

ACCION DE FARMACOS SOBRE LA MOTILIDAD DE TIRAS AISLADAS DE ESTOMAGO DE OVINOS. I. FARMACOS COLINERGICOS

Effect of drugs on the motility of isolated ovine stomach. I. Cholinergic drugs.

LÁZARO ZURICH, YOLANDA PAZ DE LA VEGA, JORGE BRANTES,
DAVID LEMUS y SERGIO LECANNELIER.

Sección Veterinaria del Instituto de Farmacología de la Universidad de Chile, Casilla 12967, Santiago, Chile.

Recibido para su publicación el 15 de Octubre de 1964.

RESUMEN

Se estudia el efecto de la acetilcolina sobre el tono de tiras aisladas de estómago de ovinos, obtenidas de las regiones del atrio, saco dorsal y ventral correspondientes al rumen, así como del retículo, omasum y abomasum.

El estudio de la relación entre la concentración local de acetilcolina y el efecto muestra que en las seis regiones, el tono crece linealmente con el logaritmo de la dosis y sólo el omasum presenta una menor sensibilidad.

Este efecto es antagonizado por la atropina y potenciado por la neostigmina.

INTRODUCCIÓN

La participación del sistema parasimpático en la motilidad de las diferentes regiones del estómago de rumiantes es un asunto controvertido. Duncan (1) demostró que la sección de los vagos produce una detención de los movimientos espontáneos del rumen de oveja y solamente una disminución de la motilidad del omasum y del abomasum. Esto ha hecho pensar que los movimientos del rumen dependen de la actividad del parasimpático; en cambio, el omasum y el abomasum tendría una actividad motora intrínseca.

Por otra parte, Brunaud y Dussardier (2) han observado que en la oveja la administración endovenosa o intraarterial de acetilcolina ocasiona una inhibición de los movimientos espontáneos del rumen in situ, lo que está en contradicción aparente con la observación del aumento de la motilidad de esta zona que sigue a la estimulación eléctrica del nervio vago, descrita por Clark (3).

Con respecto a la acción de fármacos colinérgicos en tiras aisladas de estómago de ovinos, Dussardier y Navarro (4) y

Duncan (5) han observado que la acetilcolina y el carbacol producen aumento del tono de estas preparaciones y Sanford (6) ha encontrado lo mismo en tiras aisladas de rumen, retículo, omasum y abomasum. En estos trabajos se utilizaron dosis altas de acetilcolina, sin analizar la relación entre concentración local y efecto, y no se precisó de qué regiones provenían las tiras empleadas en sus experimentos. Por otra parte, los primeros autores (4, 5) excluyeron de sus investigaciones los trozos que no tenían movimientos espontáneos, lo que podría representar una selección de zonas.

Por estos motivos nos pareció importante estudiar la relación entre la concentración local de acetilcolina y el efecto en tiras obtenidas de las distintas regiones del rumen (atrio, saco dorsal y saco ventral) así como de las demás regiones del estómago, incluyendo tanto las que presentaban movimientos espontáneos como las que no los tenían.

En el presente trabajo se estudian también, en las mismas regiones, las modificaciones de la relación entre concentración local y el efecto de la acetilcolina en

presencia de su antagonista específico, la atropina, y de un agonista, la neostigmina.

MATERIAL Y MÉTODOS

En los experimentos se utilizaron estómagos de ovejas que se obtenían en el Matadero Municipal de Santiago inmediatamente después de la muerte del animal y eran trasladados al Instituto de Farmacología en recipientes refrigerados que contenían solución de Tyrode a una temperatura inferior a 10°C. En el laboratorio, el estómago se lavaba cuidadosamente y de él se extraían tiras de atrio, saco dorsal, saco ventral, retículo, omasum o abomasum. Cada tira tenía 3 a 4 cm de longitud y alrededor de 5 mm de ancho y era cortada siguiendo la dirección de las fibras musculares externas. Para su estudio, las tiras eran colocadas en un dispositivo clásico para registro de contracciones del músculo liso aislado. El baño tenía 25 ml de capacidad y contenía solución de Tyrode en la cual se hacía burbujear una mezcla de oxígeno con 5% de CO₂. La palanca era de inscripción frontal y desarrollaba una tensión de alrededor de 1 g. La temperatura era mantenida a 39°C. En cada trozo se estudió la relación entre la concentración del fármaco y el efecto mediante el sistema de concentraciones acumulativas crecientes por duplicación. Para facilitar la medida posterior, las contracciones se inscribieron con el quimógrafo detenido y 3 minutos después de colocar cada dosis se hacía progresar el quimógrafo una cierta distancia y se agregaba la dosis siguiente. En cada experimento se agregaron dosis del fármaco hasta el momento en que la última dosis no modificaba el tono o bien producía un leve descenso. En todos los experimentos los efectos de cada concentración se expresaron en tanto por ciento del efecto máximo obtenido. Para estudiar la curva promedio de un grupo de experimentos, se calculó la media aritmética del porcentaje de efecto máximo que producía cada dosis.

Drogas empleadas en los experimentos: Acetilcolina clorhidrato (Presicolina Petrizio); Neostigmina metilsulfato (Beta) y atropina sulfato (Ingelheim).

RESULTADOS

1. Relación entre concentración local de acetilcolina y efecto.

En todos los experimentos se agregó clorhidrato de acetilcolina de tal manera que la concentración inicial en el baño fue de 0,2 µg/ml, la que se duplicó en la forma señalada en el método hasta alcanzar la concentración de 12,8 µg/ml. Los resultados aparecen resumidos en la Fig. 1. En ella puede apreciarse que la sensibilidad a la acetilcolina de las tres secciones del rumen (atrio, saco dorsal y saco

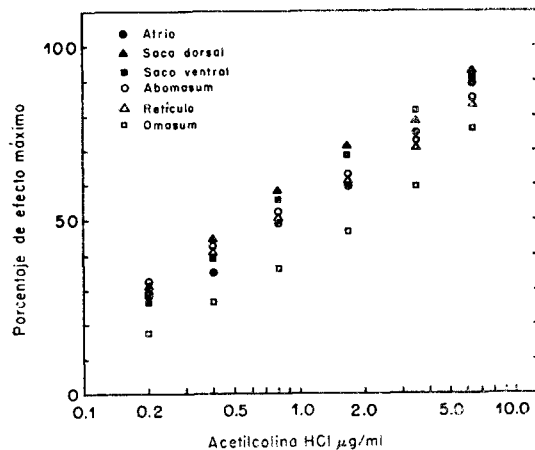


FIG. 1. Relación entre la concentración de acetilcolina en el baño (escala logarítmica) y el efecto, expresado en porcentaje del aumento máximo del tono, en tiras aisladas de distintas regiones del estómago de ovejas. Cada signo representa el promedio de 20 observaciones.

ventral), el abomasum y el retículo presentan un incremento semejante del efecto en relación con el aumento de concentración; en cambio, en el omasum la curva de relación concentración-efecto muestra un crecimiento significativamente menor del efecto con el aumento de la concentración. Esta diferencia es significativa con respecto a las demás porciones del estómago estudiadas. Conviene señalar que estando expresado el efecto producido por cada concentración en porcentaje del efecto máximo que ella produce en cada preparación, no es posible reconocer si en cada una de las regiones la acetilcolina tiene diversa actividad intrínseca.

2. Estudio cuantitativo del antagonismo entre atropina y acetilcolina en tiras de estómago de ovinos.

Como era de esperar, la presencia de atropina en el baño produce una notable inhibición de los efectos producidos por la acetilcolina. Los efectos observados en las diferentes regiones fueron semejantes. Como un ejemplo, la Fig. 2 muestra la influencia de diversas concentraciones de atropina sobre la relación entre el logaritmo de la concentración local y el efecto de la acetilcolina, en el rumen. En ella puede apreciarse que la atropina desplaza paralelamente la curva a distancias que crecen aproximadamente en forma lineal con el logaritmo de la concentración de atropina. En la Tabla I se resume el efec-

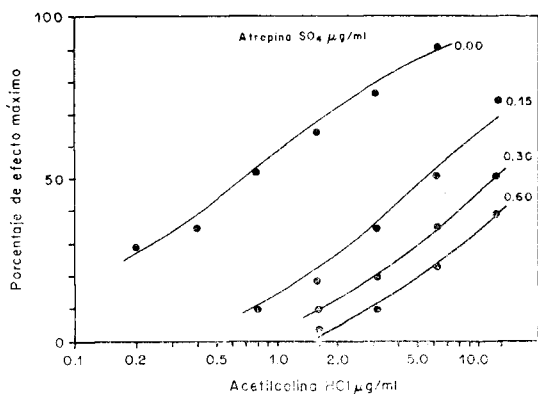


FIG. 2. Influencia de concentraciones de 0,15; 0,30 y 0,60 µg/ml de sulfato de atropina en el medio, sobre la relación entre el logaritmo de la concentración de acetilcolina y su efecto en tiras aisladas de rumen de ovejas. El efecto está expresado en tanto por ciento del máximo producido por acetilcolina sola en cada preparación. Cada círculo representa el promedio de 20 observaciones.

to inhibitorio que la atropina produce en la respuesta a la acetilcolina en las distintas regiones del estómago. Ella contiene los datos del cociente aproximado entre las concentraciones que producen el mismo efecto en ausencia y en presencia de atropina. Estos resultados muestran que no se encuentra una diferencia de importancia entre las distintas regiones en este efecto de la atropina.

3. Sinergia entre neostigmina y acetilcolina.

La presencia de neostigmina en el baño produce, como era de esperar, un aumento de la respuesta obtenida con la acetil-

TABLA I

Cuocientes aproximados entre la concentración local de acetilcolina que produce un mismo efecto en presencia de atropina y en ausencia de esta droga en tiras aisladas de las diversas zonas del estómago de oveja.

Zona	Concentración de atropina SO ₄ µg/ml		
	0,15	0,30	0,60
Rumen	8	20	40
Reticulo	8	50	90
Omasum	8	11	90
Abomasum	20	35	90

TABLA II

Cuocientes aproximados entre la concentración local de acetilcolina que produce un mismo efecto en presencia de neostigmina y en ausencia de esta droga en tiras aisladas de las diversas zonas del estómago de oveja.

Zona	Concentración de neostigmina CH ₃ .SO ₄ µg/ml		
	0,5	1,0	2,0
Rumen	0,50	0,30	0,15
Reticulo	0,20	0,13	0,09
Omasum	0,35	0,14	0,07
Abomasum	0,05	0,25	0,14

colina. Es obvio que en estos casos los experimentos empezaron empleando concentraciones de acetilcolina inferiores a 0,2 µg/ml; pero se mantuvo el método de ir duplicando la concentración, llegándose hasta concentraciones vecinas de la que producía el efecto máximo con acetilcolina sola. Los efectos observados se expresaron en porcentaje del efecto máximo obtenido por acetilcolina en ausencia de neostigmina. En la Tabla II se ha comparado el cociente aproximado entre la concentración de acetilcolina que produce el efecto 50% del máximo en ausencia de neostigmina y el que produce el efecto equivalente en presencia de las diversas concentraciones locales de neostigmina.

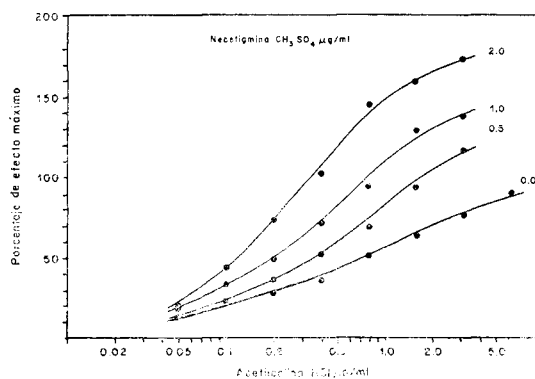


FIG. 3. Influencia de concentraciones de 0,5; 1,0 y 2,0 µg/ml de metilsulfato de neostigmina en el medio, sobre la relación entre el logaritmo de la concentración de acetilcolina y su efecto en tiras aisladas de rumen de oveja. El efecto está expresado en tanto por ciento del máximo producido por acetilcolina sola en cada preparación. Los círculos representan el promedio de 20 observaciones.

En todas las regiones, el promedio del efecto máximo producido en presencia de neostigmina fue superior al obtenido por acetilcolina sola. En la Fig. 3 se muestra un ejemplo de la influencia de neostigmina sobre la relación entre el logaritmo de la concentración local de acetilcolina y su efecto en tiras de rumen.

La neostigmina sola en concentraciones variables entre 0,02 y 0,06 $\mu\text{g/ml}$ no produjo efecto apreciable sobre el tono ni sobre las contracciones espontáneas, en ninguna de las preparaciones estudiadas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados confirman que las distintas zonas del estómago de ovejas son contraídas por la acetilcolina y que este efecto, como es lo normal, es antagonizado por atropina y potenciado por neostigmina.

El estudio de la relación entre la concentración local y el efecto de la acetilcolina demuestran que tanto en las tres regiones del rumen como en el retículo, el omasum y el abomasum el efecto crece linealmente con el logaritmo de la concentración. La sensibilidad a la acetilcolina parece ser semejante en las diversas regiones, con excepción del omasum, en el cual ésta es significativamente menor.

Estos resultados contradicen los experimentos de Brunaud y Dussardier (2) que muestran inhibición de los movimientos espontáneos del rumen in situ por la inyección endovenosa o intraarterial de acetilcolina, y no confirman la hipótesis de Duncan (1) en el sentido que mientras la motilidad del rumen dependería fundamentalmente del parasimpático, el omasum y abomasum tendrían una actividad motora intrínseca.

SUMMARY

The local concentration-effect relationships of acetylcholine in isolated strips from the different regions of sheep stomach were studied. The strips were iso-

lated from the atria, dorsal and ventral sac of the rumen, and from the reticulum, omasum and abomasum.

The concentration-effect relationship of acetylcholine was studied with the system of cumulative increment of concentration by duplication. The effect of each single dose was expressed in per cent of the maximum increase of tonus obtained in each experiment. In another series of experiments the influence of atropine sulphate and of neostigmine methylsulphate on the concentration-effect relationship of acetylcholine were also studied.

The results showed that the contraction induced with acetylcholine increased linearly with the logarithm of the dose for all the regions of the stomach (Fig. 1), the omasum having a significant less sensitivity than the other regions.

Atropine, as expected, diminished the contractions obtained with acetylcholine, the curves of concentration-effect relationship being parallelly shifted to the right (Fig. 2 and Table I). Neostigmine potentiated the effect of acetylcholine and changed the curves of concentration-effect relationship as shown in Figure 3 and Table II.

These results are not consistent with the idea that motility of only some portions of the sheep stomach, mainly rumen, is commanded by vagus nerves, while the omasum and abomasum would have an intrinsic activity (1, 2).

REFERENCIAS

- 1.—DUNCAN, D. L. — *J. Physiol.* (London) 119:157, 1953.
- 2.—BRUNAUD, M. et DUSSARDIER, M.—*J. Physiol.* (Paris) 43:281, 1951.
- 3.—CLARK, H. C.—*Am. J. Vet. Research* 52: 376, 1953.
- 4.—DUSSARDIER, M. et NAVARRO, J. — *J. Physiol.* (Paris) 45:569, 1953.
- 5.—DUNCAN, D. L. — *J. Physiol.* (London) 125:475, 1954.
- 6.—SANFORD, J. — *Quart. J. Exp. Physiol.* 46:167, 1961.