

ACCION DE FARMACOS SOBRE LA MOTILIDAD DE TIRAS AISLADAS DE ESTOMAGO DE OVINOS. II. 5-HIDROXITRIPTAMINA

Effect of drugs on the motility of isolated ovine stomach strips.
II. 5-Hydroxytryptamine.

LAZARO ZURICH, JORGE BRANTES, HECTOR BURGOS y SERGIO LECANNELIER

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

Recibido para su publicación el 19 de Febrero de 1965.

RESUMEN

Se estudia el efecto de la 5-hidroxitriptamina (5HT) sobre el tono y la actividad rítmica de tiras aisladas de rumen (atrio, saco dorsal y saco ventral), retículo, omasum y abomasum de ovino. Esta substancia produjo aumento del tono, que creció linealmente con el logaritmo de la dosis, en las tres regiones del rumen, en el retículo y en el abomasum; mientras que no modificó el tono de las preparaciones de tiras aisladas de omasum. El estudio de la relación de sensibilidad de las diferentes regiones mostró que seguían el siguiente orden: atrio > abomasum > saco ventral > retículo > saco dorsal.

La 5-HT produjo la aparición de actividad contráctil rítmica en preparaciones de las distintas regiones que no la presentaban antes de agregar la droga, con la excepción del omasum, zona en la cual no ocasionó actividad rítmica.

Un antagonista de la 5-HT, la metisergida (Deseril[®]) en concentración de 4 y 12 ng/ml inhibió en forma notable el efecto de la 5-HT sobre el tono, en las distintas regiones del estómago de ovino en que ésta mostró actividad.

INTRODUCCIÓN

En un trabajo anterior (1) comunicamos el efecto de la acetilcolina en las distintas regiones del estómago de ovinos. El presente trabajo se refiere al efecto de 5-hidroxitriptamina (5-HT) en las mismas regiones.

Sanford (2) ha mostrado que la 5-HT produce aumento del tono en tiras aisladas del rumen, retículo y abomasum de ovejas y no en las tiras del omasum. Este autor no estudió la relación entre la concentración local y el efecto ni analizó el efecto de la droga sobre la actividad rítmica de estas preparaciones. Por estas razones nos pareció de interés estudiar la relación entre la concentración local y el efecto de las 5-HT sobre el tono y la actividad rítmica en las diversas regiones del estómago. Por último se estudia el efecto antagónico de la metisergida (Deseril[®]) sobre la acción de la 5-HT (3).

MATERIAL Y MÉTODOS

Los experimentos se realizaron en tiras de estómago de ovejas, obtenido en el matadero de Santiago siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente (1).

Las drogas empleadas fueron creatinsulfato de 5-hidroxitriptamina (Nutritional Biochemical Corp.) y metisergida (Deseril[®], gentilmente proporcionada por la casa Sandoz).

La comparación de la sensibilidad de las distintas regiones a la 5-HT se estudió calculando una relación de sensibilidad R que corresponde al antilogaritmo de la distancia horizontal D , entre dos líneas paralelas, que representan la relación entre el logaritmo de la dosis y el tanto por ciento del efecto máximo en los trozos que se comparan. Si se excluyen los extremos (efectos menores de 10% del máximo) el efecto crece en forma sensiblemente lineal con el logaritmo de las dosis, de modo que no fue necesario transformar estos datos en probitos. Como término de comparación se empleó el saco dorsal, que fue el que mostró menor sensibilidad. La significación de la diferencia se calculó determinando los límites de confianza al 5% del valor de D , aplicando el teorema de Fie-

ller, en la forma que aparece en Mardones y Aldunate (4). En esta forma se consideró que la diferencia de sensibilidad era significativa cuando el límite de confianza inferior era superior a 1.00.

En los experimentos sobre antagonismo, la metisergida se incubó con la preparación durante 10 minutos antes de ensayar la 5-HT.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Relación entre la concentración local de 5-HT y el efecto sobre el tono en las distintas regiones. El efecto de la 5-HT sobre el tono de las distintas regiones se estudió agregando al baño de solución Tyrode, creatinsulfato de 5-hidroxitriptamina en concentraciones acumulativas, crecientes por duplicación. La concentración mínima utilizada fue de 0,04 $\mu\text{g/ml}$ de baño y la máxima de 2,56 $\mu\text{g/ml}$.

La sustancia produjo aumento del tono, linealmente creciente con el logaritmo de la dosis, en las tres regiones del rumen (atrio, saco dorsal, saco ventral) en el retículo y en el abomasum. Los resultados correspondientes aparecen resumidos en la Figura 1, que muestra los promedios obtenidos de 47 experimentos en atrio, 54 en saco dorsal, 55 en saco ventral, 38 en retículo y 21 en abomasum.

En 32 preparaciones de tiras aisladas de omasum en las cuales se ensayaron concentraciones de 5-HT desde 0,04 $\mu\text{g/ml}$ hasta 2,56 $\mu\text{g/ml}$, esta sustancia no produjo modificaciones del tono. La inac-

tividad de la 5-HT en tiras de omasum había sido observada ya por Sanford (2).

La relación de sensibilidad R calculada en la forma descrita en el método, considerando el saco dorsal como unidad fue la siguiente: atrio 2,4 (2,0 - 2,9), abomasum 2,1 (1,5 - 2,9), saco ventral del rumen, 1,7 (1,4 - 2,0) y retículo 1,6 (1,3 - 2,0). Las cifras entre paréntesis corresponden a los límites de confianza para $P=0,05$.

Efectos de la 5-HT sobre la actividad contráctil rítmica. En el curso de nuestros experimentos se observó que en muchas preparaciones que no presentaban actividad rítmica en forma espontánea, ésta aparecía después de la agregación al baño de concentraciones variables de 5-HT. Nos pareció importante estudiar sistemáticamente este asunto. Con este objeto estudiamos en primer lugar, en todos los quimogramas de nuestro archivo, la frecuencia con que se ha observado actividad rítmica en forma espontánea. Los datos correspondientes aparecen en la columna 1 de la Tabla I.

Con el objeto de comparar si este efecto es propio de la 5-HT o lo es de cualquier sustancia que eleva el tono, se revisaron 118 quimogramas de preparaciones de tiras aisladas de diversas zonas de estómago de ovino en las cuales se estudió el efecto de la acetilcolina, y sólo en uno de ellos se encontró que esta sustancia había despertado actividad rítmica.

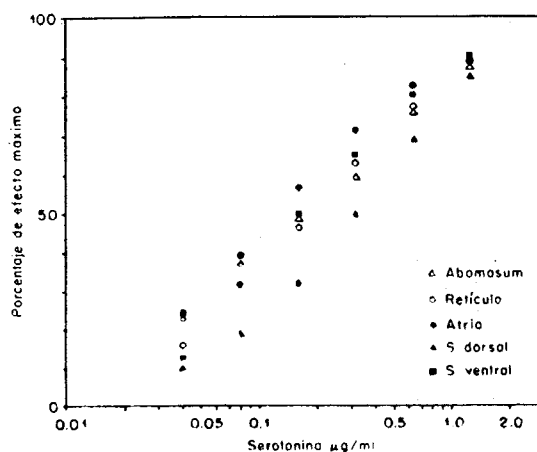


FIG. 1. Relación entre la concentración local de 5-HT (escala logarítmica) y el tanto por ciento del efecto máximo, en tiras aisladas de tres secciones de rumen (atrio, sacos dorsal y ventral), del retículo y del abomasum de estómago de ovino.

TABLA I

Frecuencia de actividad rítmica de tiras aisladas de distintas regiones del estómago de ovino

Región	Actividad rítmica	
	Espontánea (*)	Ocasionada por 5-HT (**)
Atrio	152/202	11/15
Saco dorsal	92/232	11/14
Saco ventral	110/219	10/16
Retículo	70/206	17/20
Abomasum	125/144	10/11
Omasum	48/59	0/13

(*) Número de preparaciones con actividad rítmica sobre el total estudiado.

(**) Número de preparaciones en que apareció actividad rítmica después de agregar 5-HT, sobre el número de casos que no la presentaban espontáneamente.

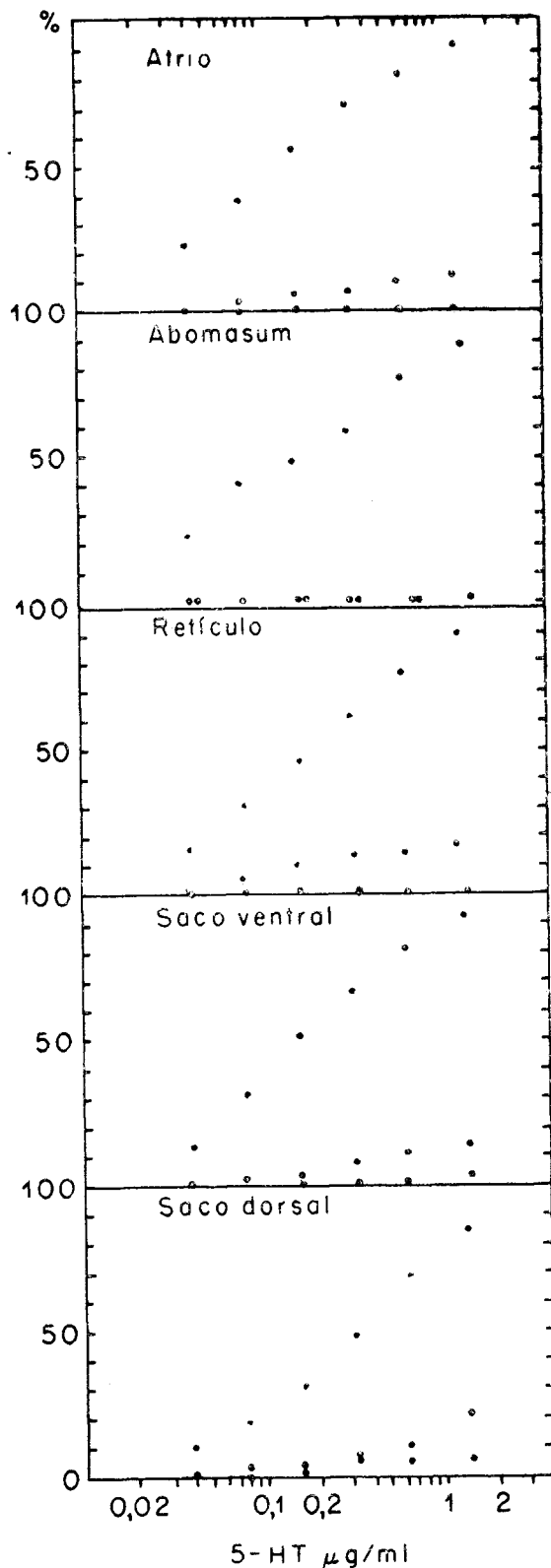


FIG. 2. Influencia de la metisergida sobre el efecto elevador del tono, expresado en tanto por ciento del efecto máximo, producido por concentraciones variables de 5-HT (escala logarítmica) en tres regiones del rumen (atrio, saco dorsal y ventral), del retículo y del abomasum, de estómago de ovino. En las figuras correspondientes a cada zona los puntos superiores representan testigos sin metisergida y los puntos inferiores el efecto en presencia de 4 y 12 ng/ml de metisergida respectivamente.

Estos resultados muestran que el efecto de la 5-HT sobre la actividad rítmica de tiras aisladas de estómago de ovino no es una mera consecuencia de su efecto sobre el tono.

Antagonismo entre la 5-HT y la metisergida. El antagonismo entre la 5-HT y la metisergida en preparaciones de tiras aisladas de distintas zonas del estómago, fue estudiado buscando las concentraciones de metisergida que impiden casi totalmente el efecto de la concentración de 5-HT que produce efecto máximo.

Con este objeto se ensayaron concentraciones de 4 y 12 ng de esta droga por ml de solución de Tyrode en el baño, y se observó el efecto de las mismas concentraciones de 5-HT estudiadas antes de agregar el antagonista, siguiendo el procedimiento de aumentar la concentración local por duplicación.

Los resultados aparecen resumidos en la Figura 2, que representa los promedios de 6 a 20 preparaciones en cada caso. Los resultados están expresados en tanto por ciento del efecto máximo obtenido en la preparación respectiva antes de agregar el antagonista. Las gráficas muestran que la concentración de 4 ng/ml produce un efecto inhibitorio notable en todas las zonas estudiadas y llega a ser total en el abomasum, y que la concentración de 12 ng/ml impide prácticamente el efecto en todas las preparaciones.

Estas dosis de metisergida produjeron un efecto antagónico tan notable que los datos no permiten analizar el tipo de antagonismo que existe entre ambas drogas en estas preparaciones.

SUMMARY

The effects of 5-hydroxytryptamine on the tonus and rhythmic activity of isolated strips of ovine rumen (atrio, dorsal and ventral sacs), reticulum, omasum and abomasum were studied.

This drug increased the tonus in the strips of the three regions of rumen, as well as the reticulum and abomasum (Fig. 1). The effect expressed in per cent of the maximum, increased roughly linearly with the logarithm of the local concentration between 0.08 and 1.28 µg/ml. The mentioned regions exhibited different sensibility (reciprocal of the doses inducing equivalent increase of the tonus). If that of the dorsal sac of the rumen is considered as unit, the sensitivity of the other regions were the following: atrio 2.4, abomasum 2.1, ventral sac 1.7 and reticulum 1.6. The isolated strips of omasum did not change the tonus or rhythmic

activity after addition of even large concentrations 2.56 µg/ml) of the drug.

5-HT induced rhythmic activity in preparations of the different regions, except the omasum. The proportion of cases in which rhythmic activity appeared spontaneously in the different strips, are shown in the first column of Table I, and the proportion of cases in which 5-HT induced rhythmic activity are summarized in the second column of the same Table.

Rhythmic activity does not appear to be a consequence of the increasing of the tonus, since acetylcholine increased the tonus and did not induce rhythmic activity in strips of the different regions of ovine stomach.

Methysergide (Deseril^R) in concentrations of 4 and 12 ng per ml almost completely inhibited the effect of 5-HT upon the tonus of the different regions of ovine stomach (Fig. 2).

REFERENCIAS

- 1.—ZURICH, L., PAZ DE LA VEGA, Y., BRANTES, J., LEMUS, D. y LECANNELIER, J. — Arch. Biol. Med. Exper. 1:229, 1964.
- 2.—SANFORD, J. — Quart. J. exptl. Physiol. 46:167, 1961.
- 3.—FENCHAMPS, A., DOEPFNER, N., WEIDMANN, H. y CERLETTI, A.—Schweiz. med. Wschr. 90:1040, 1960.
- 4.—MARDONES, J. y ALDUNATE, J. — "Valoración Biológica". Universidad de Chile, Santiago de Chile, 1958.