

## EL EFECTO INHIBIDOR DE TRES DROGAS TRANQUILIZANTES EN LA FORMACIÓN DE "ÚLCERA DE STRESS" EN RATAS EN CONDICIONES EXPERIMENTALES

Rosa María Nielsen\*

Key Word Index: Peptic ulcer, stress, tranquilizing agents, Benzodiazepine agents, Diazepam, chlorpromazine, chlordiazepoxide

### RESUMEN

Utilizando ratas en jaulas de inmovilización y dosis apropiadas (p/v) se trató de determinar el efecto inhibitor de tres drogas tranquilizantes, diazepam (Valium<sup>R</sup>), clordiazepóxido (Librium<sup>R</sup>) y clorpromazina (Largactil<sup>R</sup>) en la formación de "úlceras de stress", en condiciones experimentales. En la comparación de los promedios numéricos de úlceras observadas en los estómagos de los grupos de ratas tratadas con la droga y su respectivo control, solamente el grupo tratado con diazepam ofrece una diferencia significativa ( $p < 0.05$ ). Se infiere que hay algún efecto inhibitor debido a la aplicación de la droga. Sin embargo, debido a que los grupos experimentales utilizados aquí fueron relativamente pequeños, se sugiere aumentar la muestra, a fin de consolidar los resultados con varios métodos estadísticos. [Rev. Cost. Cienc. Méd. 1986; 7(1):69 - 73].

### INTRODUCCIÓN

El término "stress" en psicofisiología no ha sido aún definido de una manera definitiva por los autores contemporáneos (16,17). Es así como varios autores han evaluado o definido de nuevo este término (16, 17, 20). Algunos sin embargo, afirman que tal concepto ha venido evolucionando separadamente en los campos de la psicología y la fisiología (17). Hoy día se acepta sin mucha discusión que la esencia del "stress" es una demanda de adaptación como tal, con dos aspectos muy importantes: su intensidad y su duración (6).

Como consecuencia del "stress", se presentan en el individuo una serie de cambios fisiológicos que han sido estudiados y que son predecibles. Estos cambios incluyen variaciones en los patrones de adaptación hipotálamo-simpático-adreno-medular e hipofisis-adreno-cortical (15, 19).

Desde hace tiempo, se sabe que tanto en los hombres como en los animales, si se someten a determinadas condiciones, es posible inducir a la formación de úlceras gastrointestinales (5, 9). Por otra parte, el término "úlceras de stress" ha sido utilizado para referirse a aquellas lesiones gastrointestinales agudas producidas por exposiciones al "stress" severo, tales como trauma físicos, situaciones post-operatorias, terapias con corticoides y exposición prolongada al frío, entre otras (4, 8).

En 1984, Guldovog (11) afirmó que la verdadera úlcera de "stress" es una lesión superficial que ocurre sólo en la parte superior de la rugosidad, como son los pliegues mucosos del corpus y del fundus.

Este tipo de úlcera se presenta después de una cirugía mayor, de un fuerte trauma o por disfunción de un órgano (riñones, hígado, pulmones o corazón) (4, 11).

Goodman & Osborne (10) determinaron experimentalmente, en cobayos, la aparición de erosiones gástricas superficiales producidas por "shock", en las crestas del fundus (a lo largo de los pliegues). Hase & Moss (12) también sugieren que, en ratas sometidas a "stress", existe una fuerte relación entre las perturbaciones circulatorias de la mucosa y el desarrollo de una úlcera de "stress".

Goodman & Osborne (9) observaron que las lesiones gástricas obtenidas en cobayos son idénticas a las observadas en el hombre. Así mismo, Ritchie *et al* (18) afirman que las úlceras inducidas por inmovilización en ratas son también muy semejantes a la úlcera de "stress" postoperatoria observada en humanos, principalmente cuando son agudas y múltiples.

Como un intento para bajar la alta incidencia de úlceras gástricas presentada en ciertos patrones de personalidad (1) y en general, para aliviar el "stress de la vida moderna", la proliferación de sustancias tranquilizantes ha sido grande. El estudio intenso de estas drogas se inició con la aparición de dos poderosos compuestos, la clorpromazina y la reserpina; posteriormente se han sintetizado un gran número de compuestos similares (7).

\* Sección de Psicobiología, Escuela de Psicología, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica

Actualmente las drogas del grupo de las fenotiazinas y en especial de la clorpromazina, están consideradas entre los compuestos que más eficazmente actúan sobre el sistema nervioso central. Estas drogas actúan de una manera depresora selectiva, especialmente en el sistema reticular activador ascendente, el hipotálamo y el sistema límbico (4, 7).

Otro grupo de compuestos conocidos como benzodiazepinas, tranquilizantes menores o ansio-lítics, juegan actualmente un papel importante en el tratamiento de la ansiedad, otras psiconeurosis y síntomas psicósomáticos (7). Aunque estas drogas no poseen acción antipsicótica, pueden ser coadyuvantes de otras drogas en ciertas psicosis, sobre todo en los estados depresivos que van acompañados de ansiedad (7, 14).

Dentro de este segundo grupo de fármacos están el clordiazepóxido (Librium<sup>®</sup>), diazepam (Valium<sup>®</sup>) y el oxazepam (Praxiten<sup>®</sup>). Dichas drogas no afectan el sistema nervioso autónomo, ya que no modifican los efectos de la adrenalina y la acetilcolina sobre la presión arterial (14). Estos compuestos tampoco poseen propiedades antihistamínicas (14).

Tomando en consideración los dos grupos de fármacos antes comentados, este trabajo tiene por objetivo, demostrar en condiciones de laboratorio, el efecto inhibitorio de tres drogas tranquilizantes muy comúnmente utilizadas hoy día, diazepam (Valium<sup>®</sup>), clordiazepóxido (Librium<sup>®</sup>) y clorpromazina (Largactil<sup>®</sup>) en la formación de úlceras agudas en ratas sometidas a "stress" fisiológico por inmovilización.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizaron ratas albinas (*Rattus rattus*) hembras, adultas, jóvenes, con un peso comprendido entre 150 y 272 g. y mantenidas en jaulas apropiadas, especialmente construidas para la realización del estudio. Para cada uno de los tres tranquilizantes utilizados (diazepam, clordiazepóxido y clorpromazina) se calculó preliminarmente la dosis apropiada. Para esto se administró, intraperitonealmente, cinco diferentes dosis a grupos de dos ratas cada uno, con privación de comida durante las 24 horas previas, y agua siempre disponible. Se observó sus efectos cada 30 minutos durante 6 horas y se consideró como dosis apropiada (mg/kg), de cada una de las drogas, a aquella cuyos efectos fueran tranquilizadores de la actividad motora espontánea, pero no adormecedores. La rata, aunque estaba tranquila, podía voltearse sola si se le colocaba dorsalmente. Las dosis final-

mente escogidas fueron 4.0 mg/kg para el diazepam, 3.0 mg/kg para el clordiazepóxido y 6 mg/kg para la clorpromazina.

Previamente a los experimentos, las ratas fueron dejadas en privación de comida por 24 horas, manteniéndose sólo el agua. El método consistió en aplicar, separadamente a grupos de 15 individuos, la dosis apropiada de cada una de las tres drogas mencionadas. Para cada grupo experimental hubo otro considerado como control, cuya dosis consistió de un mismo volumen de solución salina fisiológica. De acuerdo al peso de cada rata, la dosis fue inyectada (por la vía intraperitoneal) en el cuadrante inferior izquierdo del abdomen. Una vez inyectados, los animales fueron colocados individualmente en las cajas de inmovilización experimental (ver Fig. 1). La inmovilización se efectuó bajando gradualmente la pared superior de la caja hasta dejar un espacio tal, que apenas evitara que la rata muriera prematuramente por asfixia. En esta condición permanecieron por espacio de 12 horas (ver Fig. 2). Una vez transcurrido este tiempo, las ratas fueron sacadas de las cajas de inmovilización, se pesaron nuevamente y se sacrificaron introduciéndolas en un frasco con algodón entrapado en éter, con el objeto de provocarles una muerte rápida e indolora.

Inmediatamente se les abrió el abdomen y se extrajo el estómago, el cual fue cortado con 1 cm de esófago y 1 cm de duodeno. Seguidamente se abrió el estómago a lo largo de la curvatura mayor, anotándose su contenido (viscosidad y color). Se extendió sobre una lámina de corcho (previamente numerada) de 10 cm x 10 cm con la cara mucosa hacia arriba, previamente lavada con solución fisiológica y se fijó con alfileres. Finalmente, fueron introducidos en una solución de formalina al 10 por ciento para su análisis posterior al microscopio estereoscópico de luz.

Los estómagos así disecados y fijados en formalina fueron observados detenidamente, a bajo poder de magnificación. Las úlceras fueron identificadas como pequeños puntos hemorrágicos, generalmente sobre las crestas mucosas, anotándose su localización en un facsímil numerado, previamente preparado para este propósito.

## RESULTADOS

Como se observa en el Cuadro 1, la comparación de los promedios numéricos de las lesiones observadas en el grupo tratado con diazepam (3.07) es menor en relación al grupo control (so-

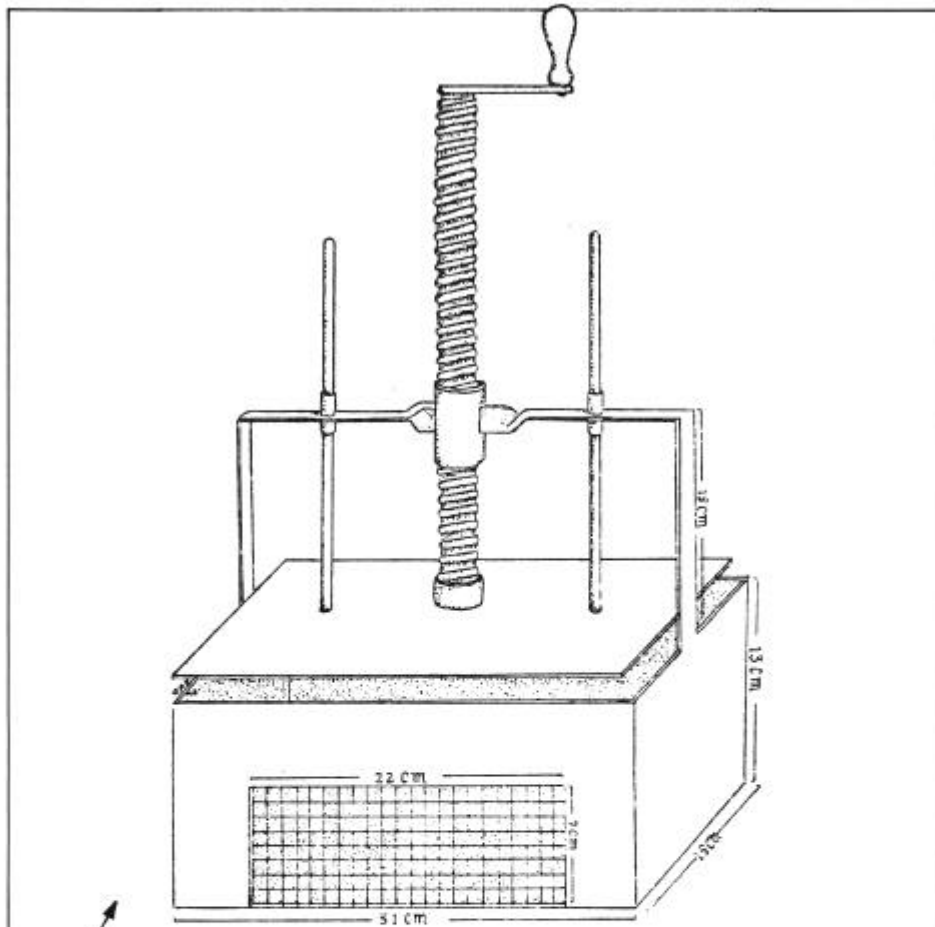


FIG. 1: Esquema general de la caja de inmovilización experimental.

FIG. 2: Aspecto general de la rata inmovilizada en condiciones experimentales.



lución fisiológica) (7.33). Si analizamos estadísticamente ambos grupos de manera independiente, utilizando la prueba de t de Student, esta diferencia es significativa ( $P < 0.05$ ). Sin embargo, esta significancia no se vuelve a obtener con otras pruebas estadísticas (Ji cuadrado, distribución F., ANDEVA).

En el grupo control se obtuvieron ratas con 20 ó 21 úlceras gástricas como cifra máxima, mientras que en el grupo experimental (con diazepam) el número máximo de lesiones por rata es de 10. Además, en este último grupo aparecieron cuatro ratas sin úlceras, mientras que en el

grupo control solamente una rata no presentó lesiones gástricas.

El Cuadro 1 también ofrece los resultados obtenidos entre los grupos tratados con clordiazepóxido (Librium) y cloropromazina (Largactil) y sus respectivos grupos control. En ambos tratamientos, la comparación de los promedios obtenidos no ofrecen diferencia estadísticamente significativa. Los coeficientes de variación en ambos tratamientos indican que posiblemente el efecto de estas drogas (por separado) no induce a un cambio significativo en la prevención de las úlceras.

**CUADRO 1**

**ÚLCERAS GÁSTRICAS OBTENIDAS EN RATAS SOMETIDAS A "STRESS" POR INMOVILIZACIÓN Y TRATADAS CON DIAZEPAN (VALIUM), CLORDIAZEPÓXIDO (LIBRIUM) Y CLOROPROMAZINA (LARGARTIL)**

Condición Experimental	Grupos Experimentales			Grupos Control		
	Gr. Exp. 1 Valium (4mg/kg)	Gr. Exp. 2 Librium (3mg/kg)	Gr. Exp. 3 Largartil (6mg/kg)	Gr. Control 1	Gr. Control 2	Gr. Control 3
Números						
Ratas						
1	4	7	0	3	0	2
2	2	7	3	1	6	0
3	0	0	0	1	2	1
4	1	5	7	0	2	8
5	8	4	0	5	2	9
6	3	1	8	7	0	9
7	3	0	0	5	4	6
8	0	10	5	3	1	5
9	0	1	3	8	18	2
10	0	6	0	6	2	4
11	10	7	1	6	7	4
12	8	1	7	20	9	5
13	2	1	0	21	14	2
14	1	2	7	7	0	5
15	4	8	5	17	2	5
Ámbito	10	10	8	21	18	9
Moda	0	7	0	1-3-5-6-7	2	5
$\bar{X}$	3.07	4.00	3.07	7.33	4.60	4.47

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en los grupos experimentales (con tratamiento) presentan cifras más homogéneas (cercanas al promedio) por lo cual se puede inferir que sí hay algún efecto debido a la aplicación de las drogas.

En términos generales se puede inferir que, al menos en las dosis proporcionalmente aplicadas en este experimento, tanto el clordiazepóxido (ansiolítico) como la clorpromazina (tranquilizante mayor) no lograron inhibir de manera significativa la aparición de úlceras. En cambio, el tratamiento con las dosis adecuadas de diazepam sí ofrecieron resultados significativos en las ratas. Sin embargo, es necesario aclarar que debido al tamaño relativamente pequeño de los grupos experimentales, sólo cuando se utilizó la prueba de t de Student se logró alguna significancia. Esto último sugiere que en el futuro deberá utilizarse una muestra más grande para este tipo de experimentos.

Por otra parte, es importante aclarar que las "dosis apropiadas" calculadas aquí, para cada una de las drogas, resultarían desproporcionadamente altas e inapropiadas para su aplicación en humanos.

Además, no se debe olvidar de que existen diferencias importantes en la respuesta, a nivel de sistema nervioso, entre las distintas especies de mamíferos (3). En el caso del hombre, es posible inferir que no exista un paralelismo temporal absoluto entre el "stress" fisiológico y el psicológico. Por lo tanto, aunque una droga ansiolítica como el diazepam actúe favorablemente (como "anti-stress") a nivel psicológico, al mismo tiempo puede enmascarar al "stress" fisiológico que a la postre terminaría produciendo siempre la úlcera gástrica.

Algunos autores (2, 13) han afirmado, muy apropiadamente que los resultados obtenidos en animales de laboratorio no siempre deben generalizarse a los seres humanos. En este caso, por la estrecha relación que existe entre el "stress" fisiológico y el psicológico, muchos de los problemas de este último en el hombre no pueden ser abordados, en términos absolutos, con los resultados obtenidos de animales no humanos. Sin embargo, es conveniente aclarar que un cuidadoso control de las condiciones que anteceden al "stress" en animales de laboratorio pueden aclarar muchos aspectos involucrados en este fenómeno (13).

Los resultados obtenidos aquí con el tratamiento por utilización de diazepam, sugieren que quizá, adaptándola y tomando en cuenta más paráme-

tros, esta droga merece ser tomada en cuenta en futuros trabajos experimentales, quizá utilizando sujetos humanos.

Finalmente, se podría postular que en animales de laboratorio pareciera que disminuye la percepción de alarma periférica a nivel cortical, en vez de una verdadera inhibición de los mecanismos de "stress". Es posible que nuevos trabajos, en el campo de la psicofarmacología, expliquen con mejor propiedad muchos aspectos aún no aclarados y se comprenda cada vez mejor el verdadero efecto de ciertos fármacos, en los mecanismos involucrados en el "stress".

## ABSTRACT

*In order to inhibit stress-ulcer formation, three tranquilizers were used (Chlorpromazin, Diazepam and Chlordiazepoxid). Young female rats were restrained in special cages after having injected them with previously calculated dosis of drugs.*

*Control groups were injected with a same amount of physiological solution. The animal were sacrificed after a period of 12 hours of immobilization. The stomachs were extracted and the ulcers were counted under a stereoscopic microscope. The average (means) of ulcers of all groups of rats were compared. Only the groups treated with Diazepam showed a significant difference ( $p < 0.05$ ), probably due to inhibitory effect of the drug.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Alp, M. H., J. H. Court & A. K. Grant. Personality pattern and emotional stress in the genesis of gastric ulcer. *Gut*. 1970; 11:773-777.
2. Beach, E. A. "Psychosomatic" phenomena in animals. *Psychosom. Med.*, New York 1952; 14:261-276.
3. Beach, E. A. Experimental investigations of species-specific behavior. *Amer. Psychol* 1960; 15:1-18.
4. Bowen, J. C. & M. Rees. Acute stress ulcerations of the stomach: clinical correlates. *Scand. Jour. Gastroenterology (Suppl)* 1984; 105:29-32.
5. Brodie, D. A. & M. M. Hanson. A study of the factors involved in the production of gastric ulcers by the restraint technique. *Gastroenterology* 1960; 38:353-360.
6. Cox, T. *Stress* University Park Press. Baltimore 1979; 7.
7. Clark, W. C. & J. Guidice. *Principles of Pharmacology. A textbook of physicians medical student and behavioural scientists*. Academic Press, Inc., New York 1970; 304-305.
8. Crawford, F. A., J. W. Hammon, Jr. & W.W. Shingleton. The stress ulcer syndrome. A clinical and pathologic review. *Amer. J. Surg.* 1971; 121:644-649.

9. Goodman, A. A. & M. P. Osborne. An experimental model and clinical definition of stress ulceration. *Surgery* 1972; 134:563-571.
10. Goodman, A. A. & M. P. Osborne. Stress ulcer. A definition, a discussion of other stress-associated upper gastrointestinal lesions, and experimental model. *Amer. Jour. Surgery.* 1973; 125:461-463.
11. Guldvog, I. Stress ulceration: possible pathogenic mechanisms Scand Jour. *Gastroenterology* (Suppl.) 1984; 105:9-13.
12. Hase, T. & B. J. Moss. Microvascular changes of gastric mucosa in the development of stress ulcer in rats. *Gastroenterology* 1973; 65:224-234.
13. Lazarus, R. S. *Psychological stress and coping process.* Mc. Graw-Hill Book, Co., New York 1966; 18.
14. Litter, M. *Farmacología.* Librería El Ateneo, Argentina 1971; 281-304.
15. Levi, L. Definition and evaluation of stress. Reports Laborat for clinic stress, *Karolinska Sjukhuset*, Stockholm 1971;25:1-11.
16. Mason, J. W. A re-evaluation of the concept of non-specificity in stress. *J. Psychiat Research* 1971 8:323-340.
17. Mikhail, A. Stress: A psychophysiological conception. *Jour, of Human Stress* 1981; 7:9-15.
18. Ritchie, W. P., R. R. Roth & R. P. Fischer. Studies on the pathogenesis of "stress ulcer": Effect of hemorrhage, transfusion, and vagotomy in the restrained rat. *Surgery* 1972; 71:445-451.
19. Selye, H. *The Stress of Life.* Mc. Graw-Hill Co. Inc.. New York 1956; 47:77-198.
20. Selye, H. El Concepto de Stress tal como lo vemos en 1975. *Folia Humanística*, Barcelona 1975; 13:641-658.