el periodo; es decir que se ha evitado el rápido y pasajero incremento de flujo inicial provocado por la contracción de las células mioepiteliales.

Ahora bien, lo que no estamos en condiciones de afirmar es si la entrada en actividad de los receptores alfa, además de la respuesta motora sobre elementos mioepiteliales, induce o no un efecto puramente secretor; o, dicho de otra forma, no podemos dilucidar si la acción secretora está mediada exclusivamente por beta receptores o

bien intervienen en alguna medida los alfa receptores. Para llegar a una conclusión sobre este problema sería preciso llevar a cabo, previa administración del agente bloqueante beta adrenérgico, uno o varios de los siguientes ensayos:

1º) medida de la presión intraductal, la cual se elevaría bruscamente si intervienen los elementos mioepiteliales, y en cambio lo haría de forma progresiva y retardada si se trata de un efecto secretor; una información complementaria sobre este punto puede obtenerse mediante la inyección retrógrada de solución salina por el conducto principal. Ambas maniobras resultan difíciles y problemáticas dado el calibre extraordinariamente pequeño del sistema de conductos.

2º) estudio de la composición de la saliva, sobre todo en sustancias orgánicas, la cual no debe variar por la expulsión de la saliva preformada (efecto motor) y sí por actuación sobre los acinis (efecto secretor). La dificultad de dicho estudio se basa en la pequeñísima cantidad de muestra recogida y en la ausencia de actividad enzimática medible en estas condiciones.

3º) experimentos con ligadura crónica del conducto excretor, con el fin de conseguir la degeneración del tejido acinar; en este caso la complicación radica en la casi absoluta imposibilidad de realizar esta intervención sin dañar las fibras preganglionares parasimpáticas o los elementos ganglionares.

4º) estudios de registros de potenciales intraglandulares, concretamente en las células acinares, lo que presenta problemas de instrumentación evidentes.

De hecho uno y otro de los métodos expuestos se ha aplicado a diferentes glándulas y especies, pero, hasta el momento, en la bibliografía consultada, no existe información sobre la mandibular del conejo, no sólo por razones técnicas, sino fundamentalmente por las --

características de la respuesta secretora. Así no es posible llegar a conclusiones definitivas, y estamos necesariamente de acuerdo con el planteamiento de Smaje (157), quien propone dos hipótesis alternativas: o bien el efecto secretor es beta-adrenérgico y el motor alfa adrenérgico, o bien existen mecanismos secretores alfa y beta adrenérgicos, aunque se mantenga la respuesta motora alfa adrenérgica.

5.3.- SOBRE LA INFLUENCIA DE LA ESTIMULACION SIMPATICA EN LA GLANDULA SEGREGANDO A UN FLUJO BAJO DE ORIGEN PARASIMPATICO

Cuando la estimulación del G.C.A. se realiza sobre la glándula sometida a una infusión de pilocarpina, y segregando a un flujo comprendido entre 1 y 13 μ l/min.g. glándula (tabla IV, Fig. 9) el flujo medio de saliva se reduce significativamente ($p < 0.001$); el descenso se aprecia en todos los animales ($n=15$) y en 8 de ellos la secreción se anula totalmente. Con posterioridad el flujo se recupera con relativa rapidez, y ya en los primeros 10 minutos la reducción con respecto a los valores previos es escasamente significativa ($p < 0.05$); a los 20 y 30 minutos el flujo ha vuelto a la normalidad.

Los únicos datos bibliográficos que conocemos comparables a los nuestros son los dados por Gjørstrup (70), aunque la comparación tiene sus limitaciones, por cuanto este autor no especifica los rangos de flujo previo a que trabaja y se limita a hablar de un flujo lento de origen parasimpático. En tales condiciones, encuentra un ligero aumento en 4 animales, disminución en 8 y no observa cambios en otros 8. Estamos de acuerdo con este investigador respecto a la ausencia de efecto secretor neto del simpático en esta situación experimental, pero la acción inhibidora se manifiesta más clara y patente en nuestros ensayos, lo que tal vez pueda deberse a las condiciones más extremas de estimulación empleadas por nosotros.

En todo caso, los resultados contrastan marcadamente con los descritos por Martinez de Victoria (113) en la parótida de la misma especie, como puede verse en el siguiente cuadro-resumen.

glándula	n	flujo previo	flujo durante estimulación	$\Delta\%$
parótida	8	9 ± 0.4	30 ± 7.4	+ 248
mandibular	14	5 ± 0.4	2 ± 0.5	- 69

Por otra parte las observaciones realizadas en parótida y mandibular de gato (49) y perro (50) se asemejan a las comentadas para la parótida del conejo, por lo que parece que el comportamiento de la glándula mandibular del conejo es excepcional en este sentido.

La única explicación lógica para el efecto inhibitor de la estimulación simpática es la vasoconstricción concomitante, que sería limitante cuando la glándula está sometida a un intenso trabajo secretor, como ha sido sugerido por diversos autores en otras glándulas salivares (42) (108) (124), siempre para flujos previos mucho más elevados. Si esto es así la administración de un agente bloqueante alfa-adrenérgico, al evitar la vasoconstricción, debería reducir la inhibición encontrada; en efecto, en estas circunstancias -- (tabla V, fig 10) , lo que se observa es un ligero incremento de flujo, que carece de significación estadística pero ocurre en 6 de 7 animales. Más aún, en algunos casos en que se midió el flujo de sangre se puso de manifiesto (fig 11) una clara vasoconstricción en ausencia de bloqueo, que desaparece casi por completo por administración de fentolamina. Por otra parte, en los 10 minutos siguientes a la estimulación se aprecia una vasodilatación retardada, que igualmente es abolida por el bloqueo de receptores alfa, por lo que muy probablemente se debe a liberación de enzimas de tipo kalikreina, que darían lugar a la formación de péptidos vasodilatadores (69) -- (156); dicha vasodilatación no se acompaña de un incremento en el flu-

jo de saliva, y de hecho coincide con un periodo en que éste se halla reducido (tabla IV).

Cuando se administra un bloqueante beta-adrenérgico (tabla VI, fig 12) la influencia negativa de la estimulación simpática se hace más patente, si se establece la comparación entre el flujo durante la estimulación y el inmediatamente anterior, el cual a su vez está muy aumentado, aspecto que se comentará en otro apartado de esta discusión. La drástica reducción del flujo era de esperar, si tenemos en cuenta que se ha eliminado el efecto secretor beta-adrenérgico, que parece ser importante en esta glándula (70) (157). En resumen, la situación que se produce al estimular el G.C.A. sobre un flujo bajo de origen parasimpático, probablemente se basa en la coexistencia de una acción secretora beta-adrenérgica, con un efecto vasoconstrictor alfa-adrenérgico, que es predominante y que enmascara al primero, ello sin pre-
juzgar acerca de la intervención de una posible influencia secretora alfa-adrenérgica, y sin olvidar la contribución de estos mismos receptores en los elementos mioepiteliales.

5.4.- SOBRE LA INFLUENCIA DE LA ESTIMULACION SIMPATICA EN LA GLANDULA SEGREGANDO A FLUJO ALTO DE ORIGEN PARASIMPATICO

En su conjunto los resultados obtenidos en estas condiciones - experimentales (flujos previos superiores a 14 μ l/min.g. glándula) confirman lo expuesto en el apartado anterior. En los experimentos - control (tabla VII, fig 13, registro 2) la reducción de flujo provocada por la estimulación simpática es más drástica que la observada para flujos bajos, llegando el decremento porcentual al 91%, lo cual es lógico puesto que la vasoconstricción debe ser tanto más limitante cuanto mayor sea el flujo previo. Los datos presentados por Gjør-

strup (70), en la misma glándula, y para flujos semejantes, producidos por estimulación de la cuerda del tímpano, coinciden con los nuestros en el sentido de que el flujo de saliva disminuye por la acción del simpático; no obstante el efecto inhibitor es mucho más débil; no es posible establecer una comparación válida ya que el autor mencionado utiliza tiempos de estimulación muy cortos y no da información concreta sobre los parámetros empleados.

El bloqueo de receptores alfa-adrenérgicos (tabla VIII) modifica el modelo de respuesta hasta el punto de que no existe diferencia significativa entre el flujo durante la estimulación y el inmediatamente anterior (registro 3). Sin embargo, como se puede apreciar en la figura 14, hay grandes diferencias interindividuales, y en algunos animales el descenso de flujo es todavía muy apreciable. En todo caso la comparación entre las tablas VII y VIII muestra con claridad que la inhibición simpática prácticamente desaparece por el bloqueo alfa-adrenérgico, lo que de nuevo permite atribuirlo a vasoconstricción, vasoconstricción que de hecho se ha observado en las medidas realizadas de flujo sanguíneo.

Por otra parte, los resultados encontrados después de administración de propranolol (tabla IX, fig 15) muestran una disminución del flujo igual o más drástica (registro 4) que en los experimentos control, lo que una vez más apunta en la dirección de un efecto secretor beta-adrenérgico enmascarado por la acción vasoconstrictora.

La reducción de flujo observada durante la estimulación simpática no difiere grandemente, en términos relativos, de lo descrito por Martinez de Victoria (108) en la parótida de la misma especie, si bien en este caso se parte de flujos previos mucho más altos. En cuanto a la influencia del bloqueo alfa-adrenérgico hay un contraste claro, ya que en la parótida dicho bloqueo no consigue abolir la ac-

ción inhibitoria; ello es coherente con el hecho de que en esta glándula el efecto secretor del fluido es predominantemente alfa-adrenérgico, y por tanto al evitar la vasoconstricción se elimina igualmente el efecto secretor.

5.5.- SOBRE EL EFECTO " PER SE " DE LOS AGENTES ALFA Y BETA-BLOQUEANTES EN LA SECRECIÓN DE SALIVA

Aunque se aleja del objetivo primordial de nuestro trabajo, se discutirán brevemente los efectos de la fentolamina (4 mg/Kg) y el propranolol (2.5 mg/Kg), ya que ambas sustancias han producido algunos cambios en el flujo de saliva, que nunca habían sido descritos, y que consideramos de cierto interés. Los resultados, analizados para periodos de 10 minutos y los valores medios, se recogen en la tabla X y fig 16 y 17.

La administración de uno u otro agente bloqueante, cuando la glándula está en reposo, reduce en ambos casos el flujo basal de saliva, siendo la reducción ligeramente más marcada y más significativa para el bloqueante beta-adrenérgico. Ello parece indicar la existencia de un tono simpático en el mantenimiento de la secreción de reposo, y sugiere un predominio del tono beta-adrenérgico. Hasta el momento, en la bibliografía consultada, no se encuentran datos sobre la posible existencia de una actuación tónica del simpático en la glándula mandibular del conejo, ni en otras glándulas salivares, excepto en relación con los vasos sanguíneos (42). Sin embargo, en otros sistemas fisiológicos, en los que tampoco se había descrito un efecto de este tipo, se ha propuesto recientemente, como es el caso de la actuación beta-adrenérgica sobre la secreción de insulina por el páncreas (75).

Cuando la administración de los agentes bloqueantes se lleva a cabo sobre un flujo previo inducido por pilocarpina, sea éste bajo o alto (tabla X, fig 16 y 17), el resultado es opuesto según el tipo de bloqueante: el flujo de saliva se reduce por la fentolamina (registro 5) y se incrementa por el propranolol (registro 6). La influencia del bloqueante alfa-adrenérgico está en la misma línea de lo ya comentado, acerca de un posible efecto tónico mediado a través de este tipo de receptores; el tono podría actuar sobre los elementos secretores acinares o sobre los elementos mioepiteliales; no obstante no se puede desechar la posibilidad de que los cambios circulatorios generales, inducidos por el bloqueo alfa, teniendo en cuenta que existen lechos vasculares especialmente sensibles a esta maniobra (como el bazo por ejemplo), modifique el aporte sanguíneo a la glándula mandibular; de hecho en nuestros ensayos la administración de fentolamina reduce el flujo sanguíneo de 390 ± 95 a $245 \pm 32 \mu\text{l}/\text{min.g.glándula}$.

Los resultados obtenidos con el bloqueante beta-adrenérgico -- son mucho más difíciles de explicar; el que la misma sustancia en -- condiciones basales reduzca el flujo de saliva y cuando su administración se superpone a la infusión de pilocarpina aumente dicho flujo, evidentemente nos habla de una interacción entre ambos fármacos. El problema radica en dilucidar de que tipo de interacción se trata y a que nivel se produce, y sobre esto sólo podemos especular sin base experimental convincente. Repetidamente se ha afirmado que la pilocarpina y otros parasimpaticomiméticos pueden actuar a nivel gangliónar, y que se producen interacciones entre ellos y los agentes agonistas y antagonistas adrenérgicos (29) (92), e incluso se ha insinuado que estas interacciones podrían repercutir sobre la actividad secretora de las glándulas salivares (28) (58) (146) (147). Esta explicación no nos parece probable, por cuanto Martínez de Victoria - (107)

en la parótida de la misma especie no observa un efecto de los beta bloqueantes. Por otra parte Gómez Alonso de la Sierra (72) trabajando con gatos espinales, indica que la actuación ganglionar de la pilocarpina no contribuye a la respuesta a esta sustancia de la glándula mandibular; en este sentido serían precisos ulteriores estudios en conejos espinales para aclarar las posibles interferencias del beta-bloqueante con la pilocarpina a nivel encefálico. Finalmente Leaders y Pan (97) se muestran favorables a la existencia de interacciones--colinérgicas--adrenérgicas locales en la glándula mandibular del perro. Los resultados encontrados por nosotros, si bien apoyan claramente la importancia de algunos tipos de interacciones, no pueden contribuir a indicar el nivel a que se establecen. En todo caso los efectos observados aconsejan ser muy cautos en la interpretación de resultados, especialmente cuando la estimulación simpática es inmediata a la administración de un agente bloqueante, o bien no se indica el tiempo transcurrido entre ambos.

5.6.- SOBRE LAS INFLUENCIAS SIMPATICAS EN LOS DOS TIPOS DE GLANDULAS SALIVARES DEL CONEJO

Globalmente los resultados expuestos y discutidos en la presente Memoria nos permiten realizar una comparación con los obtenidos en nuestro Departamento por Martínez de Victoria (108) (109) (110) (111) (112) (113) (114) en la parótida de conejos de la misma raza, con idénticos parámetros de estimulación y las mismas dosis de los mismos agentes bloqueantes, por lo que creemos que la comparación tiene todo el rigor científico; un estudio comparado y sistemático de este tipo no se ha encontrado en la bibliografía consultada, aunque existen algunas observaciones fragmentarias (61) (70) (124) (157).

A primera vista los datos de ambas glándulas pueden parecer muy diferentes, pero hay al menos dos puntos comunes excepcionalmente claros:

1º) la estimulación simpática sobre la glándula en reposo produce en parótida y en mandibular un efecto positivo.

2º) la estimulación sobre la glándula segregando a flujo alto produce en los dos casos un efecto negativo.

Sin embargo, no es menos cierto que se presentan diferencias importantes entre ambas glándulas, que se pueden concretar esquemáticamente en los siguientes puntos:

1º) el efecto secretor simpático es menos intenso en la mandibular que en la parótida aún a pesar de que se parte de un flujo de reposo, que en ésta última no existe.

2º) en la mandibular la respuesta simpática es ya inhibidora cuando la estimulación se realiza sobre la glándula segregando a un flujo bajo, inducido por pilocarpina, mientras que en la parótida la inhibición sólo aparece cuando se fuerzan las condiciones previas.

Caben muy diversas consideraciones para intentar explicar estas diferencias entre dos glándulas salivares de la misma especie; entre ellas hemos seleccionado las que a continuación se exponen brevemente:

1º) Como se indicó en el apartado 5.1., las respuestas a la pilocarpina ya son claramente distintas en ambas glándulas, lo que complica el análisis comparado de los resultados de ensayos en que se parte de una actuación previa de este fármaco.

2º) la inervación autónoma, tanto simpática como parasimpática, de los acinis, es menos íntima y completa en la mandibular que en la parótida (64); según Gjørstrup (70) ello justificaría la diversidad de respuestas a la estimulación simpática, pero no se muestra partidario de esta hipótesis, ya que sostiene que las acciones del parasimpático son similares en las dos glándulas; puesto que nosotros no somos de la misma opinión, el distinto patrón de inervación se

adapta muy bien a nuestros resultados.

3º) la contribución de los elementos mioepiteliales podría ser diferente en una y otra glándula; su importancia en la parótida ha sido minimizada por Gjörstrup (70), pero puesta de relieve por Martinez de Victoria (108), en base, no solo a la evolución temporal de las respuestas, sino sobre todo a registros de presión intraductal. Carecemos de datos sobre la trascendencia de estos elementos contractiles en la glándula mandibular.

4º) en la parótida se ha demostrado sin lugar a dudas, la presencia de un efecto secretor de fluido alfa-adrenérgico (108) (112), que igualmente puede ocurrir en la mandibular, pero no se sabe con certeza; por el contrario en esta glándula existe un efecto secretor de fluido beta-adrenérgico, que parece poco marcado en la parótida (108) (112). Es evidente que la distinta intervención de los dos tipos de receptores adrenérgicos es un factor adicional que dificulta la comparación de los resultados obtenidos.

En conjunto el estudio llevado a cabo abunda en lo ya repetidamente indicado acerca de las variaciones, tanto interespecíficas como intraespecíficas en el comportamiento de las glándulas salivares ante sus mecanismos reguladores.

6.- CONCLUSIONES

Nuestros resultados, aparte de confirmar los bibliográficos acerca de la secreción de reposo, y las respuestas a la pilocarpina, permiten extraer las siguientes conclusiones.

CONCLUSION 1ª.- La estimulación simpática sobre la glándula mandibular en reposo es eficaz para elevar el flujo de saliva, y este efecto no se debe a cambios vasculares.

CONCLUSION 2ª.- Ambos tipos de receptores alfa y beta-adrenérgicos están implicados en el incremento global de flujo evocado por la estimulación simpática; el componente de la respuesta debido a los elementos mioepiteliales cursa a través de alfa-adrenoreceptores, mientras que en el efecto puramente secretor predominan los receptores de tipo beta, - aunque no se puede descartar la intervención de receptores alfa.

CONCLUSION 3ª.- Cuando la glándula está segregando bajo la influencia de la pilocarpina, la estimulación simpática ejerce una acción inhibidora, que es especialmente patente si el flujo previo es alto. Dicha inhibición se debe a reducción del flujo sanguíneo, está mediada por receptores alfa-adrenérgicos, y coexiste con el efecto secretor beta-adrenérgico, al que consigue enmascarar.

CONCLUSION 4ª.- En la secreción de reposo de la glándula mandibular - interviene una actuación tónica del sistema nervioso simpático, que - cursa fundamentalmente a través de beta-adrenoreceptores.

CONCLUSION 5ª.- La pilocarpina interactúa a algún nivel con los agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, por lo que, cuando se utilizan ambos tipos de fármacos, se deben comparar los datos de la estimulación

simpática con los resultantes tras el bloqueo de receptores beta.

CONCLUSION GENERAL.-El comportamiento de la glándula mandibular del conejo frente a la estimulación simpática se diferencia del de la parótida de la misma especie en los siguientes puntos:

1º.- La mandibular es menos sensible que la parótida a la acción positiva del simpático sobre el flujo de saliva.

2º.- La mandibular es más sensible que la parótida a la inhibición del flujo de saliva debido a vasoconstricción.

3º.- El efecto simpático secretor de fluido, que en la parótida es predominantemente alfa-adrenérgico, es en la mandibular de preferencia beta-adrenérgico.

7.- BIBLIOGRAFIA

B I B L I O G R A F I A

- 1.-ARGONZ, J. J. : Acta Physiol. Latinoam., 12, 231, 1.962.
- 2.-BABKIN, B.P.: "Secretory Mechanisms of the Digestive Glands". -----
(2^a ed.) New York: Hoeber, 1950.
- 3.- BARCROFT, J.: "Respiratory Funtion Of The Blood". Candbrige Univ.
Press, London And New York 1.914.
- 4.-BARCROFT, J. y PIPER, H.: J. Physiol. (London) 44, 359, 1.912.
- 5.-BARKA, T.: J. Histochem. Cytochem. 28, 836, 1.980.
- 6.-BEILENSON, S., SCHACHTER, M., SMAJE, L.H.: J. Physiol (London) 199, 303,
1.968.
- 7.-BENMILOUD, M., von EULER, U.S.: Acta Physiol. Scand. 59, 34, 1.963.
- 8.-BERNARD, C.: Compt. Rend. Soc. Biol. 4, 163, 1.851.
- 9.-BERNARD, C.: Compt. Rend. Soc. Biol. 47, 245, 1.858.
- 10.-BERTACCINI, G., DE CARO, G.: J. Physiol (London) 181, 68, 1.965.
- 11.-BEZNAK, M., FARKAS, E.: Quart. J. Exptl. Physiol. 26, 265, 1.936-
1.937.
- 12.-BHOOLA, K.D., MORLEY, J., SCHACHTER, M.: J. Physiol. (London) 165 ,
36-37 P, 1.963.
- 13.-BHOOLA, K.D., MORLEY, J., SCHACHTER, M., SMAJE, L.H.: J. Physiol. (London)
179, 172, 1.965.
- 14.-BRADFORD, J.R.: J. Physiol. (London) 8, 86, 1.887.
- 15.-BURGEN, A.S.V.: Am. J. Physiol. 132, 20, 1.956.
- 16.-BURGEN, A.S.V., EMMELIN, N.: "Physiology of the Salivary Glands". ---
EDWARD ARNOLD, LTD. (London) pag. 38, 1.961.
- 17.-CATTELL, M., WOLFF, H.G., CLARK, D.: Am. J. Physiol. 109, 375, 1.934.

- 18.-CHAUNCEY, H.H., HENRIQUES, B.L., TANZER, J.M.: Arch. Oral Biol. 8, 615, 1.963.
- 19.-COATS, D.A., DENTON, D.A., GODING, J.R., WRIGHT, R.D.: J. Physiol. 131, 13, 1.956.
- 20.-CORONEO, M.T., DENNISS, A.R., YOUNG, J.A.: Pflug. Arch. 381, 223, 1979.
- 21.-CREED, K.E., WILSON, J.A.F.: Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. 47, 135, 1.969.
- 22.-DALE, H.H.: J. Physiol. (London) 34, 163, 1.906.
- 23.-DALE, H.H., GADDUM, J.H.: J. Physiol. (London) 70, 109, 1.930.
- 24.-DARKE, A.C., SMAJE, L.H.: J. Physiol. (London) 219, 89, 1.971.
- 25.-DARKE, A.C., SMAJE, L.H.: J. Physiol. (London) 226, 191, 1972.
- 26.-DARKE, A.C., SMAJE, L.H.: J. Physiol. (London) 228, 361, 1.973.
- 27.-DAVEY, M.J., DAVIES, R.F., REINERT, H., SCHOFIELD, P.C.: Nature 205, ---- 673, 1.965.
- 28.-DAWES, C.: J. Physiol. 183, 360, 1.966.
- 29.-DAWES, C., VIZI, : Brit. J. Pharmac. 48, 225, 1.973.
- 30.-DENNISS, A.R., YOUNG, J.A.: Pflug. Arch. 357, 77, 1.975.
- 31.-DENNISS, A.R., YOUNG, J.A.: Pflug. Arch. 376, 73, 1.978.
- 32.-DEWEY, M.M., BARR, L.: J. Cell. Biol. 23, 553, 1.964.
- 33.-DIAMANT, H., ENFORS, B., HOLMSTEDT, B.: Acta Physiol. Scand. 45, 293, -- 1.959.
- 34.-DREISBACH, R.H.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 116, 953, 1.964.
- 35.-ECKHARD, C.: Z. Rat. Med. 29, 74, 1.867.
- 36.-EHINGER, B., GARRET, J.R., OHLIN, P.: Experientia 23, 924, 1.967.
- 37.-EKSTROM, J., EMMELIN, N. : J. Physiol 213, 727, 1.971.
- 38.-EMMELIN, N.: Acta Physiol. Scand. Suppl. III, 34, 1.953.
- 39.-EMMELIN, N.: Acta Physiol. Scand. 34, 11, 1.955.
- 40.-EMMELIN, N.: Acta Physiol. Scand. 34, 29, 1.955.
- 41.-EMMELIN, N.: "Secretory Nerves of the Salivary Glands". en: "Salivary

- Glands and their Secretio". Ed. por SREEBNY y MEYER, Pergamon Press. New York, pag. 161, 1.964.
- 42.-EMMELIN, N.: "Nervous Control of Salivary Glands". En: "Handbook of Physiology. American Physiological Society, Washington D.C., Sectio 6, vol. II, pag. 595, 1.967.
- 43.-EMMELIN, N., ENGSTROM, J.: J. Physiol. (London) 153, 9, 1.960.
- 44.-EMMELIN, N., GARRET, J. R., OHLIN, P.: J. Physiol. (London) 196, 381, 1.968.
- 45.-EMMELIN, N., GARRET, J. R., OHLIN, P.: J. Physiol. (London) 200, 539, 1.969.
- 46.-EMMELIN, N., GARRET, J. R., OHLIN, P.: J. Physiol. (London) 207, 539, 1.970.
- 47.-EMMELIN, N., GARRET, J. R., OHLIN, P.: Arch. Oral Biol. 19, 275, 1.974.
- 48.-EMMELIN, N., GJORSTRUP, P.: "The Physiology of the Salivary Micoepithelial Cells". En: "Secretory Mechanisms of exocrine - Glands". ALFRED BENZON Symposium VII. Eds. THORN, N. A. y PETERSEN, O. H., Munsgaard, Copenhagen 1.974, pag. 549.
- 49.-EMMELIN, N., GJORSTRUP, P.: Quart. J. Exptl. Physiol. 60, 325, 1.975.
- 50.-EMMELIN, N., GJORSTRUP, P.: Arch. Oral Biol. 21, 27, 1.976.
- 51.-EMMELIN, N., GJORSTRUP, P.: Experientia 32, 197, 1.976.
- 52.-EMMELIN, N., GJORSTRUP, P., THESLEFF, P.: Quart. J. Exptl. Physiol. 62, 27, 1.977.
- 53.-EMMELIN, N., HOLMBERG, J., OHLIN, P.: Brit. J. Pharmac. 25, 134, 1.965.
- 54.-EMMELIN, N., HOLMBERG, J.: J. Physiol. (London) 191, 205, 1.967.
- 55.-EMMELIN, N., MUREN, A., STROMBLAD, B. C. R.: Acta Physiol. Scand. 41, 18, 1.957.
- 56.-EMMELIN, N., MUREN, A., STROMBLAD, B. C. R.: Acta Physiol. Scand. 41, 35, 1.957.
- 57.-EMMELIN, N., OHLIN, P., THULIN, A.: Brit. J. Pharmac. 37, 666, 1.969.
- 58.-EMMELIN, N., SCHNEYER, C. A., SCHNEYER, L. H.: "The Pharmacology of Salivary Secretion". En: "The International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics. Sect. 39. Oxford: Pergamon Press, 1.973.

- 59.-EMMELIN,N.,THULIN,A.:Brit. J. Pharmac. 48,73,1.973.
- 60.-FREY,E.K.,KRAUT,N.,WERLE,E.:" Kallikrein,Enke,Stuttgart,1.950.
- 61.-FRITZ,M.E.:Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 137,776,1.971.
- 62.-FRITZ,M.E.,BOTELHO,S.Y.:Am. J. Physiol. 216,1392,1.969.
- 63.-GARRET,J.R.:J. Roy. Microscop. Soc. (3) 85,135,1.966.
- 64.-GARRET,J.R.:" Inervation of Salivary Glands,Morphological Considerations". En:" Secretory Mechanisms of Exocrine Glands". ALFRED BENZON Symposium VII.Munksgaard,Copenhagen,1.974.
- 65.-GARRET,J.R.:Cell. Tiss. Res. 178,551,1.971.
- 66.-GARRET;J.R.,EMMELIN,N.:Medical Biology 57,1,1979.
- 67.-GAUTVIK,K.:Acta Physiol. Scand. 79,174,1970.
- 68.-GAUTVIK,K.:Acta Physiol. Scand.79,188,1.970.
- 69.-GAUTVIK,K.,KRIZ,M.,KARI LUND-LARSEN,NUSTAD,K.:" Control of Kallikrein Secretion from Salivary Glands". En:" Secretory - Mechanisms of Exocrine Glands". ALFRED BENZON Symposium VII. Eds.THORN,N.A. y PETERSEN,O.H.,Munksgaard,Copenhagen 1.974,pag. 168.
- 70.-GJORSTRUP,P.:Acta Physiol. Scand. 101,211,1977.
- 71.-GLIMSTEDT,G.,HILLARP,N.A.:Kungl. Fysiogr. Sällsk.Handl.,N.F. 53, 1,1.942.
- 72.-GOMEZ ALONSO DE LA SIERRA,B.:Brit. J. Pharmac.Chemother. 18,501, 1.962.
- 73.-GRAHAM,A.R.,STAVRAKY,G.W.:Rev. Can. Biol. 11,446,1.953.
- 74.-GREGERSEN,M.I.,INGALLS,E.N.:Am. J. Physiol. 98,441,1.931.
- 75.-HALTER,J.B.,PFLUG,A.E.:Am. J. Physiol. 2,E150,1.980.
- 76.-HAMMER,M.G.,SHERIDAN,J.D.:J. Physiol. (London) 275,495,1.978.
- 77.-HEIDENHAIN,R.:Arch. Ges. Physiol. 5,309,1.872.
- 78.-HILTON,S.M.:En "Polipeptides wich Affect Smooth Muscle and Blood Vessels". Ed. SCHACHTER,M. pp.258-262.Pergamon Perss,--

- Oxford 1.960. (London) 276, 371, 1.978.
- 79.-HILTON, S.M., LEWIS, G.P.: J. Physiol. (London) 128, 235, 1.955.
- 80.-HILTON, S.M., LEWIS, G.P.: J. Physiol. (London) 129, 253, 1.955.
- 81.-HILTON, S.M., LEWIS, G.P.: J. Physiol. (London) 134, 471, 1.956.
- 82.-HILTON, S.M., LEWIS, G.P.: J. Physiol. (London) 144, 532, 1.958.
- 83.-HOJIMA, Y., MARANDA, B., MOTIWAKI, C., SCHACHTER, M.: J. Physiol. (London) 268, 793, 1.977.
- 84.-HOKIN, L.E., SHERWIN, A.L.: J. Physiol. (London) 135, 18, 1.957.
- 85.-HOMBERG, J., LUNDVALL, J.: Acta Physiol. Scand. 98, 400, 1.976.
- 86.-HURLEY, H.J., SHELLEY, W.B.: J. Invest. Dermatol. 22, 143, 1.954.
- 87.-KAHN, N., MANDEL, I., LICKING, J., WASSERMAN, A., MOREA, D.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 130, 314, 1.969.
- 88.-KATZ, R.L., MANDEL, I.D.: Fed. Proc. 26, 337, 1.967.
- 89.-KAY, R.N.B.: J. Physiol. (London) 125, 24-25 P, 1.954.
- 90.-KAY, R.N.B.: J. Physiol. (London) 144, 476, 1.958.
- 91.-KESZTYUS, L., MARTIN, J.: Arch. Ges. Physiol. 239, 408, 1.937.
- 92.-KNOLL, VIZI: Brit. J. Pharmac. 41, 263, 1.971.
- 93.-KOMAROV, S.A., STAVRASKY, G.W.: Can. J. Res. 18, 233, 1.940.
- 94.-KOPPANYI, T., MALING, H.M.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 140, 787, 1.972.
- 95.-LANGENSKIOLD, A.: Acta Physiol. Scand. Suppl. VI, 2, 1, 1.941.
- 96.-LANGLEY, J.N.: J. Physiol. (London) 1, 96, 1.878.
- 97.-LEADERS, F.E., PAN, P.J.: Arch. Intern. Pharmacodyn. 165, 71, 1.967.
- 98.-LEWIS, G.P.: J. Physiol. (London) 147, 458, 1.959.
- 99.-LINZELL, J.L.: J. Physiol. (London) 130, 257, 1.955.
- 100.-LUNDBERG, A.: Acta Physiol. Scand. 35, 1, 1.955.
- 101.-LUNDBERG, A.: Physiol. Rev. 38, 21, 1.958.
- 102.-MANGOS, J.A., McSHERRY, N.R., IRWIN, K., HONG, R.: Am. J. Physiol. 225, 450, 1.973.
- 103.-MARANDA, B., RODRIGUEZ, J.A.A., SCHACHTER, M., SHNITKA, T.R., WEINBERG, J.:

- J. Physiol. (London) 276,321,1.978.
- 104.-MARTIN,C.J.,DENNISS,A.R.,ENDRE,Z.H.,YOUNG,J.A.:" Mechanisms of Action of Neurotransmitters and their Analogues on Salivary Duct Transport." En: " Secretory Mechanisms of Exocrine Gland." ALFRED BENZON Symposium VII. Eds. THORN,N.A. y PETERSEN,O.H.,Munsgaard,Copenhagen 1.974,pag. 549.
- 105.-MARTIN,C.J.,FROMTER,E.,GEBLER,B.,KNAUF,H.,YOUNG,J.A.:"Electrolyte Transport in the ExcurrentDuct System of the Submaxillary Gland. II.-Microperfusion Studies on the Excretory-Ducts "in vivo" and "in vitro". En: Oral Physiology. Ed. EMMELIN,N. y ZOTTERMAN,Y. Pergamon Press pag. 99,1.972.
- 106.-MARTIN,C.J.,YOUNG,J.A.:Arch. Ges. Physiol. 327,303,1.971:
- 107.-MARTINEZ DE VICTORIA,E. :tesina de licenciatura,Universidad de Granada.
- 108.-MARTINEZ DE VICTORIA,E.:Tesis,Universidad de Granada.
- 109.-MARTINEZ DE VICTORIA,E.,LOPEZ,M.:XV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas.1.975.
- 110.-MARTINEZ DE VICTORIA,E.,LOPEZ,M.,MURILLO,A.:XV Cõngreso Nacional de la Sociedad Española de Ciencias Fisológicas.Comunicacion.1.975.
- 111.-MARTINEZ DE VICTORIA,E.,LOPEZ,M.:XVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas.Comunicacion.1.977.
- 112.-MARTINEZ DE VICTORIA,E.,LOPEZ,M.:Rev. Esp. Fisol. 35,177,1.979.
- 113.-MARTINEZ DE VICTORIA,E.,LOPEZ,M.:Rev. Esp. Fisol. 35,183,1.979.
- 114.-MARTINEZ DE VICTORIA,E.,MORENO,M.,LOPEZ,M.:I Congreso de la F.E. S.B.E. Comunicación.1.976.
- 115.-MARTINEZ DE VICTORIA,E.,MORENO,M.,LOPEZ,M.:XVIII Congrãso Nacional de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas.Comunicación.1.979.

- 116.-McCLANAHAN, H. H., AMBERSON, W. R.: J. Pharmac. Exptl. Therap. 53, 189, -
1.935.
- 117.-MILNE-EDWARDS, H.: "Lecons sur la Physiologie et l'anatomie comparée de l'homme et des animaux." Paris, Masson, vol. 6, ---
1.860.
- 118.-MORENO, M., MARTINEZ DE VICTORIA, E., LOPEZ, M.: XVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas. Comunicación. 1.979.
- 119.-MORIWAKI, C., BEILENSON, S., SCHACHTER, M.: Nature 217, 270, 1.968.
- 120.-MORLEY, J., SCHACHTER, M., SMAJE, L. H.: J. Physiol. (London) 167, 29-30P
1.963.
- 121.-MORLEY, J., SCHACHTER, M., SMAJE, L. H.: J. Physiol. (London) 187, 595, -
1.966.
- 122.-NORBERG, K. A., OLSON, L.: ZELLFORSCH, Z.: Microscop. Anat. 68, 183, 1.965
- 123.-NORDENFELT, I.: Acta Univ. Lund. Sect. II, 9, 1, 1.964.
- 124.-NORDENFELT, I., OHLIN, P.: Acta Physiol. Scand. 41, 12, 1.957.
- 125.-OBORIN, P. E.: (thesis), Montreal: McGill University 1.954.
- 126.-OHLIN, P.: Acta Univ. Lund. Sect. II, 17, 1, 1.964.
- 127.-OHLIN, P.: Acta Univ. Lund. Sect. II, 23, 1, 1.965.
- 128.-OHLIN, P.: ACTA Univ. Lund. Sect. II, 7, 1.966.
- 129.-OHLIN, P., PEREC, C.: Experientia 21, 408, 1.965.
- 130.-ORSTAVIK, T. B.: Acta Physiol. Scand. 104, 443, 1.978.
- 131.-PETERSEN, O. H.: J. Physiol. (London) 216, 129, 1971.
- 132.-PETERSEN, O. H.: J. Physiol. (London) 250, 2-4 P, 1.975.
- 133.-PETERSEN, O. H., POULSEN, J. H.: Acta Physiol. Scand. 70, 293, 1.967.
- 134.-POHTO, P.: J. Oral Therap. Pharmac. 4, 467, 1.968.
- 135.-POULSEN, J. H.: J. Physiol. (London) 253, 79, 1.975.
- 136.-REICHERT, F. L., POTH, E. J.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 30, 973, 1.933
- 137.-SCHACHTER, M.: "Control of Blood Flow in the Salivary Glands." En:

- "Secretory Mechanisms of Salivary Glands". Eds. SCHNE-
YER, L.H., SCHNEYER, C.A., Academic Press, New York and Lon-
don, pag. 209, 1.967.
- 138.-SCHACHTER, M.: "Nervous Regulation of Kallikrein and Sialotoin se-
cretion." En: "Advances in Experimental Medicine and Bio-
logy, vol. 8, Bradikinin and related kinins." Ed. by SICU-
TERI, F., ROCHA e SILVA, M., BACK, N., pag. 629, Plenum Press,
New York, 1.970.
- 139.-SCHACHTER, M.: Pharmacological Reviews 31, 1, 1.980.
- 140.-SCHACHTER, M., BEILENSON, B.: Feder. Proc. 27, 73, 1.968.
- 141.-SCHNEYER, C.A.: Am. J. Physiol. 203, 232, 1.962.
- 142.-SCHNEYER, L.H.: "Exchange of Potasium in Rat Submaxillary Gland."
En: "Secretory Mechanisms of Salivary Glands." Ed. SCHNE-
YER, L.H., SCHNEYER, C.A. Academic Press, New York and London,
pag. 32, 1.967.
- 143.-SCHNEYER, L.H.: Am. J. Physiol. 229, 1056, 1.975.
- 144.-SCHNEYER, L.H.: Am. J. Physiol. 230, 341, 1.976.
- 145.-SCHNEYER, L.H., EMMELIN, N.: "Salivary Secretion." En: Gastrointesti-
nal Physiology". London: Butterworths, 1.974. Physiology
series I, vol. 4, chapt. 6, pag. 183.
- 146.-SCHNEYER, C.A., HALL, H.D.: Am. J. Physiol. 209, 484, 1.965.
- 147.-SCHNEYER, C.A., HALL, H.D.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 121, 96, 1.966.
- 148.-SCHNEYER, C.A., SCHNEYER, L.H.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 101, 568, -
1.959.
- 149.-SCHNEYER, C.A., SCHNEYER, L.H.: Am. J. Physiol. 199, 55, 1.960.
- 150.-SCHNEYER, L.H., SCHNEYER, C.A.: "Inorganic Composition of Saliva." En:
Handbook of Physiology, American Physiological Society.-
Washington D.C., Sect. 6, Vol. II, pag. 497, 1.967.
- 151.-SELYE, H.R., VEILLEUX, R., CANTIN, H.: Science 133, 44, 1.961.

- 152.-SHACKLEFORD, J.M., SCHNEYER, C.A.: Am. J. Anat. 115, 279, 1.964.
- 153.-SIEGEL, I.A.: Feder. Proc. 25, 415, 1.966.
- 154.-SIEGEL, I.A.: Am. J. Physiol. 224, 395, 1.973.
- 155.-SIMSON, J.A.V., CHAO, J.; MARGOLIUS, H.S.: Anat. Rec. 190, 542, 1.978.
- 156.-SKINNER, J.S., WEBSTER, M.E.: J. Physiol. (London) 195, 505, 1.968.
- 157.-SMAJE, L.H.: J. Physiol. (London) 231, 179, 1.973.
- 158.-SMAJE, L.H.: " Spontaneous Secretion in the Rabbit Submaxillary --
Gland." En: "Secretory Mechanisms of Exocrine Glands."
ALFRED BENZON Symposium VII, Munksgaard, Copenhagen, 1.974,
pag.608.
- 159.-STROMBLAD, B.C.R.: Acta Physiol. Scand. 40, 130, 1.957.
- 160.-STROMBLAD, B.C.R.: Experientia 16, 417, 1.960.
- 161.-STROMBLAD, B.C.R., NICKERSON, M.: J. Pharmac. Exptl. Therap. 134, 154,
1.961.
- 162.-SUDDICK, R.P.: Jap. J. Physiol. 20, 540, 1.970.
- 163.-TEMPLETON, D.: Quart. J. Exptl. Physiol. 64, 17, 1.979.
- 164.-THULIN, A.: Experientia 28, 420, 1.972.
- 165.-THULIN, A.: Acta Physiol. Scand. 93, 477, 1.973.
- 166.-THULIN, A.: Acta, Physiol. Scand. 97, 104, 1.975.
- 167.-THULIN, A.: (Thesis) Lund 1.976.
- 168.-THULIN, A.: Acta Physiol. Scand. 97, 104, 1.976.
- 169.-TRAVILL, A.A., HILL, M.F.: Quart. J. Exptl. Physiol. 48, 423, 1.963.
- 170.-TRENDELENBURG, U.: Brit. J. Pharmac. 9, 481, 1.954.
- 171.-UNGAR, G., PARROT, J.L.: Comp. Rend. Soc. Biol. 122, 1052, 1.936.
- 172.-von EULER, U.S., PURKHOLD, A.: Acta Physiol. Scand. 24, 212, 1.951.
- 173.-von EULER, U.S., RYD, G.: Acta Physiol. Scand. 59, 62, 1.963.
- 174.-WEBSTER, M.E., SKINNER, N.S.Jr., POWELL, W.J.Jr.: En: "Hypotensive Pep-
tides." Eds. ERDOS, E.G., BECK, N., SICUTERI, F., Springer, -
New York 1.966.

- 175.-WELLS,H.:Am. J. Physiol. 212,247,1.962.
- 176.-WERLE,E.,VOGEL,R.,LENTRODT,J.:Arch. Int.Pharmacodyn. Ther. 126,
187,1.960.
- 177.-WHITE,A.G.,ENTMACHER,P.S.,RUBIN,G.,LEITER,L.:J.Clin. Invest. 34,
246,1.954.
- 178.-WIENER,J.,SPIRO,D.,LOEWENSTEIN,W.R.:J. Cell. Biol. 22,587,1.964.
- 179.-WURTMAN,R.J.,AXELROD,J.:Life Sci. 5,665,1.966.
- 180.-YAMAMOTO,I.,INOKI,R.,TSUJIMOTO,A.,KOJIMAS,S.:European J. Pharmac.
3,117,1.968.
- 181.-YAMAMOTO,I.,INOKI,R.,KOJIMA,S.:European J. Pharmac. 3,123,1.968.
- 182.-YOSHIDA,Y.,SPRECHER,R.L.,SCHNEYER,C.A.,SCHNEYER,L.H.:Proc. Soc.-
Exptl. Biol. Med. 126,912,1.967.
- 183.-YOSHIMURA,H.,IMAI,Y.:Jap. J. Physiol. 17,280,1.967.
- 184.-YOUNG,J.A.,FROMTER,E.,SCHOGEL,E.,HAMMANN,K.F.:Arch. Ges. Physiol.
295,157,1.967.
- 185.-YOUNG,J.A.,MARTIN,C.J.:Arch. Ges. Physiol. 327,285,1.971.
- 186.-YOUNG,J.A.,MARTIN,C.J.: "Electrolyte Transport in the Excurrent -
Duct System of the Submaxillary Gland.I.-Studies on the
Intact Gland." En: Oral Physiology. Ed.EMMELIN,N. y ZO-
TTERMAN,Y. Pergamon Press,pag. 99,1.972.
- 187.-YOUNG,J.A.,SCHOGEL,E.:Arch. Ges. Physiol. 291,85,1.966.
- 188.-ZIEHER,L.M.,PELLEGRINO DE IRALDI,A.:Life Sci. 5,155,1966.