

Efectos de CF4. Sobre los movimientos Pendulares de Yeyuno de Conejo

Dr. Pablo J. Cambar.

Dr. Mario V. Mendoza M.

Br. Benigno Alonzo Bueso

INTRODUCCIÓN

El objeto primordial de este trabajo fue determinar los efectos de CF4, sobre los movimientos pendulares del yeyuno de conejo: tono, amplitud y frecuencia de las contracciones. Constituye la parte inicial de una serie de experimentos destinados a dilucidar si CF4 produce efectos farmacológicos a un nivel gastrointestinal; se detectó una inhibición de la contractibilidad del yeyuno con mínimos efectos en tono y en frecuencia de las contracciones intestinales.

La fracción CF4 inhibió parcialmente la hipertonicidad producida por nicotina, de ahí que se sospeche que posee efectos bloqueadores ganglionares, hipótesis que necesita someterse a prueba.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Para estudiar los efectos de CF4 sobre la motilidad intestinal se utilizaron 14 conejos de 1.5 a 3.0 Kg. de peso corporal en ayunas. Después de sacrificar el conejo se removió un segmento de yeyuno a partir de unos 5 a 10 cms. del estómago hacia el ciego y se colocó en un baño termorregulado de 100 cc de capacidad lleno con Tyrode oxigenado. El lumen del segmento de yeyuno fue limpiado con Tyrode mediante una pipeta pequeña usando un

UNIDAD DE FARMACOLOGÍA
"INDUSTRIAS QUÍMICAS CONRAD" EL
PICACHO, APARTADO POSTAL 1448,

mínimo de presión hidrostática. Se eliminó con cuidado el mesenterio y se cortaron 3 piezas de yeyuno proximal de 2.5 cms. de longitud cada una. Se suturó un hilo en cada extremo de cada pieza de intestino insertando la aguja desde la mucosa hacia la serosa, teniendo el cuidado de no obliterar el lumen intestinal. Las piezas de yeyuno fueron colocadas individualmente en baños de 50 cc de capacidad con camisa de vidrio {Scientific Instrumentation Inc.) llenos con Tyroide oxigenado manteniendo a 37°C por medio de dos bombas termorreguladoras Haake F.E. Los extremos libres de los hilos fueron fijados, uno al sostén del baño y el otro a la palanca de la cabeza detectora del miógrafo de contracciones isotónicas (Narco Bio-System Inc.) acoplado a un fisiógrafo CPM de Narco Bio System Inc.

Se construyó una curva dosis respuesta de CF4 agregándolo al baño y lavando entre las dosis, utilizando las de 6.25, 12.5, 25, 50, 100 y 200 mcg/ml; también se implementó otra curva de tipo acumulativo. Además se estudió el efecto de la droga sobre la estimulación intestinal producida por acetilcolina, 0.01, 0.025 y 0.05 mcg/ml; serotonina 0.04, 0.08 y 0.16 mcg/ml; histamina 0.64, 1.28, 1.92 y 2.56 mcg/ml; Cloruro de bario 125, 250 y 500 mcg/ml y nicotina 0.125, 0.25, 0.5 y 1 mcg/ml.

RESULTADOS

La administración de CF4 inhibió la amplitud de los movimientos pendulares del yeyuno y disminu-

yó ligeramente el tono basal, sin afectar la frecuencia de las contracciones intestinales (tabla No. 1).

La respuesta máxima fue obtenida con 200 a 400 microgramos/ml de CF4 en los baños. La inhibición de la amplitud de las contracciones intestinales es leve, inconstante y sujeta a Taquifilaxis (Ver tabla No. 2).

Se notaron variaciones en la respuesta biológica de acuerdo al lote de droga usada, fenómeno que no ocurrió tanto con las drogas de referencia donde el nivel de predicción de los efectos fue mayor. Dosis mayores de 400 mcg/ml ocasionalmente producen

aumento de la amplitud de las contracciones del yeyuno.

La droga no modificó los efectos estimulantes producidos en el yeyuno por acetücolina, serotonina, histamina y cloruro de bario, sin embargo disminuyó la hipertonicidad intestinal producida por dosis bajas de nicotina 0.125 y 0.25 microgramos/ml cuando se agregó a los baños con antelamiento usando 200, 400, 800 y 1600 mcg/ml; desafortunadamente no existe una buena relación dosis respuesta. A las dosis de 1 mcg/ml de nicotina el efecto inhibitorio de 400 mcg/ml de CF4 desapareció. Para mayores detalles ver tablas No. 3 a No. 5.

Los datos representan el promedio y + error standard del promedio La dosis se administran a un diseño escuadra latina.

TABLA No. 1

RESUMEN DE LOS EFECTOS DE CF4 SOBRE LOS MOVIMIENTOS PENDULARES DEL VEYUNO DEL C6NEJO

Dosis mcg/ml (Número de ensayos)	Tono Intestinal (línea basal mm)		Amplitud de las Contracciones (gms)		Frecuencia de las Contracciones (Número/minuto)	
	CONTROL.	Δ o/o	CONTROL	Δ o/o	CONTROL	Δ o/o
6.25 mcg/ml (6)	5.1 + 0.6	- 6.7 + 13.2	3 + 0.3	- 3.3 + 5.1	10.4 + 1.6	+ 0.82 + 2.3
12.50 mcg/ml (3)	4.7 + 2.7	0 + 0	4.1 + 1.6	- 8.6 + 2.9	12 + 1.15	+ 0.27 + 1.17
25 mcg/ml (9)	5.4 + 0.5	+ 7.3 + 5.3	3.6 + 0.6	- 8.4 + 5.0	10.7 + 0.3	- 1.13 + 1.15
50 mcg/ml (4)	5.0 + 0.4	- 6.2 + 6.2	3 + 0.3	- 17.13 + 5.4	10.5 + 0.3	+ 2.5 + 2.5
100 mcg/ml (6)	5.3 + 0.4	- 16.7 + 3.7	3.8 + 0.5	27.22 + 2.8	11.5 + 0.3	+ 2.8 + 1.8
200 mcg/ml (6)	6.25 + 0.63	- 9.6 + 9.7	3.5 + 0.3	- 37.6 + 5.6	10.3 + 0.3	+ 1.7 + 1.6
400 mcg/ml (9)	6.3 + 0.5	- 11.5 + 4.5	3.1 + 0.3	- 37.6 + 2.8	10.6 + 0.5	- 0.3 + 3.4

TABLA No. 2
RESUMEN DE LOS EFECTOS DE CF4 SOBRE LOS MOVIMIENTOS PENDULARES DEL YEYUNO DE CONEJO
(Dosis Acumulativa)

Dosis mcg/ml (Número de ensayos)	Tono Intestinal (línea basal mm)		Amplitud de las Contracciones (gms)		Frecuencia de las Contracciones (Número/minuto)	
	CONTROL	Δ o/o	CONTROL	Δ o/o	CONTROL	Δ o/o
6.25 mcg/ml (11)	5.54 \pm 0.43	- 1.8 \pm 3.8	2.7 \pm 0.24	- 11.8 \pm 2.9	9.5 \pm 0.88	+ 0.05 \pm 1.5
12.5 mcg/ml (12)	5.53 \pm 0.41	- 2.5 \pm 2.7	2.8 \pm 0.2	- 9.5 \pm 3.1	9.4 \pm 0.86	+ 1.68 \pm 2.0
25 mcg/ml (11)	5.0 \pm 0.53	- 3.4 \pm 5.1	2.8 \pm 0.3	- 12.6 \pm 2.2	10 \pm 0.78	+ 0.9 \pm 1.4
50 mcg/ml (9)	5.8 \pm 0.5	- 1.9 \pm 5.9	2.6 \pm 0.3	- 12.8 \pm 2.7	9.4 \pm 0.9	+ 1.6 \pm 1.6
100 mcg/ml (10)	5.6 \pm 0.4	- 4.3 \pm 4.8	2.4 \pm 0.3	- 11.1 \pm 7.8	0.9 \pm 0.8	0 \pm 0
200 mcg/ml (13)	5.8 \pm 0.35	- 12 \pm 3.3	2.4 \pm 0.2	- 28 \pm 7.8	9.7 \pm 0.7	1.3 \pm 1.8

Los datos representan el promedio y \pm error standard del promedio.
Las dosis se administran a un diseño escuadra latina.

TABLA No. 3
EFECTO DE LA NICOTINA SOBRE LOS MOVIMIENTOS PENDULARES DEL YEYUNO
ANTES Y DESPUES DE CF4

Procedimiento	Tono Intestinal		Amplitud de las Contracciones		Frecuencia de las Contracciones por minuto	
	CONTROL (mm)	Δ o/o	CONTROL (mm)	Δ o/o	CONTROL	Δ o/o
Nicotina (0.125 mcg/ml)	5.05 \pm 0.42	+ 236 \pm 39.29	12.95 \pm 1.24	- 8.04 \pm 8.87	10.47 \pm 0.22	+ 11.84 \pm 2.83
CF4 (220 mcg/ml) + Nicotina (0.125 mcg/ml)	6.25 \pm 1.25	+ 108 \pm 71.91	10.5 \pm 1.85	+ 24.13 \pm 9.73	11.0 \pm 0.41	0.00 \pm 3.71
CF4 (400 mcg/ml) + Nicotina (0.125 mcg/ml)	6.75 \pm 0.75	+ 108 \pm 38.72	12.75 \pm 2.69	- 33.58 \pm 19.75	10.0 \pm 0.70	8.05 \pm 2.69
CF4 (800 mcg/ml) + Nicotina (0.125 mcg/ml)	5.50 \pm 1.04	+ 79 \pm 21.72	11.5 \pm 0.29	+ 3.77 \pm 7.84	11.0 \pm 0.41	+ 9.32 \pm 3.72
CF4 (1600 mcg/ml) + Nicotina (0.125 mcg/ml)	6.40 \pm 1.29	+ 105 \pm 52.84	11.7 \pm 0.97	* 1.08 \pm 5.43	10.6 \pm 0.24	+ 7.64 \pm 3.89

Los datos representan el promedio y \pm error standard del promedio.
Las dosis se administran a un diseño escuadra latina.

TABLA No. 4

EFECTO DE LA NICOTINA SOBRE LOS MOVIMIENTOS PENDULARES DEL YEYUNO ANTES Y DESPUES DE CF4

Procedimiento	Tono Intestinal		Amplitud de las Contracciones		Frecuencia de las Contracciones por minuto	
	CONTROL (mm)	Δ o/o	CONTROL (mm)	Δ o/o	CONTROL	Δ o/o
Nicotina (0.25 mcg/ml)	5.34 + 0.38	+ 374. + 60.1	13.47 + 1.34	- 19.24 + 13.34	11.21 + 0.29	+ 6.89 + 3.02
CF4 (200 mcg/ml) Nicotina (0.25 mcg/ml)	6.12 + 0.65	+ 243 + 59.7	12.25 + 3.85	- 9.92 + 12.6	10.25 + 0.63	+ 7.77 + 4.85
CF4 (400 mcg/ml) Nicotina (0.25 mcg/ml)	8.50 + 0.50	+ 196 + 44.35	9.50 + 2.39	- 59.60 + 18.66	10.25 + 0.62	+20.4 + 5.1
CF4 (800 mcg/ml) Nicotina (0.25 mcg/ml)	6.7 + 1.3	+ 339 + 151.7	20.1 + 2.64	- 32.13 + 13.51	10.8 + 0.37	+ 3.84 + 2.34
CF4 (1600 mcg/ml) Nicotina (0.25 mcg/ml)	9.75 + 1.43	+ 50.82 + 8.10	9.6 + 0.95	- 9.02 + 9.01	11.25 + 0.47	+ 4.35 + 2.51

Los datos representan el promedio y \pm error standard del promedio

Las dosis se administran a un diseño escuadra latina.

TABLA No. 5

EFECTO DE LA NICOTINA SOBRE LOS MOVIMIENTOS PENDULARES DEL YEYUNO ANTES Y DESPUES DE CF4

Procedimiento	Tono Intestinal		Amplitud de las Contracciones		Frecuencia de las Contracciones por minuto	
	CONTROL (mm)	Δ o/o	CONTROL (mm)	Δ o/o	CONTROL	Δ o/o
Nicotina (0.5 mcg/ml)	5.5 + 0.38	+ 321 + 39.8	10.6 + 1.17	- 42.3 + 7.7	11.7 + 0.3	+ 6.4 + 3.4
CF4 (400 mcg/ml) Nicotina (0.5mcg/ml)	7 + 1.43	+ 263 + 104	7.5 + 1.2	- 15.2 + 23.3	12.2 + 0.7	+ 4.7 + 3.5
CF4 (800 mcg/ml) Nicotina (0.5 mcg/ml)	7.2 + 0.85	+ 215 + 87.5	10.4 + 1.0	- 55.5 + 10.9	11.2 + 0.6	+11.7 + 5.9
CF4 (1600 mcg/ml) Nicotina (0.5 mcg/ml)	12 + 1.0	+ 204 + 43.3	7.7 + 1.4	- 56.2 + 8.5	11.7 + 0.9	+ 5.6 + 5.5

Los datos representan el promedio y \pm error standard del promedio

Las dosis se administran a un diseño escuadra latina.

TABLA No. 6

**EFFECTO DE LA NICOTINA SOBRE LOS MOVIMIENTOS PENDULARES DEL YEYUNO
ANTES Y DESPUES DE CF4**

Procedimiento	Tono Intestinal		Amplitud de las Contracciones		Frecuencia de las Contracciones por minuto	
	CONTROL (mm)	o/o	CONTROL (mm)	o/o	CONTROL	o/o
Nicotina (1.0 mcg/ml)	5.90 + 0.55	+ 373 + 60.1	7.9 +2.0	- 71.2 + 8.97	12.1 + 0.66	+ 2.5 + 4.43
CF4 (400 mcg/ml) Nicotina (1mcg/ml)	5.70 + 0.71	+ 391 + 141.48	8.4 +2.0	- 62.77 + 9.67	12.2 + 0.6	+ 4.2 + 3.0

Los datos representan el promedio y \pm error standard del promedio
Las osdis se administran a un diseño escuadra latina.

COMENTARIO

La administración de CF4 disminuyó la amplitud de las contracciones y el tono del yeyuno de conejo. Dichos cambios son leves e inconstantes observándose algunas variaciones en la respuesta biológica cuando se usan diferentes lotes de la fracción CF4. Cuando se administró la droga en forma acumulativa rápidamente se observó disminución de la respuesta inhibitoria.

La fracción carece de efectos antiserotonínicos, antihistamínicos o atropínicos, hallazgo en concordancia con previos estudios a nivel cardiovascular; tampoco antagonizó el efecto espasmogénico de dosis elevadas de cloruro de bario. La nicotina en el tracto gastrointestinal activa los ganglios parasimpáticos y las terminaciones nerviosas coliné-

gicas; en nuestros experimentos aumentó el tono intestinal observándose a dosis elevadas que la amplitud de los movimientos intestinales se redujo. La administración de CF4 a los baños redujo la hipertonicidad producida al agregar nicotina, por lo tanto sería interesante establecer si la fracción posee efectos bloqueadores ganglionares. En otra serie de experimentos intentaremos establecer el tipo de efectos que las fracciones CF4 V CF3 poseen in vivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Perry, W. L. M. Staff: Univ. Edinbuig. Dept Pharmacol Pharmacological Experiments on Isolated Preparations, 1 st. Edn., Edinburg. London. E. & S. Livingstone LTD. 1970. pp 60.