

# CONTRACCION DEL MUSCULO INTESTINAL POR PEROXIDO DE HIDROGENO Y SU BLOQUEO POR NIFEDIPINA, ATROPINA Y DOS AGENTES ANTI-INFLAMATORIOS

## CONTRACTION OF INTESTINAL MUSCLE EVOKED BY HYDROGEN PEROXIDE AND ITS BLOCK BY MEANS OF NIFEDIPINE, ATROPINE AND TWO ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

MAZZELLA, H.\*

TEBOT, I.\*\*

### RESUMEN

Se estudiaron los efectos del peróxido de hidrógeno sobre segmentos de íleon y taenia coli de cobayo colocados en baño de solución de Krebs-O<sub>2</sub>. El peróxido provoca la contracción del músculo intestinal, fenómeno inhibido por atropina, indometacina, ácido acetil-salicílico y el calcio-bloqueador nifedipina.

**Palabras claves:** PEROXIDO, ILEON, ANTI-INFLAMATORIOS, NIFEDIPINA.

---

\* Profesor Titular de Fisiología, Instituto de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Veterinaria.

\*\* Preparadora de la Cátedra de Fisiología, Instituto de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Veterinaria.

## SUMMARY

The effects of hydrogen peroxide on Guinea pig ileum and taenia coli strips placed in a Krebs-O<sub>2</sub> bath were studied. Hydrogen peroxide produces contraction of the intestinal muscle, and effect inhibited by atropine, indomethacin, acetylsalicylic acid and the calcium blocker nifedipine.

**Key words:** PEROXIDE, ILEUM, ANTI-INFLAMMATORY, NIFEDIPINE.

## INTRODUCCION

Desde hace décadas se sabe que el peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), a dosis extrafisiológicas, provoca la contracción del tejido muscular liso (7).

En trabajos anteriores demostramos que el compuesto aumenta también la contractilidad del miocardio de rata albina y de rana (2), así como la del miometrio de mamíferos (4) y la de los vasos del cordón umbilical de la placenta humana (1).

Exponemos aquí el efecto contráctil del H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sobre el intestino aislado, el cual es inhibido por dos fármacos anti-inflamatorios, indometacina y ácido acetil-salicílico (que son poderosos bloqueadores de la enzima prostaglandino-sintetasa), así como por atropina y nifedipina, la última sustancia bloqueadora de los canales de calcio de la membrana de las células. Hemos hecho una publicación preliminar sobre parte del presente tema (3).

## MATERIALES Y METODOS

Se trabajó en 60 trozos de íleon y 8 de taenia coli, de 1-3 cm de longitud, extraídos de cobayos adultos, colocados en 60 ml de solución de Krebs fosfatada, continuamente oxigenada y a temperatura comprendida entre 32 y 34 °C. La solución salina tenía la siguiente composición, en nM/litro: Na<sup>+</sup> (118,4), K<sup>+</sup> (4,7), Ca<sup>++</sup> (2,0), Mg<sup>++</sup> (1,0), Cl<sup>-</sup> (129,1), HPO<sub>4</sub><sup>-</sup> (1,2), H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> (0,8) y glucosa 1 g/litro.

Se registraba la contracción longitudinal espontánea mediante un miógrafo isométrico\* conectado a un polígrafo\*\*. Se agregaron a la solución salina: peróxido de hidrógeno al 3%, acetilcolina (10<sup>-6</sup> g), sulfato de atropina 1%, salicilato de eserina (10<sup>-4</sup> g), indometacina (me-

\* Myograph F-60, Narco Bio System.

\*\* Physiograph Mark IV-P, Narco Bio System.

til-glucamina) 250  $\mu\text{g}$ , histamina 1‰, imidazol 1‰, clorfeniramina (maleato)  $10^{-7}$  g/ml, ácido acetil-salicílico al 1‰ llevado a pH = 7 por amortiguador de fosfato y nifedipina\* 1-2 mg.

Los resultados se analizaron estadísticamente por la prueba de *t* de Student considerando significativo  $P < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Efecto del peróxido de hidrógeno

El agregado de peróxido de hidrógeno al baño (1-2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) provocó siempre contracción tónica seguida de aumento de las contracciones fásicas espontáneas del preparado (cuadro 1). El efecto fue, en 12 casos, tan rápido e intenso como al agregar 2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de acetilcolina, aunque en los otros experimentos fue más lento y sostenido, apareciendo después de una latencia variable entre 10 y 30 segundos, según la dosis de  $\text{H}_2\text{O}_2$ . La duración de la respuesta fue de pocos segundos a un minuto. En 15 preparados la contracción por  $\text{H}_2\text{O}_2$  se obtuvo solamente con dosis de 30-40  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ; dosis mayores daban respuesta variable y con más de 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , se provocaba lo opuesto, es decir la relajación muscular.

Después de lavados, nuevos agregados de  $\text{H}_2\text{O}_2$  causaron contracción cada vez menos intensa y posteriores adiciones eran entonces inefectivas.

**CUADRO 1.** Efecto contráctil del  $\text{H}_2\text{O}_2$  sobre la musculatura lisa del íleon.  
Contraction effect of  $\text{H}_2\text{O}_2$  over the ileum smooth muscle.

Dosis ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	N	Tensión central (g)	Efecto del primer ensayo de $\text{H}_2\text{O}_2$ (1-2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Después de indometacina 1-4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
1-2	20	1.	+0,42 $\pm$ 0,06*	0
4	10	1.	+0,48 $\pm$ 0,16	+0,1

Contracción inducida por  $\text{H}_2\text{O}_2$  antes y después de indometacina.

\* Los valores son medias  $\pm$  s y difieren significativamente de cero,  $P < 0,01$ .

Contraction induced by  $\text{H}_2\text{O}_2$  before and after indomethacin.

\* Values are mean  $\pm$  SEM, they differ significantly from zero,  $P < 0.01$ .

\* Adalat, Laboratorio Bayer.

## Efectos de la atropina y de la eserina

En 20 segmentos ileales la atropina (1-2  $\mu\text{g/ml}$ ), provocó disminución de la actividad muscular espontánea e impidió o redujo significativamente ( $P < 0,02$ ) el efecto contráctil del  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Una potenciación de éste por la anticolinesterasa eserina (0,1  $\mu\text{g/ml}$ ) se observó en solo 2 preparados de 5; se caracterizó por una respuesta más intensa y rápida o más sostenida.

## Efectos de la indometacina y del ácido acetil-salicílico

La indometacina a 1-4  $\mu\text{g/ml}$  fue agregada en 30 experimentos (cuadro 1). Causó en 60% de ellos una ligera contracción tónica inicial, seguida de lenta relajación hasta la tensión basal. Después de obrar la sustancia durante 10-30 minutos, el  $\text{H}_2\text{O}_2$  no provocó más la contracción intestinal. Repetidos lavados permitían nueva contracción peroxídica, aunque disminuida. A su vez, el ácido acetil-salicílico, a dosis de 40-50  $\mu\text{g/ml}$ , impidió a los 10 minutos la acción contráctil del  $\text{H}_2\text{O}_2$ , la cual se restablecía parcialmente después de lavados.

El imidazol, inhibidor selectivo de la tromboxano-sintetasa, a dosis de 50  $\mu\text{g/ml}$ , provocó contracción del segmento ileal, y no impidió la acción contráctil del  $\text{H}_2\text{O}_2$  ( $n = 4$ ). Este resultado sugiere que la inhibición de la generación de tromboxano no tendría efecto significativo sobre la acción peroxídica mencionada, si es que esa sustancia se forma entonces en el segmento ileal.

El anti-histamínico clorfeniramina, a dosis de  $2 \times 10^{-6}$  g/ml, no impidió el efecto del  $\text{H}_2\text{O}_2$ , aunque bloqueó aquél de la histamina  $2 \times 10^{-7}$  g/ml ( $n = 6$ ).

## Efecto de la nifedipina

En 6 preparados de íleon el agente calcio-bloqueador nifedipina, a dosis de 40  $\mu\text{g/ml}$ , impidió siempre la acción del  $\text{H}_2\text{O}_2$ ; ésta reaparecía débilmente después de lavados. En trabajo anterior (2) mostramos que en el miocardio aislado, otro agente bloqueador del ingreso de calcio a la célula, verapamil, impedía a su vez la acción inotrópica positiva del  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

## DISCUSION Y CONCLUSIONES

Esta investigación muestra que la contracción del músculo intestinal por  $\text{H}_2\text{O}_2$  *in vitro* es impedida por atropina, por dos fármacos an-

ti-inflamatorios y por nifedipina. La primera inhibición sugiere que el  $H_2O_2$  tiene efecto muscarínico, aunque una anti-colinesterasa determina efecto potenciador variable, mientras que la inhibición por indometacina o por ácido acetil-salicílico, hacen pensar en la intervención de prostaglandinas en la contracción estudiada. Dichas prostaglandinas serían formadas probablemente a partir del oxígeno liberado del  $H_2O_2$ . En relación con esto la inhibición que causó el bloqueador de los canales membranares de  $Ca^{++}$ , nifedipina, semeja a aquella mencionada del verapamil (2). Varios autores (5) han expuesto que el calcio actúa sobre la fosfolipasa  $A_2$  y puede ser un importante regulador de la síntesis de prostaglandinas.

*En resumen*, el músculo intestinal *in vitro*, se contrae en respuesta al agregado de  $H_2O_2$  posiblemente por una acción tipo colinérgica, y quizá por aumento de la síntesis de prostaglandinas. Este último fenómeno no parece sorprendente dado que la formación de endoperóxidos intermediarios, necesarios para la génesis de prostaglandinas, requiere oxígeno (6).

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Laboratorios BAYER por el ácido acetil-salicílico y Adalat, y al Laboratorio GRAMON por la indometacina metilglucamina, empleados en este trabajo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- (1) BENEDETTI, W. L., GONZALEZ PANIZZA, V. H., ALTIERI, R., MAZZELLA, H. The effect of  $H_2O_2$  on the contractility of chorial vessels of the human placenta *in vitro*. IRCS Medical Science, Biochemistry, London, 1983. V. 11: 480.
- (2) MAZZELLA, H., CASTRO, J. A., OLIVEIRA BERTRAND, I. R., BELLO, A. A. Acción del peróxido de hidrógeno sobre el inotropismo cardíaco. *Sístole* (Montevideo) 30: 29-35, 1980.
- (3) MAZZELLA, H. Hydrogen peroxide increases the contractility of the taenia coli and ileum in the Guinea pig: possible prostaglandin mechanism. IRCS Medical Science, Biochemistry, London, 1983. V. 11: 335.
- (4) MAZZELLA, H., TEBOT, I. Acción del peróxido de hidrógeno sobre el músculo liso del intestino, taenia coli y cuerno uterino del cobayo y rata albina: posible efecto prostaglandínico. *In* Jornadas Técnicas de la Facultad de Veterinaria, 1a., Montevideo, 1983, p. 8-9.
- (5) RUBIN, R. P., LAYCHOCK, S. G. Prostaglandins and calcium membrane interactions in secretory glands. *Ann. N. Y. Acad. Sci. (New York)* 307: 377-389, 1978.

- (6) SAMUELSSON, B. On the incorporation of oxygen in the conversion of 8,11,14-eicosatrienoic acid to prostaglandin E<sub>1</sub>. J. Am. Chem. Soc. (87): 3011-3013, 1965.
- (7) SOLLMAN, T. A Manual of pharmacology, 8a. ed., Philadelphia, 1957. p. 363.

RECIBIDO: 25/8/84  
APROBADO: 27/9/84