

Sistema nervioso adrenérgico y úlcera gástrica experimental. Modificaciones inducidas a través de los receptores beta

J. Vila, J. Esplugues, A. Orts, J. M. García-Díez y E. Morcillo

Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina
Valencia - 10

(Recibido el 4 de diciembre de 1975)

J. VILA, J. ESPLUGUES, A. ORTS, J. M. GARCIA and E. MORCILLO. *Modifications Induced Through Beta Receptors in Adrenergic Nervous System and Gastric Ulcers*. Rev. esp. Fisiol., 32, 217-222. 1976.

The experimental relation between adrenergic nervous system and ulcer has been studied. Administration of adrenaline to rats did not induce any ulcers, or showed any noteworthy modification in the studied pH, acidity and peptic activity of gastric content parameters.

The number of ulcers induced by the Shay method, acidity and peptic activity decreased after beta receptor blockage.

Kö-592 did not induce any significant change on these parameters when the animals were subjected to stress conditions by restraint. Beta receptors discretely participate in ulcer pathology.

Son numerosos los trabajos publicados sobre la relación sistema nervioso adrenérgico-úlcera gástrica, intentando establecer de forma concluyente su nexo de unión.

En el intento de producir úlceras gástricas en el animal de experimentación se ha actuado prácticamente a todos los niveles del sistema nervioso: manipulaciones eléctricas, quirúrgicas o de otra índole, y creación de conflictos psíquicos (3, 6, 8, 9). Los nervios vagos han merecido especial preferencia en la literatura mundial. Vagotomía y úlcera ha sido un campo ubérrimo para la investigación, pero poco fecundo a la hora de sentar conclusiones definitivas (4, 5, 7, 13). Tampoco

en el terreno psíquico experimental se ha logrado hasta ahora ninguna conclusión definitiva (9, 15).

A pesar de esto parece rigurosamente cierta la estrecha relación entre úlcera y sistema nervioso, fundamentalmente mediado por el autónomo. También hay que admitir que el sistema nervioso colinérgico no es el único que participa, ya que actuando a su nivel exclusivamente no se consiguen resultados totalmente convincentes. Es curioso observar cómo sin estar claramente demostrado — ni clínica ni experimentalmente — la exclusiva participación de este sistema en la patogenia del úlcus, su tratamiento se encuentra restrin-

gido de forma total a disminuir o inhibir el parasimpático (y neutralizar la acidez, mediante alcalinos).

El presente trabajo trata de estudiar la influencia del sistema nervioso autónomo adrenérgico beta en la etiopatogenia de la úlcera experimental de la rata.

Material y métodos

Se utilizaron ratas machos Wistar, de peso medio 235 ± 15 g tomadas del estabulario aplicando el método de distribución al azar.

En primer lugar interesaba estudiar si el estímulo adrenérgico es capaz de provocar lesiones ulcerosas experimentales, para lo cual a un grupo de animales, previo ayuno de 24 horas, se les administró por vía i. p. adrenalina (1 mg/kg de peso).

En segundo lugar se investigó si el bloqueo adrenérgico beta modifica la aparición de úlceras provocadas en los animales de experimentación. Para ello se adoptaron las técnicas de SHAY (14) y la de stress por inmovilización y aislamiento (restrain rat), con animales en ayuno de 24 horas y agua *ad libitum*. Ambas técnicas se complementan perfectamente al reunir los factores que se consideran más importantes en la etiopatogenia de la úlcera gástrica.

A los animales sometidos a la técnica operatoria de SHAY (14), bajo anestesia con éter, se les ligó el píloro y, a las 12 horas sin haber recibido alimento alguno sólido o líquido, se les tomó una muestra de sangre arterial por la carótida para determinar la concentración de noradrenalina según la técnica de SOBEL y HENRY (16) y se les retiró el estómago para determinación de volumen total (ml), pH, acidez total (mEq/l) y actividad péptica. En la mucosa gástrica se valoraron las lesiones ulcerosas según la escala de ADAMI (1) y se determinó su contenido en noradrenalina (16).

La técnica de stress por inmovilidad y aislamiento consistía en rodear los anima-

les con tela metálica de modo que quedasen completamente inmovilizados, permitiendo solamente los movimientos respiratorio. Se suspendían de un punto fijo durante 24 horas, sin estímulos audiovisuales y a temperatura constante ($18 \pm 2^\circ \text{C}$), y se procedía posteriormente el mismo proceso que en la técnica de SHAY (14). Como con la técnica de stress el contenido del estómago es prácticamente nulo, para poder determinar los parámetros dependientes del jugo gástrico, se lavaba el estómago con 10 ml de agua destilada.

Se disponían seis lotes de 10 animales cada uno según las condiciones experimentales que se indican a continuación: Grupo 1: Animales control sometidos a ayuno de 24 horas en los que se hizo una toma de sangre, se sacrificó el animal y se lavó el estómago con agua destilada. Grupo 2: Ratas inyectadas con adrenalina (1 mg/kg de peso i. p.) y sacrificadas a las 24 horas. Grupo 3: Ratas sometidas a stress por inmovilización y aislamiento. Grupo 4: Ratas sometidas a la técnica de SHAY. Grupo 5: Ratas sometidas a la técnica de SHAY e inyectadas con betabloqueantes (Kö-592 % 0,1 mg/g peso por v.i.p.). Grupo 6: Ratas sometidas a stress e inyectadas con Kö-592 a las mismas dosis y vía que el grupo anterior.

Para cada parámetro ha sido realizado un análisis de varianza y hallados los límites de significación (11). En el caso de la cota ulcogena o de ADAMI se realizó una comparación general de las distribuciones de cada grupo, mediante un test de KRUSKAL-WALLIS (10) y una comparación de cada par de distribuciones por medio del test de V de MANN-WHITNEY (12), no paramétrico.

Resultados

En las tablas I, II y III se hallan agrupados los valores de cada parámetro en todos los grupos experimentales, así como su estudio estadístico.

Tabla I. *Parámetros del jugo gástrico de rata estudiados en distintos grupos experimentales.*

M ± DS. Las condiciones experimentales de cada grupo se describen en Material y métodos. Para el estudio estadístico (test de Turkey) se comparó cada valor con el del correspondiente patrón de su grupo.

Grupo experimental	Volumen (ml)	pH	Actividad péptica (mg tirosina deg./100 ml)	Acidez total (mEq/l)
1	10,11 ± 0,159	4,575 ± 0,392	293,96 ± 36,24	0,00217 ± 0,00022
2	10,08 ± 0,161	4,010 ± 0,296	306,19 ± 16,81	0,00337 ± 0,00055
3	10,10 ± 0,163	4,310 ± 0,191	265,64 ± 14,25	0,00452 ± 0,00054
4	9,04 ± 0,707	1,940 ± 0,157	431,48 ± 22,59	0,10260 ± 0,00613
5	10,53 ± 0,646 *	1,830 ± 0,115 *	331,03 ± 16,29 *	0,07910 ± 0,00716 *
6	10,04 ± 0,069	4,490 ± 0,270	231,86 ± 17,65 *	0,00298 ± 0,00035

* P < 0,01.

Tabla II. *Niveles de noradrenalina en la pared gástrica y en sangre de rata en los distintos grupos experimentales.*

M ± DS. Las condiciones experimentales de cada grupo se describen en Material y métodos. Para el estudio estadístico (test de Turkey) se comparó cada valor con el del correspondiente patrón de su grupo.

Grupo experimental	Noradrenalina	
	Pared gástrica µg/g tej.	Sangre µg/100 ml
1	0,468 ± 0,089	1,046 ± 0,053
2	0,368 ± 0,055	1,304 ± 0,183
3	0,326 ± 0,031	0,969 ± 0,077
4	0,440 ± 0,031	0,817 ± 0,084
5	0,303 ± 0,044 *	0,904 ± 0,093
6	0,365 ± 0,025	0,920 ± 0,074

* P < 0,01.

Destaca la disminución de las lesiones ulcerosas obtenidas en el grupo 5, cuando éste se compara con el grupo experimental de ligadura pilórica sin administración de fármaco (grupo 4) (fig. 1). Esta disminución de la cota ulcogena presenta significación estadística (p < 0,05). También se observa una mayor actividad péptica y menor acidez. El pH no se modifica, y el volumen del contenido gástrico aumenta significativamente. La tasa de noradrenalina en sangre no presenta diferencias estadísticamente significativas y la noradrenalina en tejido gástrico disminuye de forma significativa respecto a su grupo control.

El efecto del Kö-592 en el grupo experimental 6 no es valorable en los presen-

Tabla III. *Estudio comparativo del estado de la mucosa gástrica de rata entre los distintos grupos experimentales.*

Valores de la cota ulcogena de Adami obtenidos en los distintos grupos.

	Adrenalina	Stress	Píloro lig.	Píloro lig. + beta bloq.	Stress + beta bloq.
Control	40 N.S.	0 ***	0 ***	30 N.S.	42 N.S.
Adrenalina	—	0 ***	0 ***	0 ***	0 ***
Stress	—	—	18 **	0 ***	0 ***
Píloro lig.	—	—	—	35*	24 *
Píloro lig. + beta bloq.	—	—	—	—	37,5 *

* P < 0,05. ** P < 0,01. *** P < 0,001. N.S. = no significativo (Test de Mann-Whitney).

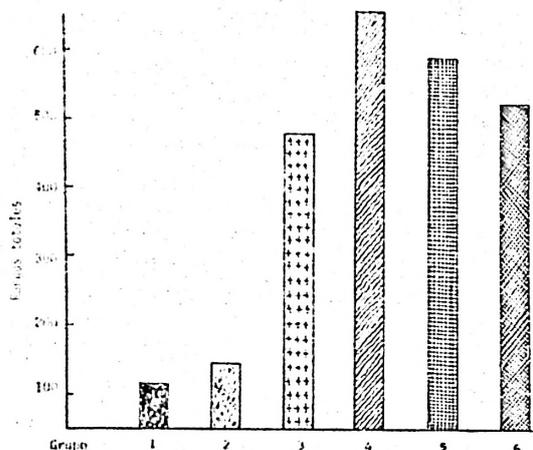


Fig. 1. Representación gráfica de la cota ulcero-genética de Adami, obtenida en los distintos grupos experimentales.

tes resultados, ya que no existe modificación estadísticamente significativa respecto al grupo stress control, a excepción de la actividad péptica que se muestra significativamente menor.

Discusión

De los resultados obtenidos se puede concluir que el sistema nervioso vegetativo, en cuanto a su porción beta, parece tener una discreta participación en la patología ulcerosa.

El estímulo del sistema nervioso vegetativo (provocado por administración de adrenalina) no motivó la aparición de lesiones ulcerosas. Estos resultados no concuerdan con los obtenidos por otros autores (2), que señalan la obtención de lesiones en mucosa gástrica e hígado administrando noradrenalina y adrenalina a la rata, aunque quizás la disparidad de resultados pueda explicarse por la diferencia de dosis utilizadas, ya que los citados autores emplearon una dosis doble a la usada en el presente trabajo.

La liberación de catecolaminas que provocan las técnicas ulcero-genéticas y sus consecuentes efectos a nivel de los vasos gás-

tricos, posiblemente contribuyen a la aparición de lesiones ulcerosas, puesto que éstas presentan una menor incidencia al administrar beta bloqueantes.

El que las modificaciones producidas por el beta bloqueante se presenten cuando se aplica la técnica de ligadura de píloro y no en la de stress, podría explicarse por la mayor duración de esta última técnica (24 horas), con lo que la dosis de beta bloqueante resulta insuficiente para esas 24 horas y no para las 12 horas de duración de la ligadura de píloro.

Resumen

Se ha estudiado la influencia del sistema nervioso vegetativo adrenérgico beta en la etiopatogenia de la úlcera experimental de la rata. La administración de adrenalina a ratas no provocó la aparición de úlceras, ni produjo ninguna otra modificación valorable en los parámetros estudiados (pH, acidez, actividad péptica del contenido gástrico; niveles de noradrenalina en pared gástrica y sangre arterial).

Provocando úlceras experimentales en las ratas, el bloqueo de los receptores beta por Kö-592, disminuyó de forma discreta las lesiones ulcerosas de la mucosa gástrica cuando se utilizó la técnica de ligadura de píloro. También se redujo la acidez y actividad péptica.

El Kö-592 no indujo alteraciones significativas en ningún parámetro de los estudiados cuando se utilizó la técnica del stress por inmovilidad y aislamiento.

Bibliografía

1. ADAMI, E., MARAZZI, E., BERTI, S. V. y TURBA, C.: *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **147**, 113-145, 1964.
2. ANICHKOW, S. V. y TAVODSKAYA, I. S.: *Pharmacology*, **5**, 165-172, 1971.
3. ARTZ, C. P. y FITTS, C. T.: *Surg. Clin. N. Amer.*, **46**, 309-317, 1966.
4. ANDERSSON, S. y GROSSMAN, M. I.: *Gastroenterology*, **49**, 246-255, 1965.
5. BELL, P. R. y BATTERSBY, C.: *Gastroenterology*, **54**, 1032-1037, 1968.
6. BERG, M.: *Amer. J. Dig. Diss.*, **16**, 35-55, 1969.

7. BRODIE, D. A.: En «La úlcera péptica». Toray. Barcelona, 1967, p. 397.
8. BRODIE, D. A.: *Gastroenterology*, **43**, 107-109, 1962.
9. BRODIE, D. A.: *Gastroenterology*, **55**, 125-144, 1969.
10. KRUSKAL, W. H. y WALLIS, W. A.: *J. Amer. Statist. Ass.*, **47**, 583-621, 1952.
11. LECOQ, R.: Manuel d'analysis médicales et de Biologie Clinique. Doin. Paris, 1967.
12. MANN, H. B. y WHITNEY, D. R.: *Ann. Math. Statist.*, **18**, 50-60, 1947.
13. RADWAN, A. G. y WEST, G. B.: *Brit. J. Pharmacol.*, **33**, 117-183, 1968.
14. SHAY, H., KOMAROW, S. A., FELS, S. S., MERACE, D., GRUENSTEIN, M. y SIPLE, H.: *Gastroenterology*, **5**, 43-61, 1954.
15. SINES, J. O.: *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **52**, 615-617, 1959.
16. SOBEL, C. y HENRY, J.: *Amer. J. Clin. Path.*, **127**, 240-245, 1957.

