

R. 14848

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARIA GENERAL



Sevilla, 13 OCT. 1986
al libro 171 número 2 del libro
Sevilla, 13 OCT. 1986

El Jefe del Negociado de Tesis

Isabel González

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

T. D.
P/48

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA Y TERAPEUTICA

SEVILLA



EPECTO DEL GABA SOBRE ULCERAS GASTRICAS EXPERIMENTALES EN RATAS

6

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR:

FCO. JAVIER PASCUAL CODESO

SEVILLA, 1.986



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA
41009 - SEVILLA

DEPARTAMENTO DE
FARMACOLOGIA Y TERAPEUTICA
TELEF. (954) 37 05 78 *
INT. 1417

JOSE S. SERRANO MOLINA, Catedrático Numerario de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla y Jefe del Servicio de Farmacología Clínica y Toxicología del Hospital Universitario de Sevilla.

CERTIFICA: Que D. Francisco Javier Pascual Codeso, Licenciado en Medicina y Cirugía ha realizado bajo su dirección y la del Dr. D. Francisco Javier Miñano Sanchez, Prof. Titular del Depto. de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla, la Tesis Doctoral: Efecto del GABA sobre úlceras gástricas experimentales en ratas, como parte de los requisitos para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Sevilla, 3 de Septiembre de 1986.

Dr. Miñano Sanchez.



Prof. Serrano Molina.

AGRADECIMIENTOS

A los directores de esta Tesis, Prof. Dr. Jose S. Serrano Molina y Dr. Fº. Javier Miñano Sanchez, por su orientación, consejos y apoyo constante a lo largo de la misma.

Al Dr. Fernandez Alonso, por su colaboración tan desinteresada.

A Lucia, por su ayuda y simpatía en todo momento.
Gracias.

A todos los componentes del Depto. de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina de Sevilla.

A mis padres.

A Lola.

INDICE

I N D I C E

	<u>Págs.</u>
I. RESUMEN.....	1
II. INTRODUCCION.....	5
<u>MECANISMOS DE CITOPROTECCION</u>	7
<u>BARRERA MUCOSA</u>	8
<u>MOCO GASTRICO</u>	8
<u>BICARBONATO</u>	11
<u>CELULAS EPITELIALES</u>	11
<u>FLUJO SANGUINEO</u>	12
<u>CAMBIOS EN EL MECANISMO LUMINAL</u>	13
<u>CAMBIOS BIOQUIMICOS EN LA MUCOSA</u>	15
<u>CAMBIOS EN LA ESTRUCTURA DE LA MUCOSA</u>	16
<u>CAMBIOS EN EL FLUJO SANGUINEO DE LA MUCOSA</u>	16
<u>INCREMENTO DE LA RESISTENCIA CELULAR</u>	17
<u>AUMENTO DE LA FORMACION CELULAR</u>	17
<u>PAPEL DE OTROS COMPUESTOS CITOPROTECTORES</u>	17
<u>FACTORES AGRESIVOS</u>	
<u>MECANISMOS EXPERIMENTALES DE PRODUCCION DE ULCERAS</u>	22
<u>LIGADURA DE PILORO</u>	22
<u>ULCERA DE ESTRES</u>	25
<u>ULCERAS INDUCIDAS POR FARMACOS</u>	29
<u>HISTAMINA</u>	29
<u>ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS</u>	33
<u>METODOS COMBINADOS</u>	34
<u>ACIDO GAMMA-AMINO-BUTIRICO</u>	35
<u>FUNCIONES GABA CENTRALES</u>	39
<u>GABA EN TEJIDOS PERIFERICOS</u>	41
<u>GABA Y ULCERA GASTRICA</u>	47

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	51
<u>JUSTIFICACION DEL TRABAJO</u>	53
<u>OBJETIVOS</u>	55
IV. MATERIAL Y METODOS.....	57
<u>DISTRIBUCION DE LOS ANIMALES</u>	57
<u>TECNICAS UTILIZADAS</u>	57
<u>MEDICION DE LAS LESIONES</u>	59
<u>PROTOCOLO EXPERIMENTAL</u>	60
<u>VALORACION ESTADISTICA</u>	61
V. RESULTADOS.....	62
- <u>Efecto de la administración del GABA sobre las úlceras gástricas experimentales inducidas por estrés</u>	62
- <u>Efecto de la administración del GABA sobre las úlceras gástricas experimentales inducidas por histamina</u>	62
- <u>Efecto de la administración del GABA sobre las úlceras gástricas experimentales inducidas por indometacina</u>	63
- <u>Efecto de la administración oral de GABA sobre las úlceras gástricas experimentales inducidas por ligadura de píloro</u> ..	64
- <u>Efecto de la administración i.p. del GABA sobre las úlceras gástricas experimentales inducidas por ligadura de píloro</u> ..	64
- <u>Efecto de la administración de baclofén sobre las úlceras gástricas experimentales inducidas por estrés</u>	65
- <u>Efecto de la administración de baclofén sobre las úlceras gástricas experimentales inducidas por histamina</u>	65
- <u>Efecto de la administración de baclofén sobre las úlceras gástricas experimentales inducidas por indometacina</u>	66
- <u>Efecto de la administración oral de baclofén sobre las úlceras gástricas experimentales inducidas por ligadura de píloro</u>	67

- <u>Efecto de la administración i.p. de baclofén sobre las úlceras gástricas experimentales inducidas por ligadura de píloro.....</u>	67
- <u>Efecto de la administración de bicuculina sobre las úlceras gástricas experimentales inducidas por estrés.....</u>	68
- <u>Efecto de la administración de bicuculina sobre las úlceras gástricas experimentales inducidas por histamina..</u>	68
<u>Efecto de la administración de bicuculina sobre las úlceras gástricas experimentales inducidas por indometacina.....</u>	68
- <u>Efecto de la administración oral de bicuculina sobre las úlceras gástricas experimentales inducidas por ligadura de píloro.....</u>	69
- <u>Efecto de la administración i.p. de bicuculina sobre las úlceras gástricas experimentales inducidas por ligadura de píloro.....</u>	69
- <u>Efecto del GABA, baclofén y bicuculina sobre la secreción gástrica en ratas con ligadura de píloro.....</u>	69
TABLAS Y FIGURAS DE LOS RESULTADOS.....	72
VI. DISCUSION.....	114
VII. CONCLUSIONES.....	124
VIII. BIBLIOGRAFIA.....	128
IX. APENDICE: TABLAS DE DATOS ORIGINALES.....	149

I. RESUMEN

En este trabajo se ha realizado una revisión de los distintos mecanismos de citoprotección gástrica (barrera mucosa), así como de los factores agresivos implicados en la génesis de las úlceras gástricas (hipersecreción ácida, reflujo biliar, etc). Hemos analizado también distintos modelos experimentales de producción de úlceras gástricas (estrés, histamina, indometacina y ligadura de píloro), así como la acción del GABA y sus agonistas en estos modelos.

Aunque los factores relacionados con la génesis de las úlceras gástricas en humanos son poco conocidos, el estrés juega un papel desencadenante. Asimismo, se ha demostrado que el GABA está implicado en los mecanismos de estrés-ansiedad y que participa en la regulación de la función gastrointestinal protegiendo frente a las úlceras gástricas experimentales producidas por estrés. Dado que el mecanismo exacto del efecto protector del GABA no es conocido, en este trabajo hemos estudiado la acción antiulcerosa del GABA sobre distintos modelos experimentales, así como la del baclofén (agonista) y bicuculina (antagonista), con el objeto de determinar los posibles implicados mecanismos de acción.

Se han utilizado 315 ratas, de raza Wistar, elegidas al azar y con un peso medio de 207 ± 10 . Los animales permanecieron en el estabulario 48 horas antes de cada experiencia en que fueron deprivados de la comida, dejando acceso "ad libitum" al agua.

La administración de GABA (oral e i.p.) protegió de forma significativa frente a la producción de úlceras gástricas experimentales en los modelos de estrés, histamina y ligadura de píloro; sin embargo no modificó significativamente la incidencia de lesiones gástricas aparecidas con la técnica de indometacina. Los efectos fueron mas significativos trás la administración i.p. Ninguna de las vias y dosis ensayadas modificó de forma significativa la secreción ácida gástrica.

La administración de baclofén (oral e i.p.) produjo una protección significativa sobre todo en las úlceras inducidas por histamina, protegiendo de forma menos significativa la administración i.p. en el modelo de ligadura de píloro. No hubo modificaciones en el pH ni en la secreción ácida gástrica.

La administración de bicuculina (oral e i.p.) no modificó de forma significativa las úlceras gástricas experimentales producidas por estrés, indometacina y ligadura de píloro, aunque protegió de las úlceras gástricas inducidas por histamina.

Los presentes resultados sugieren que el GABA puede estar implicado en el mantenimiento de la integridad de la mucosa gástrica con la intervención probablemente de receptores de tipo GABA_A y GABA_B según el mecanismo de producción implicado. Los receptores GABA_A parecen estar implicados en la génesis de las úlceras gástricas inducidas por estrés y ligadura de píloro, mientras que los GABA_B estarían mediando un efecto protector en las úlceras

gástricas experimentales inducidas por histamina.

Existen evidencias que implican un papel protector ejercido por estímulo de receptores GABA_B sobre las úlceras gástricas inducidas por indometacina.

En conclusión, el GABA ejerce un efecto protector de la mucosa gástrica por mecanismos independientes de la secreción ácida gástrica. Este efecto fundamentalmente está mediado a través de receptores GABA_A. EL mecanismo por el que ejerce esta acción es complejo y parecen estar implicados diversos factores como consumo de oxígeno, ATP, recambio epitelial, etc.

II. INTRODUCCION

El organismo, se encuentra expuesto a una gran variedad de factores nocivos. El sistema digestivo es de los más sensiblemente afectados, así el estómago está constantemente expuesto a diversos factores agresivos que le originan diferentes alteraciones tanto funcionales como orgánicas.

Desde la primera descripción de úlcera gástrica en 1.882 hasta la actualidad, su incidencia clínica se ha visto incrementada ¹. Es probable que este aumento, sea debido en gran parte a la mayor exposición de sustancias agresoras de la mucosa gástrica, como alcohol, tabaco y diversos fármacos (corticosteroides, analgésicos-antitérmicos, etc).

A pesar de estos factores lesivos, la mucosa gástrica es capaz de mantener su integridad, debido a varios mecanismos protectores: secreción alcalina, moco gástrico, abundante flujo sanguíneo y rápido recambio epitelial. Estos mecanismos protectores están regulados por sustancias endógenas como las prostaglandinas (PGs) y otros autacoides ². Pero los mecanismos protectores del estómago son sin embargo limitados, y las agresiones de la mucosa o la disminución de su resistencia, pueden eventualmente producir un daño agudo o crónico, en forma de erosiones, úlceras localizadas o lesiones inflamatorias difusas como la gastritis.

Con respecto a la etiología de la enfermedad ulcerosa, existe una clara relación con diversos factores³.

Así la herencia juega un importante papel en la aparición de úlceras gástricas, ya que se ha observado una mayor predisposición a padecer la enfermedad en los familiares de enfermos ulcerosos. Estudios en gemelos homocigóticos y heterocigóticos permiten afirmar que existe una causa genética modificada por circunstancias ambientales. Aunque el tipo de transmisión no se ha determinado, dentro de los factores genéticos que predisponen a la aparición de úlcera péptica, se encuentran el grupo sanguíneo, factor Rh independientemente de la raza o país de origen, déficit de: alfa 1 antitripsina, de un subgrupo de pepsinógeno 1, de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa y presencia de HLA-B₅ en el suero.

Experimentalmente se ha comprobado que la preexistencia de gastritis, disminuye la capacidad de resistencia de la mucosa gástrica. La úlcera gástrica aparece siempre rodeada de una zona de gastritis, lo que sugiere que dicha lesión puede ser factor patogénico importante en la producción de ulcus gástrico.

Otro factor que se encuentra ligado a la presentación de úlcera péptica es el sexo. Existen varios hechos que nos indican la importancia del sexo en la aparición de lesiones gástricas. Así en general los varones tienen una mayor predisposición a desarrollar úlceras gástricas o duodenales que las hembras, especialmente cuando se encuentran en fase reproductiva, ya que las mujeres postmenopáusicas tienen una incidencia mayor en el desarrollo de úlcera que las premenopáusicas. También

se ha observado que el embarazo reduce la severidad de las úlceras gástricas en pacientes úlcerosos. Estas observaciones concuerdan con los estudios de Murray (1.957) que demostró que existía una disminución de la actividad de las células parietales de la mucosa gástrica en el 90% de las mujeres embarazadas afectas 4. Todos estos hechos señalan la posibilidad de que la función ovárica pueda influir en el desarrollo de las úlceras ya que las hormonas sexuales son elaboradas activamente durante la gestación 5.

Experimentalmente se ha demostrado que las hormonas femeninas ejercen un papel citoprotector en diferentes modelos de úlceras experimentales. Aguwa (1.984) ha demostrado que la administración de estrógenos y/o progesterona protegen significativamente del desarrollo de las úlceras gástricas en ratas machos. También se ha observado un aumento en el moco gástrico tras el tratamiento con estrógenos 6. Este papel citoprotector de las hormonas femeninas puede no estar relacionado con la producción ácida ya que las hormonas no aumentan significativamente el pH o disminuyen el volumen total de ácido.

MECANISMOS DE CITOPROTECCION

La citoprotección gástrica es la propiedad que presentan ciertas sustancias, particularmente las PGs, para proteger a la mucosa gástrica de la inflamación y necrosis cuando esta se expone a ciertos agentes

nocivos⁷.

Se ha afirmado que el hecho determinante de la aparición de una úlcera gástrica, sería la existencia de un desequilibrio entre factores defensivos, representados por la denominada barrera mucosa gástrica, y factores agresivos representados fundamentalmente por la secreción clorhidropéptica, el reflujo biliar duodenogástrico, las toxinas bacterianas y la ingesta de sustancias potencialmente ulcogénas⁸ (Figura 1).

BARRERA MUCOSA

La barrera mucosa gástrica se encuentra constituida por el moco gástrico, bicarbonato, células epiteliales y flujo sanguíneo (Figura 2).

En circunstancias normales, existe un flujo continuo de iones a través de la mucosa capaz de mantener un gradiente de concentración de Na^+ e H^+ entre el moco y la luz gástrica. Cuando por cualquier causa, se produce una solución de continuidad de la barrera mucosa, tiene lugar un aumento de la retrodifusión de H^+ , lo que provoca la liberación de histamina localmente en la mucosa. Esta a su vez da lugar a un aumento de la secreción de H^+ y por consiguiente una lesión histica^{9,10}.

MOCO GASTRICO

El papel protector del moco fué dado a conocer por Heatley (1959), que lo consideró como una barrera que separaba el gradiente de pH entre la luz (ácido) y la superficie mucosa (neutro)¹¹. El moco protege contra la pepsina formando una capa continua de gel insoluble

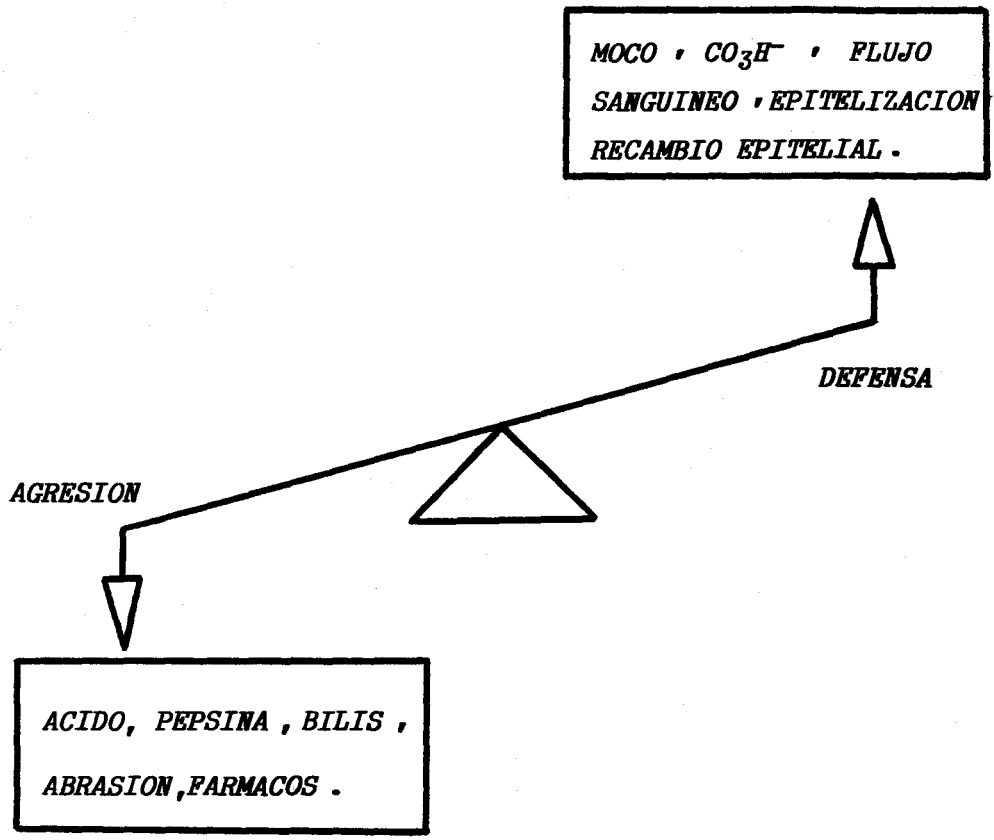
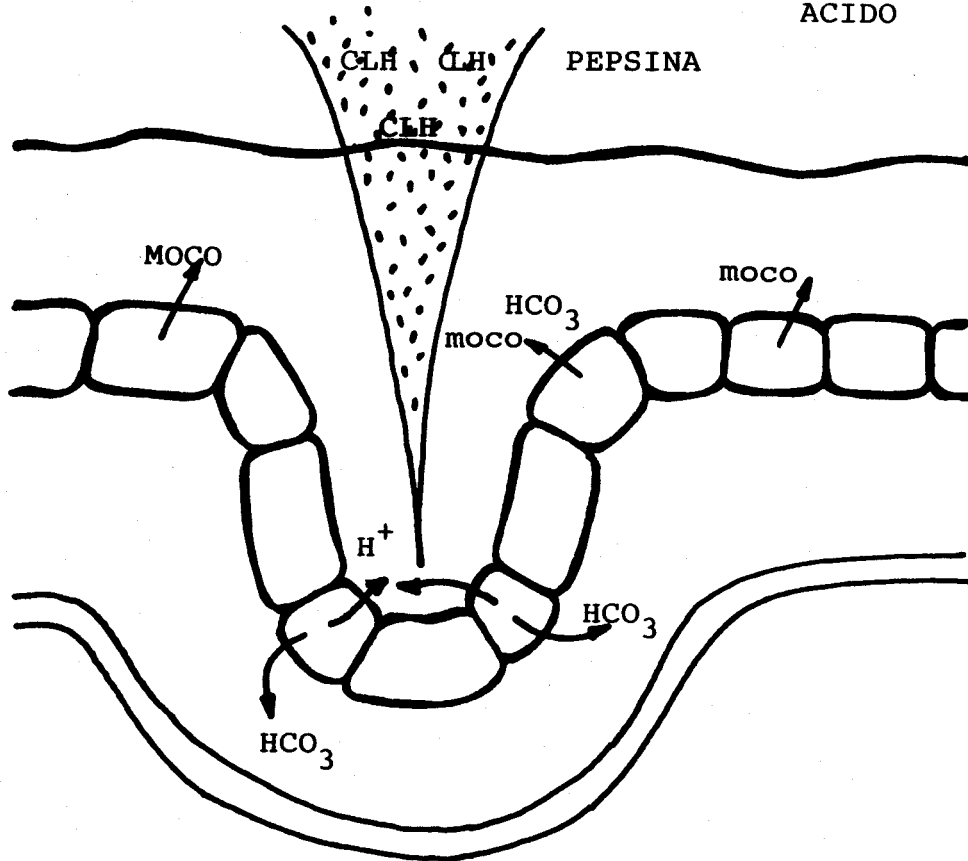


Figura 1. Factores defensivos y agresivos en la formación de úlceras gástricas.

ABRASION

ACIDO



ATAQUE CLORHIDROPEPTICO
LUMEN EROSION

MOCO PERMEABILIDAD
LUBRICANTE; BARRERA (CO₃H)

HCO₃ NEUTRALIZACION DEL ACIDO
ESTABILIZACION GRADIENTE pH

C. EPITELIAL, RAPIDO RECAMBIO EPITELIAL

FLUJO SANGUINEO APORTE NUTRIENTES

FIGURA 2 : MECANISMO DE DEFENSA MUCOSA GASTRODUODENAL.

en agua sobre la superficie mucosa gástrica, aunque la capa de moco es permeable al H^+ y al CO_3H^- . El moco junto al CO_3H^- secretado por las células epiteliales proporcionan una buena resistencia a la mucosa contra la secreción ácida.

El moco gástrico constituido fundamentalmente por glicoproteínas constituye la primera línea de defensa de la mucosa gástrica contra las agresiones externas¹². Su modo de actuación es fundamentalmente físico, mediante la formación de una capa viscosa, lubricante, que neutraliza hasta cierto punto la secreción clorhidropéptica. Ejerce asimismo una acción de filtro selectivo sobre las moléculas que atraviesan la mucosa, según su tamaño y carga eléctrica, aunque su papel no parece decisivo para impedir la retrodifusión de iones.

BICARBONATO

Otro factor que contribuye a la barrera mucosa es la secreción activa de CO_3H^- por la mucosa gástrica. Dicha secreción es estimulada por agentes colinérgicos, calcio y prostaglandinas, mientras que es reducida por la isquemia e inhibidores de la síntesis de PGs. Aunque la cantidad secretada de CO_3H^- es muy pequeña, uno de los papeles del moco sería el de proporcionar una capa inalterable que retardaría la difusión a su través de los iones H^+ y CO_3H^- ¹³.

CELULAS EPITELIALES

Una segunda línea de defensa es la capa de células epiteliales situada por debajo de la capa de

moco. Trás un daño brusco a las células epiteliales hay una reepitelización rápida celular de células epiteliales preformadas que emigran desde las criptas gástricas, renovando así las células dañadas¹⁴.

FLUJO SANGUINEO

Los cambios en el flujo sanguíneo también están relacionados con la formación de úlceras gástricas. El aumento del flujo sanguíneo de la mucosa protege a ésta de noxas diversas, mientras que su disminución produce una menor resistencia de la mucosa, por una parte secundaria a la hipoxia hística y por otra a la incapacidad para depurar los iones H^+ difundidos desde la luz¹⁵. Cuando se produce una lesión de la mucosa, se produce automáticamente un aumento del flujo sanguíneo, cuyo objetivo es "sacar" los H^+ retrodifundidos desde la luz hacia la mucosa evitando así el descenso del pH intraluminal.

Además un adecuado flujo sanguíneo proporciona un "pool" adecuado de CO_3H^- que mantiene al balance ácido-base de la mucosa gástrica^{16,17}.

Los cambios en la microcirculación pueden tener gran interés en la fisiopatología de las lesiones gástricas agudas producidas por el estrés^{18,19,20,21}. Efectivamente, además de la observación clínica de que diversas situaciones que cursan con isquemia de la mucosa se complican con frecuencia con úlceras gástricas, ha podido observarse en experimentación animal que la aparición de úlceras provocadas por la inducción de shock

hipovolémico puede prevenirse produciendo una vasodilatación selectiva gástrica con la administración de isoproterenol intraarterial.

También se han descrito otros factores con actividad protectora sobre el úlcus péptico, tal es el caso de la urogastrona y el factor de crecimiento epidérmico (EGF), siendo ambos muy similares en cuanto a estructura y funciones²³. El posible mecanismo de acción de estos compuestos parece ser debido a un aumento en la síntesis de DNA.

Un papel importante en la integridad de la barrera mucosa es el ejercido por las PGs. En 1975, fue puesta de manifiesto la propiedad citoprotectora de las PGs a nivel de la mucosa gástrica^{24,25,26,27}. Dicha protección la ejercen a través de diferentes mecanismos.

CAMBIOS EN EL MECANISMO LUMINAL

a) **Actividad antisecretora:** algunas PGs, poseen una actividad antisecretora capaz de proteger a la mucosa gástrica de ciertos agentes que requieren la presencia de ácido en la luz, tal es el caso de las úlceras gástricas experimentales producidas por ligadura de píloro (Shay), corticoides y antiinflamatorios no esteroideos²⁸.

Así las PGs del tipo A, E e I, son potentes inhibidores de la secreción gástrica en diferentes especies animales incluyendo el hombre (administradas tanto oral como intravenosamente)^{29,30}. Este efecto inhibitor es independiente de la naturaleza del secretagogo. Ya que el AMPc es probablemente el segundo mensajero en este

sistema, la PG E₂ puede ejercer un efecto sobre la adenil ciclasa de las células parietales. La PG I₂ en este sentido es mas potente que la PG E₂ como inhibidor de la secreción gástrica en animales.

Se ha demostrado que administrando PG E₂ y PG F₂ alfa i.c.v. se inhibe la secreción gástrica en las ratas, a dosis que eran inefectivas si se daban periféricamente, lo cual indica que tienen una acción central^{31,32}. El efecto inhibidor de la PG E₂ i.c.v. sobre la secreción gástrica fué prevenido mediante hipofisectomia, pero no mediante vagotomia o simpatectomia gástrica^{33,34}. Estos hallazgos sugieren que la inhibición que ejercen sobre la secreción gástrica está mediada por la alteración de la actividad hipofisiaria, localizada en el lóbulo neurohipofisario, demostrándose que la hormona capaz de inhibir la secreción gástrica a este nivel era la vasopresina. Sin embargo, resultados más recientes sugieren que aunque la PG E₂ administrada i.c.v. actúa inicialmente en el SNC para inhibir la secreción gástrica, su lugar de acción final es periférico siendo la vasopresina liberada por la neurohipofisis la que probablemente media este efecto sobre el estómago.

Sin embargo, la citoprotección ejercida por las PGs no parece estar relacionada con la inhibición de la secreción gástrica, ya que dicha citoprotección es máxima a dosis en las que las PGs no tienen efecto sobre la secreción gástrica.

b) Incremento de la secreción de bicarbonato:

algunas PGs incrementan la secreción de CO_3H^- en el estómago³⁵. Este efecto puede proteger en aquellos tipos de lesiones que requieren un aumento de la acidez gástrica, como es el caso de los antiinflamatorios no esteroideos y rotura de la barrera gástrica, que conlleva a una difusión retrógrada del H^+ , y a una salida hacia la luz de Na^+ y K^+ . El incremento en la permeabilidad al H^+ , es consecuencia del daño celular en la mucosa gástrica y es la causa de la formación de la úlcera gástrica.

c) **Incremento de la secreción de moco:** parece ser que algunas PGs aumentan tanto la producción (unas 3-5 veces), como la viscosidad de moco^{36,37}. Esto conllevaría al establecimiento de una barrera física viscosa entre el agente agresivo y la superficie epitelial.

Sin embargo, existen aún pocos estudios en relación al papel del moco en la protección gástrica, siendo los resultados contradictorios, en cuanto al papel del moco total y del moco libre en dicha función gastroprotectora^{38,39}.

CAMBIOS BIOQUIMICOS EN LA MUCOSA

a) **estimulación del transporte de Na^+ :** este efecto ha sido propuesto como posible mecanismo de citoprotección de la mucosa gástrica. Algunas PGs, estimulan la bomba de Na^+ en la mucosa gástrica, lo cual produciría un aumento en el transporte de Na^+ del lado mucoso al seroso⁴⁰. La administración de altas concentraciones de indometacina rompe la barrera mucosa gástrica, invirtiendo la dirección del transporte del

Na⁺. Este efecto es prevenido por la administración de 16, 16 dimetil PG E₂^{41,42}.

b) **Inhibición de la liberación de histamina:** las PGs inhiben la liberación de histamina, y debido a que ésta es un mediador de la inflamación, se postula que pudiera jugar un papel en el desarrollo de lesiones gástricas que siguen a la administración de agentes nocivos, ejerciendo las PGs un efecto protector sobre el desarrollo de dichas lesiones.

CAMBIOS EN LA ESTRUCTURA DE LA MUCOSA

Como demostraron Lasy e Ito (1.982), la citoprotección gástrica de varias PGs se realiza en la mucosa mientras que la capa epitelial no es protegida por estas⁴³.

a) **Estabilización de lisosomas:** algunas PGs como la E₁ mantienen la integridad de los lisosomas evitando así la liberación de enzimas proteolíticos originados por diversos agentes ulcerogénicos que producen un daño en los lisosomas gástricos⁴⁴.

b) **Efecto de los pliegues de la mucosa:** además de un posible efecto trófico la administración de la PG E₂, provoca un engrosamiento en los pliegues de la mucosa gástrica en las ratas. Se ha postulado que este cambio morfológico pudiera ser un prerequisite para la citoprotección gástrica realizada por las PGs⁴⁵.

CAMBIOS EN EL FLUJO SANGUINEO DE LA MUCOSA

Existen estudios experimentales que demuestran que el aumento del flujo sanguíneo protege a la mucosa

contra noxas diversas. El aumento del flujo sanguineo de la mucosa gástrica, a través de su acción sobre anastomosis arteriovenosas precapilares aumenta el transporte de oxígeno y nutrientes y favorece la eliminación de sustancias tóxicas^{46,47} (Figura 3). Aunque las PGs E y I aumentan el flujo sanguineo de la mucosa gástrica, esto solo lo hacen a dosis muy elevadas (con una actividad antisecretora más que citoprotectora) por lo que la citoprotección que median ambas no es debida a un incremento en el flujo sanguineo de la mucosa, sino a su actividad antisecretora⁴⁸.

INCREMENTO DE LA RESISTENCIA CELULAR

La administración de PGs produce un aumento de los niveles de AMPc, a través de un estímulo de la adenilciclase. Este aumento de los niveles de AMPc intracelular contribuye a mantener la integridad y la estabilidad de las membranas lisosomales, impidiendo de esta manera la liberación de hidrolasas potencialmente lesivas para la mucosa gástrica.

AUMENTO DE LA FORMACION CELULAR

La PG I₂ produce un aumento significativo de los niveles de DNA, no modifica de forma significativa los de RNA, ni el contenido proteico de la mucosa gástrica. Este aumento del cociente DNA/RNA, sugiere la existencia de nuevas formaciones celulares, y se manifiesta por un engrosamiento de la mucosa gástrica. Este efecto de la PG I₂ es de corta duración^{50,51,52}.

PAPEL DE OTROS COMPUESTOS CITOPROTECTORES

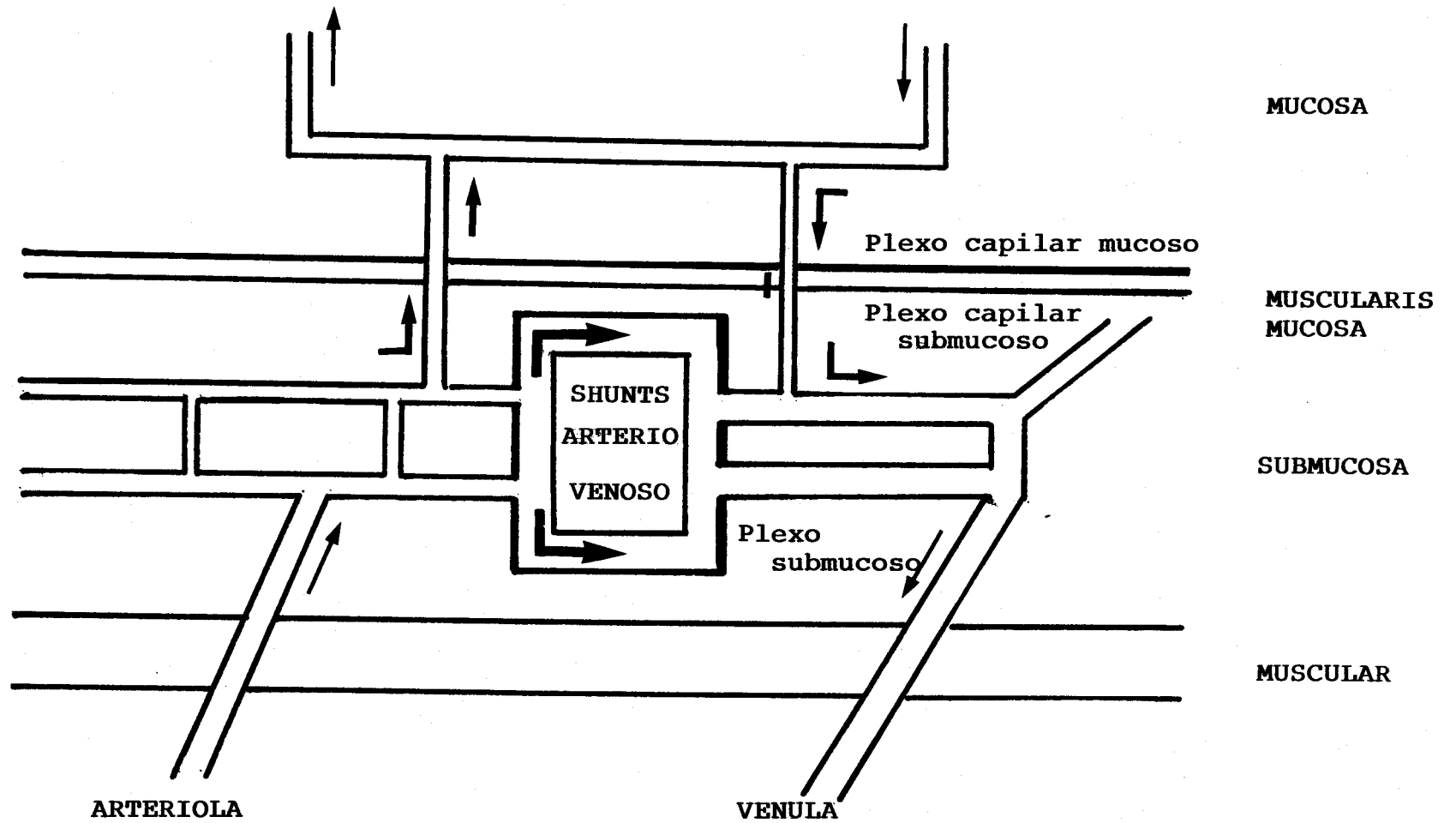


Figura 3: Microcirculación en la pared gástrica⁴⁹.

Compuestos sulfhidrilos

Las sustancias que contienen grupos sulfhidrilos como la cisteína, glutatión, cisteamina y el BAL proporcionan una protección contra las úlceras gástricas experimentales producidas por indometacina⁵³.

Recientemente se ha publicado que la citoprotección no es solamente una propiedad de los análogos de las PGs, Robert que fue el primero que descubrió este fenómeno, postuló también que otros compuestos con diferentes estructuras y propiedades a las de las PGs pueden ejercer un efecto citoprotector^{54,55}. Este efecto citoprotector parece estar relacionado con la presencia de grupos sulfhidrilos en el moco gástrico, ya que este contiene glutatión reducido en altas concentraciones⁵⁶.

Existe una diferencia importante entre la protección que ejercen las sustancias con grupos sulfhidrilos en las úlceras por indometacina y por estrés, pues en la primera ejercen un efecto protector y en el estrés potencian el efecto ulcerógeno, a diferencia de las PGs que protegen en ambos tipos de úlceras⁵⁷.

FACTORES AGRESIVOS

En la patogenia de la úlcera péptica gástrica, predomina el fallo de los factores de la mucosa. Se han invocado diversos mecanismos en la producción de la enfermedad. Así se ha demostrado en pacientes ulcerosos, la existencia de un retraso en el vaciamiento gástrico que asociado al estasis y distensión antral, condiciona

un estímulo para la liberación de gastrina y con ello la hipersecreción ácida. Ya en 1.833 Beaumont describió un reflujo de bilis desde el duodeno al estómago al que no se le dió mucha importancia hasta que Du Plessis sugirió que dicho reflujo biliar podía ser un factor importante en la patogénesis de la úlcera gástrica^{58,59,60} (Figura 4). La presencia de sales biliares y lisolecitina en el estómago produce la rotura de la barrera mucosa gástrica con la subsiguiente retrodifusión de H^+ que provoca cambios en la microcirculación y liberación de histamina que aumenta la lesión de la mucosa⁶¹.

Existen además otros factores que disminuyen la resistencia de la barrera mucosa gástrica, como la especial disposición de las bandeletas musculares en la curvatura menor del estómago, los cambios en el débito de secreción, etc⁵⁸.

Un factor que contribuye de manera importante en el desarrollo de lesiones gástricas, es la ingesta de fármacos que interfieren con la síntesis de PGs (aspirina, indometacina). Estos fármacos producen, a través de la inhibición que ejercen sobre la ciclooxigenasa (antitérmico-analgésico) o la lipooxigenasa (corticoides), un aumento de la secreción clorhidropéptica, disminución de la secreción de bicarbonato y moco, los cuales junto a diferentes cambios bioquímicos y estructurales de la mucosa (disminución de la capa de surfactante, disminución de los pliegues de la mucosa, etc.) condicionan la aparición de lesiones gástricas.

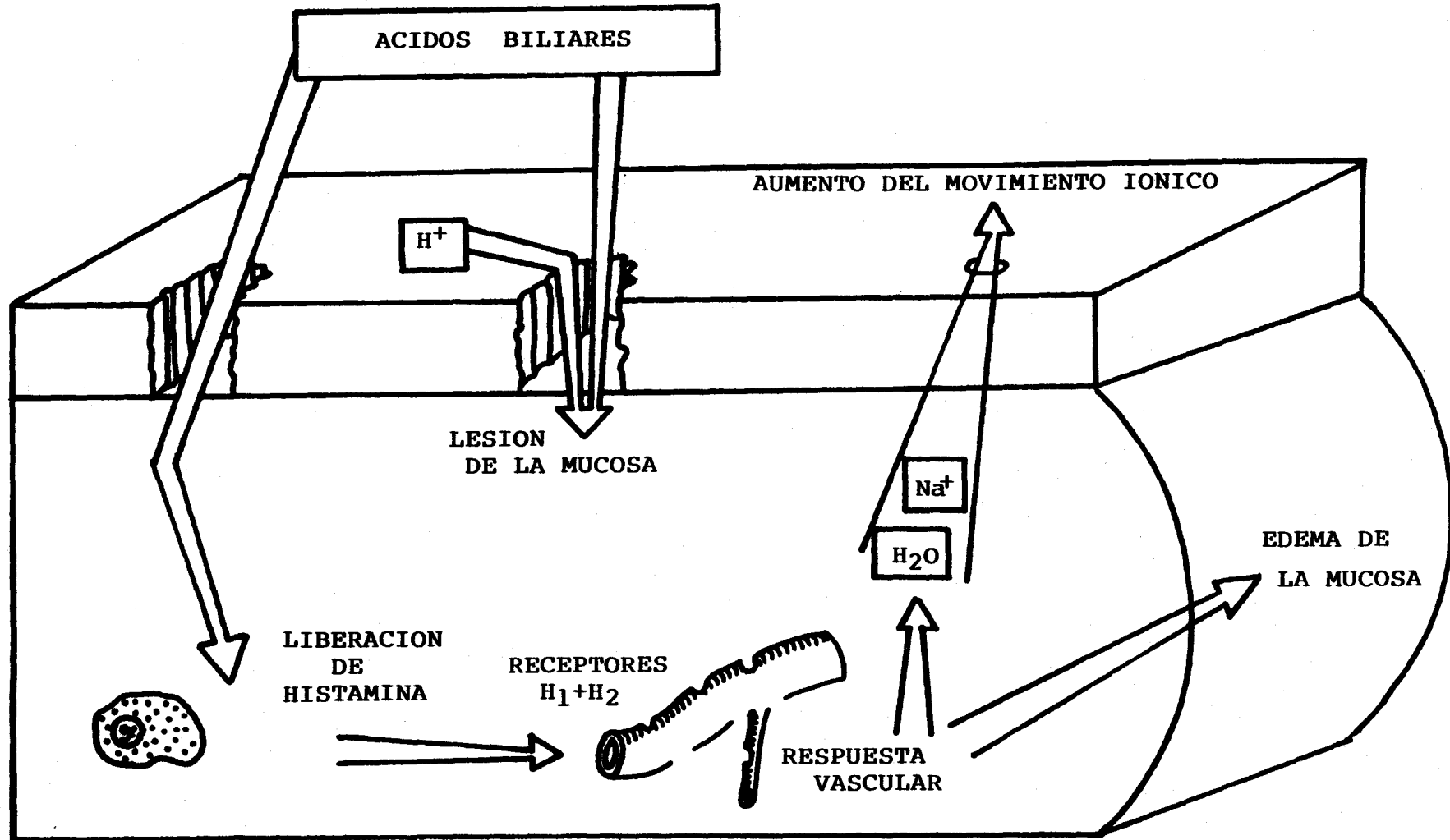


Figura 4: Representación gráfica del presunto mecanismo lesivo puesto en marcha por la acción de los ácidos biliars en la mucosa gástrica⁵⁸.

Asimismo existen numerosos agentes secretagogos como el café, alcohol, sustancias colinérgicas, tabaco, etc; que son factores predisponentes y mantenedores de las lesiones gástricas.

MECANISMOS EXPERIMENTALES DE PRODUCCION DE ULCERAS

Según el mecanismo en el cual queramos actuar⁶² (Tablas I y II), existen numerosos modelos de producción de úlceras gástricas. El gran número de métodos utilizados para producir úlceras gástricas experimentales puede ser indicativo de nuestra falta de conocimientos básicos en este campo. Por ello es obvio que no existe ninguna preparación de úlcera péptica experimental ideal, pero debemos intentar que el método utilizado produzca una elevada incidencia de úlceras fácilmente discernibles y que tanto la producción como la prevención de éstas úlceras puedan ser modificadas por agentes terapéuticos conocidos, o procedimientos quirúrgicos utilizados en la úlcera péptica en el hombre⁶³.

Dentro de los metodos de producción de úlceras hemos analizados aquellos que son utilizados de manera habitual en las ratas como animal de experimentación⁶⁴.

LIGADURA DE PILORO

A principios de los años 40, algunos investigadores describieron un método para la recolección de secreción gástrica en la rata mediante la ligadura del píloro, lo que contribuyó a un método relativamente sencillo y muy útil para recoger jugo gástrico muy ácido. Pero no fué hasta 1.945 que Harry Shay y sus colaboradores

Tabla I. Diferentes modelos de producción de úlceras⁶².ULCERAS AGUDAS

GASTRICAS

RATAS: ligadura de píloro, estrés (inmersión en agua, inmovilización, frío, shock eléctrico), aspirina, indometacina, fenilbutazona, reserpina, serotonina, histamina.

COBAYAS: aspirina, histamina.

GATOS: cafeína, gastrina.

PERROS: aspirina, indometacina e histamina.

DUODENALES

RATAS: histamina, cisteamina.

COBAYAS: histamina, gastrina.

GATOS: gastrina.

PERROS: histamina.

ULCERAS CRONICAS

GASTRICAS

RATAS: ácido acético, térmicas, térmicas-cortisona.

COBAYAS: -----

GATOS: gastrina.

PERROS: histamina.

DUODENALES

RATAS: ácido acético.

COBAYAS: -----

GATOS: -----

PERROS: ácido acético.

Tabla II. Agentes antiulcerosos que poseen una acción significativa frente a diversos modelos de úlceras experimentales⁶².

ANTIACIDOS:

Al (OH)₃

Shay, aspirina, indometacina, histamina.

ANTICOLINERGICOS:

Propantelina

Shay, estrés, aspirina, indometacina, histamina.

Pirenzepina

Shay, estrés, aspirina, indometacina, histamina, cisteamina, ácido acético.

ANTIISTAMINICOS:

Receptores H₂.

estrés, aspirina, indometacina, histamina, ácido acético.

OTROS:

16 DMPG E₂

Shay, estrés, aspirina, indometacina, ácido acético.

descubrieron accidentalmente que si se dejaba sobrevivir a los animales 18 horas después de la ligadura del píloro aparecían con gran regularidad úlceras perforadas en la porción no glandular (rumenal) y úlceras glandulares hemorrágicas⁶⁵. A partir de entonces se emprendieron numerosos trabajos para evaluar agentes terapéuticos nuevos y surgió el apónimo "rata Shay". Este es, sin duda, el método utilizado más ampliamente para producir úlceras gástricas experimentales.

La producción de úlcera péptica por ésta técnica es debida, al menos en parte, a la estimulación de secreción de ácido gástrico en las ratas. Como la secreción gástrica en esta rata está predominantemente bajo control vagal, más que hormonal, los anticolinérgicos actúan muy bien como antiulcerosos en esta técnica⁶⁶. El uso clínico con diferentes anticolinérgicos para el tratamiento de la úlcera péptica en el hombre está basado en parte en su efecto preventivo contra las úlceras en ratas con ligadura de píloro⁶⁷. Es obvio que cualquier compuesto que vaya a reducir el volumen, la acidez o ambos de la secreción gástrica, prevendrá la lesión. Sin embargo, se ha visto también que los compuestos que producen solo una pequeña o ninguna reducción de la acidez gástrica también previenen la perforación⁶⁸.

ULCERA DE ESTRES

Ya desde las clásicas apreciaciones de Alexander (1936) en los inicios de la medicina psicosomática contemporánea, se consideran las lesiones

gastrointestinales fuertemente influenciadas por factores psicológicos⁶⁹. Se acepta en general que la personalidad del enfermo ulceroso tiene unos rasgos bien definidos que podrían constituir un terreno predispuesto para la aparición de la úlcera péptica.

En los últimos años el único método que se ha acercado a la utilización de ratas con ligadura de píloro en estudios de úlceras experimentales ha sido la preparación de úlceras inducidas a ratas por estrés ó "ratas en tensión". Este tipo de úlceras parece ser la contrapartida de la úlcera de Cushing ó úlcera de estrés en el hombre⁷⁰.

Los métodos para la producción de úlceras de estrés en ratas se publicaron y conocieron ampliamente al final de los años 30, pero no se popularizaron hasta el final de los 50, en que varios grupos de investigadores demostraron la facilidad, fiabilidad y sensibilidad a los fármacos de este tipo de técnicas.

Selye, (1.936) designo "síndrome del estrés", al desarrollo de lesiones gástricas, la involución tímica y la hiperplasia adrenal en el animal de experimentación sometido a inmovilización considerando a esta técnica como una situación de estrés psíquico⁷¹. Akcerman (1.981), unió la deprivación en edad temprana a la inmovilización y descubrió un aumento en el desarrollo de las úlceras gástricas experimentales⁷².

Ya que las diferentes técnicas de estrés producen una incidencia de úlceras similar, parece probable que

todos los métodos de estrés actúen por un mecanismo similar.

El simple procedimiento de mantener al animal en tensión en una pequeña jaula durante un período que varía según las diferentes técnicas entre 4 y 24 horas, produce una alta incidencia de úlceras en la porción glandular del estómago de la rata, sin daños esenciales en la porción no glandular^{73,74}.

Las principales ventajas de esta técnica sobre la ligadura de píloro son: ser técnicamente simple, no precisar cirugía ni anestesia ni aparatos complejos y además introduce factores centrales en la producción de las lesiones gástricas. Es bien conocido que el SNC está íntimamente implicado en la génesis de las úlceras producidas por estrés, siendo posiblemente responsables los mecanismos centrales adrenérgicos y colinérgicos de la activación del simpático periférico y de la pérdida o abolición del parasimpático en úlceras causadas por inmovilización y frío⁷⁵.

Un ejemplo de progreso tecnológico en la producción de úlceras fué la utilización de estrés múltiples en la producción de lesiones gástricas⁷⁶. Ya que los estrés múltiples producen lesiones en el estómago que se extienden hasta la capa muscular, lo que no hace el estrés simple, se mantuvo a los animales en tensión y colocados en un ambiente frío prolongado. Se vió que los animales no sobrevivían a estos estrés múltiples tras unas pocas horas debido a la situación de hipotermia

marcada. Tras una hora de frío mas tensión, aparece hemorragia gástrica masiva sin lesión mucosa en el 90-100% de los animales.

Existen evidencias que demuestran que la concentración ácida aumenta durante el estrés producido por inmovilización y frío, y que ésta es un factor importante en la producción del daño. Ya que aparece un potente efecto protector con anticolinérgicos y vagotomía el sistema simpático y parasimpático parecen jugar un papel importante en la mediación de úlceras gástricas por este tipo de técnica^{77,78,79}.

Los receptores para histamina tipo H₂ parecen estar también implicados, debido a que la metiamida reduce significativamente las úlceras producidas por inmovilización y frío.

El mecanismo de la úlcera de estrés aún no está claro pero la evidencia sugiere que el efecto se debe a la interacción de diferentes factores entre los que están el aumento de la acidez gástrica, debido a la respuesta neuroendocrina con la subsiguiente liberación de catecolaminas y corticoides, la disminución del recambio celular epitelial gástrico y los cambios en la circulación mucosa gástrica⁸⁰. En respuesta al estrés se produciría una vasoconstricción arteriolar de la mucosa que conduciría a su isquemia quedando la mucosa mucho más sensible a la acción del ácido gástrico⁸¹.

Los estudios de evitación-escape, indican que como respuesta inicial al estrés disminuye la secreción

ácida, pero con el mantenimiento de la situación estresante aumenta dicha secreción.

El esclarecimiento del mecanismo de producción de úlceras pépticas experimentales requiere la definición de cuales factores son causales y cuales son permisivos. Esto parece ser especialmente cierto en el campo de las úlceras inducidas por estrés para las que hasta ahora no se puede aislar un solo factor causal.

Esta técnica pues, no reemplazaria a la ligadura de píloro, pero la complementaría.

ÚLCERAS INDUCIDAS POR FARMACOS

El efecto tóxico de agentes farmacológicos sobre el tracto gastrointestinal, se ha hecho más importante con la descripción de lesiones perforantes gástricas e intestinales inducidas por una variedad de fármacos terapéuticamente útiles. Se han usado tests farmacológicos tanto para predecir la potencia clínica de fármacos nuevos como para producir úlceras gástricas e intestinales, y comprobar el efecto de agentes antiulcerosos contra estas úlceras inducidas por fármacos.

HISTAMINA

Desde 1.920 es conocido que la histamina es un poderoso estimulante gástrico y desde 1.942 que la histamina exógena es ulcerogénica en animales. Aunque la histamina exógena ha sido claramente establecida como un potente estimulador de la secreción ácida gástrica, agente vasoactivo e inductor químico de úlceras, el papel de la histamina endógena en la patogénesis de la úlcera

permanece desconocido.

Mediante diferentes mecanismos, (aumento del pH, por los alimentos, por tumores pancreáticos, etc.) se produce una estimulación de la liberación de gastrina en el antro pilórico sobre todo, y algo menos en mucosa duodenal proximal, que a su vez estimula las células parietales, con un aumento de la secreción de histamina. La histamina liberada se dispersa por toda la pared gástrica e interactúa con los receptores H_2 de histamina en la membrana de las células parietales, lo que provoca un estímulo de la adenilciclase presente en las células gástricas, esto hace aumentar los niveles de AMPc y libera H^+ que sale a la luz gástrica, produciendo acidez que cuando el pH es menor o igual a 2 inhibe la liberación de gastrina^{82,83}. La estimulación de los receptores H_2 puede producirse también por la histamina exógena⁸⁴ (Figura 5).

Se ha demostrado que administrando pentagastrina (análogo de la gastrina), se observa efectivamente un aumento de la secreción de histamina, seguido de un aumento continuo de los niveles gástricos de AMPc, y una acidificación del pH intragástrico, lo que confirma el mecanismo anterior⁸⁵.

Por otro lado se sugiere que el efecto estimulante de la histamina sobre la secreción ácida está mediado por un aumento del contenido de AMPc en el moco gástrico⁸⁶.

Aún no está probado si la histamina endógena

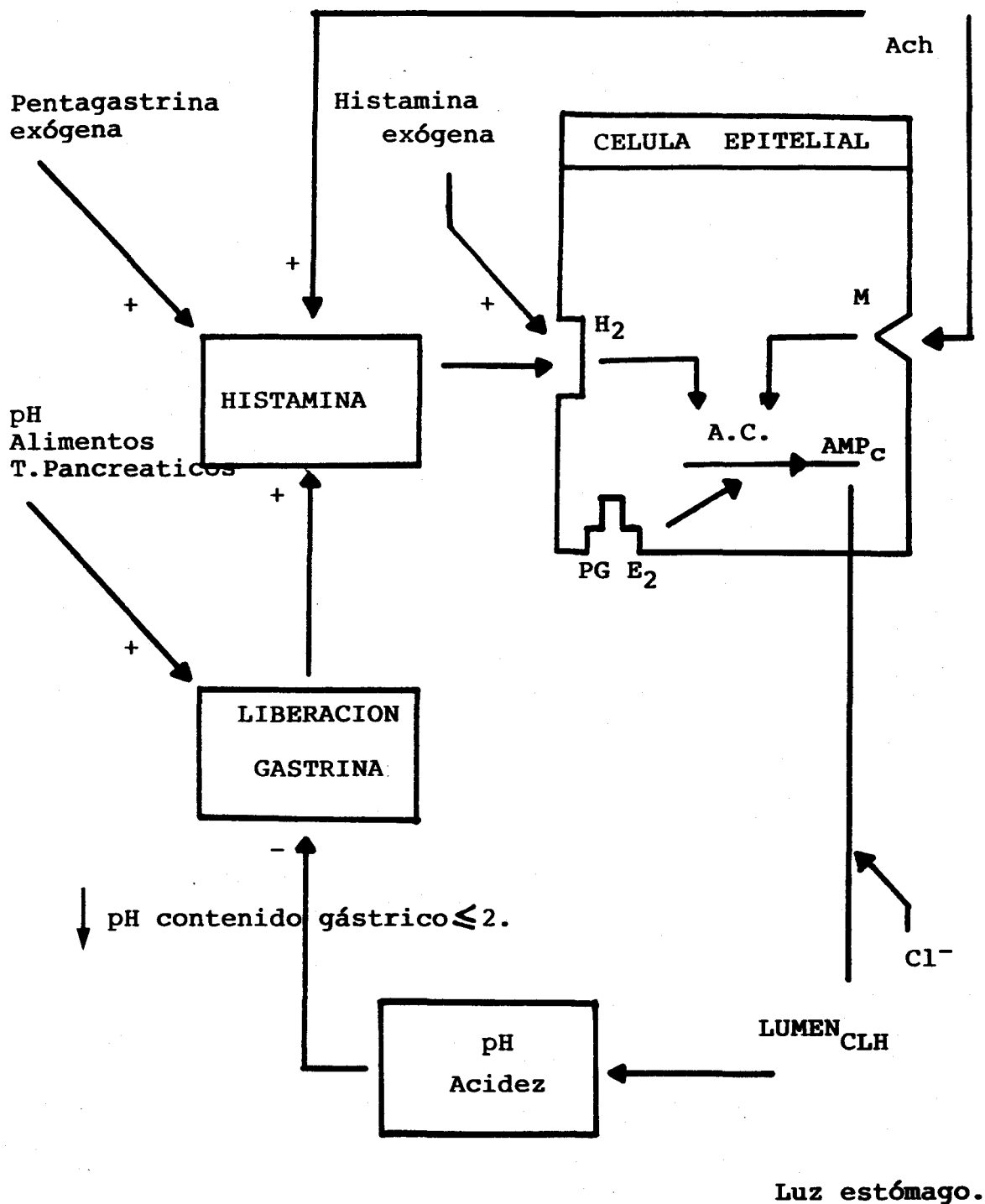


Figura 5: Mecanismo de acción de la histamina sobre la acidificación gástrica⁸⁴.

es un factor primario o secundario en la patogénesis de la úlcera. Tal relación podría probablemente depender de numerosos factores: lugar de formación de la úlcera, especie, de si la ulceración es espontánea o aparece después de administrar un fármaco, de si es por estrés o por cambios en la perfusión, etc.

En modelos animales el prototipo liberador de histamina endógena 48/80 es ulcerogénico en las ratas.

Okabe y cols (1.981) han descrito que en la úlcera gástrica y duodenal inducida por histamina en el perro, parece ser producida principalmente por la hipersecreción gástrica⁸⁷. Sin embargo los derivados imidazólicos de la histamina, ejercen un efecto antisecretor en la mucosa gástrica aislada, en común con otros inhibidores análogos de la histamina.

A pesar del papel principal de la histamina en la secreción ácida y ulceración péptica, aún no se conoce la naturaleza de la participación de los mastocitos en ambos procesos. Se ha evidenciado una reacción de hipersensibilidad tipo 1, mediada por Ig E mediante estudios con inmunofluorescencia en pacientes con gastritis erosivas y úlceras pépticas, y se encontraron tanto inmunocitos conteniendo Ig E como mastocitos activados en abundancia en los bordes de las úlceras gástricas y duodenales en el hombre^{88,89,90}. De los mastocitos mediadores que pueden afectar al recambio celular, se ha visto que la histamina afecta al grado mitótico en el estómago, intestino delgado y colon de los animales

de experimentación, siendo descritos efectos estimulantes e inhibidores, dependiendo aparentemente de las concentraciones de histamina administrada^{91,92}.

A causa de que la histamina exógena es rápidamente metabolizada, suelen ser necesarias preparaciones de liberación lenta o inyecciones múltiples. En especies resistentes a la histamina, como es la rata, son requeridas altas dosis para la producción de úlceras, pero en las sensibles como cobayas, bajas dosis únicas son ulcerogénicas en el estómago⁹³.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

INDOMETACINA

Es bien conocido que los agentes antiinflamatorios no esteroideos, producen daño gastrointestinal en muchos animales incluyendo la rata y el hombre^{94,95}.

La génesis de las erosiones gástricas inducidas por indometacina parece deberse a diferentes factores, siendo la inhibición de la ciclooxigenasa uno de los factores principales, al impedir la formación de PGs. Se sabe que la indometacina y otros antiinflamatorios no esteroideos son responsables de la inhibición de la síntesis de PGs y que la deficiencia de PGs endógenas es un factor principal en la patogénesis de las lesiones gastrointestinales. Este concepto se basa en el hecho de que la indometacina inhibe la síntesis de PGs y que bajas cantidades de PGs exógenas previenen las lesiones inducidas por indometacina⁹⁶. Whittle (1.981), ha



demostrado que las lesiones y la inhibición de la ciclooxigenasa no se producen de forma correlativa, lo que indica que deben intervenir otros factores⁹⁷, tales como:

a) Alteración en el contenido y producción de moco: se supone que la indometacina produce una alteración química en la secreción de moco⁹⁸.

b) Rotura de las membranas celulares.

c) Aumento de la concentración de ácido gástrico: existen evidencias de que la indometacina podría actuar en la génesis de la úlcera gástrica mediante un aumento de la acidez gástrica⁹⁹.

d) Isquemia de la mucosa: se sabe que se pueden producir auténticas úlceras antrales mediante isquemia restringida en regiones prepilóricas, y que la gravedad de las lesiones aumenta cuando se administra indometacina.

Además, en la génesis de las úlceras gástricas producidas por indometacina, también parece ser importante la dosis de ésta utilizada, al menos con técnicas combinadas. Así, se ha demostrado que combinando frío, estrés e indometacina (20 mg/kg), produce un índice de úlceras (1-3 mm de diámetro) mayor, que cuando se utiliza una dosis única superior (80 mg/kg), es decir sin más condicionamientos¹⁰⁰.

METODOS COMBINADOS

Además de las técnicas básicas de producción de úlceras experimentales ya mencionadas, en el constante estudio de los factores etiopatogénicos relacionados

con la úlcera gástrica, se ha actuado combinando diferentes técnicas experimentales, lo que aporta algunas ventajas sobre las técnicas simples, como son un ahorro de tiempo, un aumento del índice ulceroso y una buena reproductibilidad de los resultados. Así se han empleado métodos de producción de úlceras que combinan las técnicas farmacológicas, quirúrgicas y de estrés^{101,102,103}.

ACIDO GAMMA-AMINO-BUTIRICO (GABA)

El GABA, ácido gamma-amino-butírico, ácido-4-aminobutanoico o ácido piperídico, es un polvo blanco cristalino, de sabor ligeramente amargo, que se disuelve fácilmente en agua, con una cierta dificultad en el alcohol y muy difícilmente en otros disolventes orgánicos. Corresponde al $C_4H_9NO_2$, cuya fórmula desarrollada es $NH_2-CH_2-CH_2-CH_2-COOH$. De esta estructura el 46,59% corresponde al carbono, el 8,80% al hidrógeno, el 13,58% al nitrógeno y el 31,03% al oxígeno. Tiene un peso molecular de 103,12. En el laboratorio se puede obtener por reducción electrolítica de la succinimida a pirrolidona y posterior hidrólisis con hidroxido de bario¹⁰⁴.

Las primeras referencias acerca del GABA, datan de 1.910 cuando Ackermann y Kutscher sugirieron que en los organismos vivos podía originarse a partir del ácido glutámico por acción bacteriana¹⁰⁵. Aunque hace mas de 30 años que se descubrió la existencia del GABA en cerebro, todavía seguimos sin conocer el papel que desempeña en la fisiología normal y en diversos procesos patológicos¹⁰⁶. Sin embargo, la concentración del GABA en el cerebro,

se encontró muy por encima de los otros neurotransmisores conocidos y en la 1ª Conferencia Internacional sobre GABA celebrada en California, se definió definitivamente la actividad inhibitora del GABA pudiendo ser considerado como el más importante neurotransmisor inhibitor del Sistema Nervioso Central (SNC) de los vertebrados¹⁰⁷.

El GABA se encuentra ampliamente distribuido en el SNC de los mamíferos¹⁰⁸ (Tabla III).

Los estudios con sustancias activas a nivel del SNC (muscimol, bicuculina, etc) han permitido la identificación de dos tipos de receptores GABA. Estos dos tipos de receptores muestran características diferenciales entre sí, tal y como se muestra en la tabla IV¹⁰⁹.

El receptor GABA_A, se localiza en las terminaciones postsinápticas de las neuronas gabaérgicas y se halla integrado en el complejo GABA-benzodiacepinas canal ionóforo de cloruro. La fijación del GABA al receptor GABA determina la apertura del canal de cloruro y aumenta la actividad del receptor benzodiacepínico. Se caracteriza por fijar el muscimol y ser antagonizado por la bicuculina. No es dependiente del ión calcio¹¹⁰.

Además del receptor postsináptico clásico se ha identificado un segundo tipo de receptor GABA (GABA_B), de localización presináptica (aunque también puede estar localizado postsinápticamente) en las neuronas gabaérgicas. Dicho receptor también ha sido identificado en otros sistemas neuronales y actúa regulando la liberación del

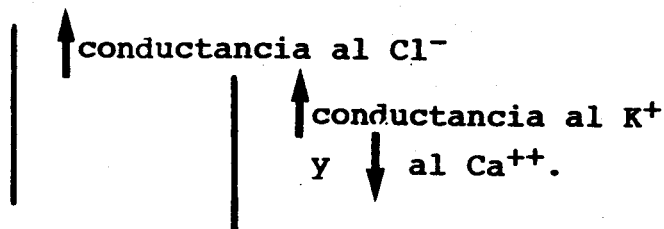
Tabla III. Distribución del GABA y de la GAD en cerebros de monos y humanos¹⁰⁸.

AREA	GABA, umol/g tej. monos	GAD, umol/g/hr. monos	humanos
CORTEZA CEREBRAL			
frontal	2.10	9.1	5.7
motora	2.09	11.2	6.2
visual	2.68	14.6	5.7
SISTEMA LIMBICO			
amigdala	----	9.1	3.5
hipocampo	----	4.9	3.0
septum	----	8.6	5.4
SISTEMA EXTRAPIRAMIDAL			
caudado	3.20	13.2	4.6
putamen	3.62	13.0	4.8
pálido	9.54	47.9	8.3
sustancia negra	9.70	27.2	9.3
-pars compacta	----	----	14.0
MESENCEFALO			
colículo superior	4.19	----	4.5
colículo inferior	4.70	----	4.2
CEREBELO			
corteza	2.03	8.1	6.0
núcleos profundos	4.30	8.7	6.6
SUSTANCIA BLANCA			
	0.31	0.4	0.1
DIENCEFALO			
hipotálamo	6.19	----	6.4
tálamo anterior	2.50	----	4.6
tálamo lateral	2.68	----	3.5

Tabla IV. Diferentes características farmacológicas de los receptores GABA_A y GABA_B

FARMACOS		GABA _A	GABA _B
Agonistas	Isoguvacina	++	-
	Muscimol	++++	+
	Baclofén	-	+++
	GABA	+++	+++
Agonistas/ Antagonistas	Acido sulfónico 3-aminopropano	potente agonista	ligero antagonista
	Acido 5-amino valerico	agonista	▪
	Bicuculina	+	-
	Picrotoxina	+	-
	RU.5135	+	-

Consecuencia de la activación del receptor.



Influencia factor quimico en la unión del receptor.

Ca ⁺⁺ /Mg ⁺⁺	-	++++
Triton	aumentado	disminuido
Benzodiazepinas y barbitúricos	aumentado	-
Guanil nucleótidos	-	disminuido

+ = Potencia.

- = Inactividad.



neurotransmisor. El GABA_B fija selectivamente el baclofén y no resulta antagonizado por la bicuculina. Es estimulado por el calcio.

La distribución cerebral del receptor GABA_A y GABA_B es diferente. Los GABA_A se encuentran en mayor densidad que los GABA_B, aunque en algunas áreas concretas la proporción puede invertirse. Las mayores concentraciones de receptores GABA_A se encuentran en la corteza cerebral, parte del tálamo (antero-ventral, núcleo paraventricular) y concentraciones moderadamente altas hay en estriado, colículo superior, núcleo geniculado medial, periacueducto gris, núcleo subtalámico, zona reticulada de la sustancia negra y capa granular cerebelar¹¹¹.

Los receptores GABA_B alcanzan una gran densidad en el núcleo interpeduncular. También se han encontrado densidades altas en colículo superior, parte de la amígdala y del tálamo (antero-ventral, núcleo talámico ventral y lateral) y capas de la corteza. Densidades moderadas, se han encontrado en estriado, periacueducto gris, zona reticular de la sustancia negra y capa molecular del cerebelo¹¹¹.

FUNCIONES GABA CENTRALES

En nuestro departamento, amplias revisiones sobre la Farmacología y Fisiología del GABA, tanto a nivel central como periférico, han sido desarrolladas ya previamente, por lo que solo nos limitaremos, a hacer una breve descripción de los puntos más significativos^{112,113}.

Los estudios realizados con técnicas de radioligandos(binding), aunque sujetas a ciertas limitaciones, especialmente referidas a su situación "in vivo", han aumentado de forma importante nuestro conocimiento sobre la relación que existe entre el GABA, sus receptores en el SNC y su comportamiento¹¹⁴. Tales receptores y las vías nerviosas afectadas parecen asociarse con convulsiones, funciones extrapiramidales, maduración, estrés-ansiedad, analgesia, liberación de hormonas y otras funciones del SNC.

Los estudios hechos en cerebros humanos postmortem han revelado que las alteraciones en los receptores GABA del SNC pudieran estar relacionadas con ciertos tipos de trastornos extrapiramidales, demencia de Alzheimer, ciertas formas de epilepsias y algunas drogodependencias, como es el caso del alcoholismo.

Es importante destacar las acciones del GABA sobre el control de la temperatura corporal: por vía i.c.v. a dosis bajas produce hipotermia y a dosis elevadas hipertermia y a veces hipotermia¹¹⁵. La hipotermia se asocia con la liberación de noradrenalina y la hipertermia con la liberación de PG E, en ambos casos a nivel hipotalámico¹¹⁶.

El GABA ejerce un control sobre la función hambre-ansiedad, probablemente por su acción hipotalámica¹¹⁷.

También es importante su acción sobre el control de la motilidad gastrointestinal¹¹⁸. La inyección de bicuculina

en el núcleo ambiguo produce un aumento de la motilidad gástrica. Este efecto desaparece tras la administración de muscimol. Ello sugiere que dicho núcleo juega un importante papel en el control de la función gástrica, siendo el GABA el neurotransmisor implicado en ese control¹¹⁹.

GABA EN TEJIDOS PERIFERICOS

El GABA ha sido identificado en unos 30 tejidos periféricos de varios mamíferos, aunque en concentraciones muy inferiores a las cerebrales, por debajo del 1% en la mayoría de los tejidos examinados¹²⁰. Sin embargo, algunos tejidos como el oviducto, plexo entérico, islotes pancreáticos y ovarios de ratas contenían elevadas concentraciones de GABA en relación al nivel cerebral. Hasta ahora se dispone de poca información sobre la localización celular del GABA en los tejidos periféricos aunque en el plexo mientérico el GABA está probablemente localizado en las neuronas.

La principal vía para la biosíntesis del GABA en el cerebro corre a cargo de la L-glutamato descarboxilasa (GAD), aunque la ausencia de GAD en algunos tejidos no impide la formación de GABA a partir de otras sustancias endógenas distintas al glutamato. Diversos autores refieren la formación de GABA a partir de la putrescina "in vivo" en una serie de órganos periféricos como intestino delgado, hígado, riñón, bazo, pulmón, corazón,, ovario, útero, tiroides, etc. Recientemente se ha demostrado "in vivo" en el oviducto de la rata,

que se sintetiza la misma cantidad de GABA a partir de la putrescina que a partir del glutamato (Figura 6).

La actividad de la GAD se ha identificado en unos 20 tejidos periféricos aunque solo en algunos tiene una actividad importante (riñón, corazón, islotes pancreáticos, plexo mientérico y el oviducto) (Tabla V).

En los tejidos de los mamíferos se han encontrado los mismos tipos de receptores que a nivel central. Los receptores GABA_A se han hallado en ovario, oviducto, útero, sistema adrenal, vasos sanguíneos y plaquetas. Los receptores tipo GABA_B se han demostrado recientemente, sin embargo, aún no se han localizado periféricamente¹²¹.

Los receptores del GABA en la periferia están en los tejidos que contienen músculo liso (intestino, oviducto, vejiga, vasos...) y en órganos endocrinos como el páncreas, sistema adrenal, mucosa antral del estómago¹²². (Tabla V).

Las funciones del GABA como neurotransmisor fuera del SNC todavía se restringen al plexo mientérico del intestino, lo cual no es sorprendente ya que aún falta por determinar la localización neuronal del GABA en otros tejidos periféricos además del intestino.

El GABA ejerce diferentes funciones periféricamente.

Intestino: La contractilidad de varios segmentos intestinales de diferentes mamíferos puede ser modulada

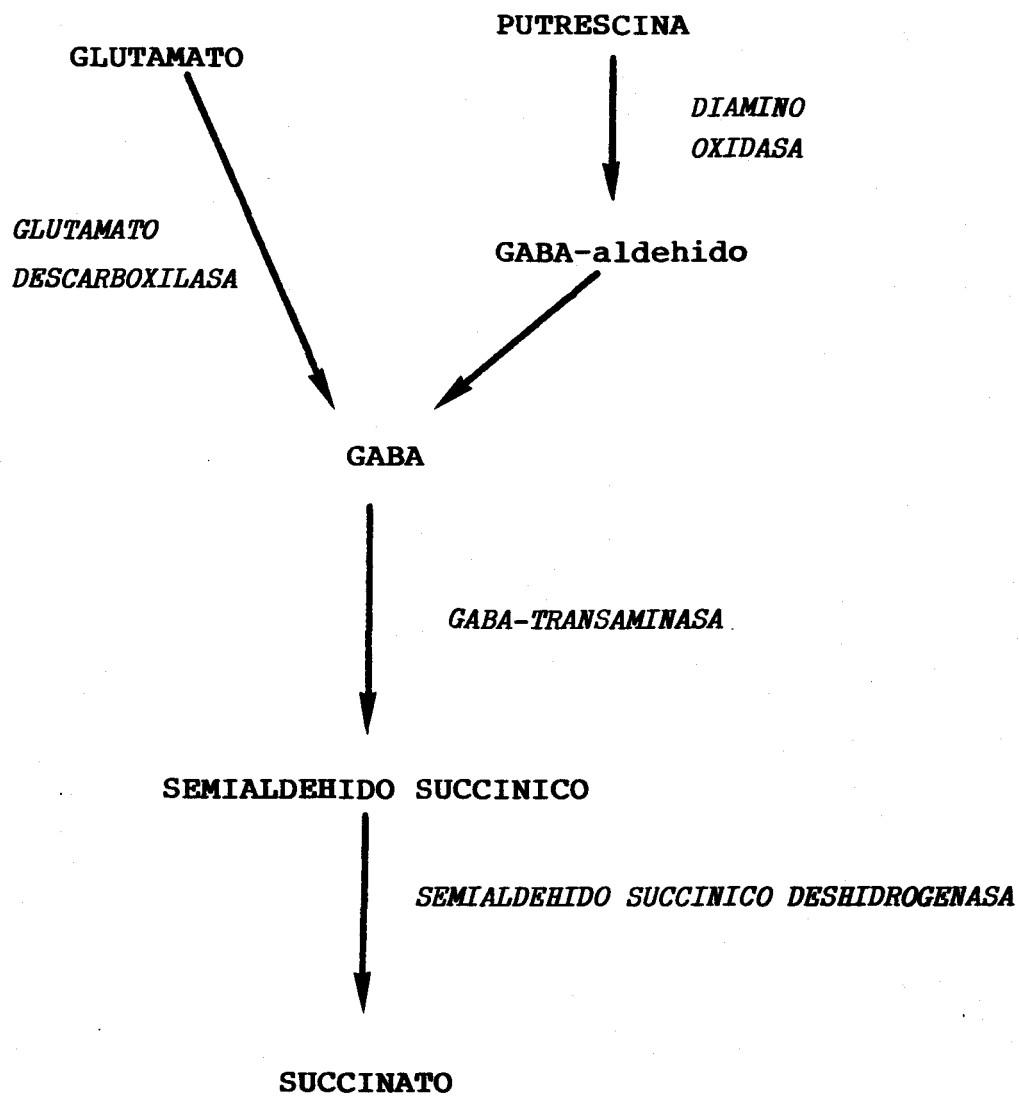


Figura 6. vías de sintetización del GABA¹²⁰.

Tabla V : Parametros GABAérgicos en algunos tejidos periféricos¹²².

Tejidos	GABA	GAD	GABA transaminasa	liberación	receptor	respuesta funcional
Adrenal	+	+	+	+	+	+
Musculo anococcigeo					+	+
Vasos sanguineos	+	+	+		+	+
Intestino	+	+	+	+	+	+
Riñon	+	+	+			
Ovario	+	+	+		+	+
Oviducto	+	+	+	+	+	+
Islotes pancreaticos	+	+			+	+
Estomago					+	+
Vejiga urinaria	+	+		+	+	+
Deferente	+	+			+	+

a través de los receptores localizados de GABA¹²³.

a) Contracción a través de los receptores GABA_A localizados en las neuronas postsinápticas colinérgicas en el plexo mientérico.

b) Relajación a través de los receptores GABA mediante la inhibición de los nervios colinérgicos postganglionares.

Sobre el intestino aislado los efectos del GABA son opuestos. A dosis bajas elevan su tono por aumentar la liberación de PGs, ya que dicho efecto se antagoniza por la indometacina. A dosis elevadas produce una relajación del intestino por reducir la liberación de noradrenalina. Esta respuesta se reduce por la fentolamina, lo que sugiere que el GABA libera noradrenalina, lo que contribuye a la respuesta relajante.

Oviducto: Estimula la contractilidad espontánea en oviductos aislados de conejos a través de los receptores GABA_B, probablemente localizados en las células musculares lisas¹²⁰. Se ha observado una respuesta similar en el músculo liso uterino.

Vejiga urinaria: Puede inhibir la motilidad de la vejiga urinaria aislada¹²⁴. Este efecto sensible a bicuculina esta posiblemente mediado por receptores GABA_A localizados en neuronas colinérgicas.

Vesicula biliar: Induce la liberación de acetil colina en vesicula biliar aislada. Este efecto esta mediado probablemente por receptores GABA_A localizados en neuronas colinérgicas postganglionares.

Conducto deferente: Inhibe la liberación de noradrenalina y la brusca respuesta al estímulo eléctrico en conducto deferente aislado¹²⁵. Parece estar mediado por receptores GABA_B localizados en las terminaciones adrenérgicas.

Arterias: En arterias pulmonares aisladas el GABA inhibe la respuesta contráctil y la liberación de noradrenalina a través de receptores no sensibles a bicuculina (GABA_B)¹²⁶.

Relaja la arteria basilar, aunque este efecto parece ser mediado por los receptores GABA_A situados en los elementos vasculares¹²⁷.

Musculo anococcigeo: Los receptores GABA_B al parecer producen depresión de la respuesta contráctil del músculo anococcigeo¹²⁸.

Sistema Endocrino: El GABA libera catecolaminas en médula adrenal aislada a través de receptores GABA_A, lo cual sugiere la implicación de los mecanismos gabaérgicos locales en la regulación de la función de la médula adrenal.

El GABA incrementa el flujo sanguíneo ovárico y la secreción de estradiol, pero disminuye la liberación de progesterona a través de una acción local.

El GABA estimula la secreción de gastrina, pero inhibe la secreción de somatostatina por la mucosa antral "in vitro". Ambas acciones son ejercidas a través de los receptores GABA_A, los cuales podrían estar situados en la capa de células secretoras. Parece razonable pensar

que los mecanismos gabaérgicos intrínsecos en el estómago podrían modular la función endocrina de este órgano¹²⁹.

Estas acciones del GABA mediadas por receptores podrían estar implicadas "in situ", modulando importantes respuestas locales tales como la regulación de la motilidad intestinal, transporte del óvulo y fertilidad, y flujo sanguíneo a los tejidos.

GABA Y ULCERA GASTRICA

El papel que juega el GABA sobre la patogénesis de las úlceras experimentales permanece oscuro. Como hemos visto anteriormente, en la producción de las úlceras experimentales pueden intervenir diversos factores como la secreción de ácido gástrico, la histamina periférica, la activación del simpático y parasimpático, y el eje pituitario-adrenal que conlleva a una descarga de corticoides y catecolaminas en la médula adrenal, una reducción del flujo de la mucosa, y una inhibición de la síntesis de PGs^{130,131,132}.

Con respecto a las úlceras producidas por frío e inmovilización en ratas, se sabe que los mecanismos adrenérgicos y colinérgicos, tanto centrales como periféricos, podrían estar implicados en la patogénesis de este tipo de úlceras¹³¹.

Se ha demostrado que los agonistas del GABA son capaces de disminuir tanto la secreción de ácido como la motilidad gástrica mediada por el nervio vago¹³³. En otras observaciones realizadas in vitro sobre la función gastrointestinal, se ha encontrado que los agonistas

del GABA aumentan la secreción de PGs y disminuyen la producción de acetilcolina, noradrenalina e histamina.

Miñano y cols(1.985), han demostrado que la administración de GABA y agonistas, tanto oral como intraperitonealmente, ejercen una acción protectora importante, como se confirma en la disminución en la incidencia, número y gravedad de las úlceras inducidas por estrés.

La acción citoprotectora del GABA podría estar mediada parcialmente por la estimulación de receptores centrales del GABA, según esto los mecanismos gabaérgicos en el núcleo ambiguo actuarían inhibiendo el parasimpático del estómago y existen evidencias de un efecto central del GABA en la actividad simpática¹³⁴.

Sin embargo, los mecanismos periféricos pueden contribuir a la acción antiulcerosa del GABA por los siguientes hechos:

1) La activación de los receptores GABA_B localizados en las terminaciones simpáticas y parasimpáticas de los tejidos periféricos podrían disminuir la liberación del transmisor.

2) El GABA incrementa el consumo de ATP y O₂ en la mucosa gástrica, incrementando la resistencia de la mucosa gástrica a la acción de los enzimas proteolíticos¹³⁵.

3) El GABA podría actuar a través de sus receptores específicos inhibiendo o reduciendo la transmisión ganglionar.

De todo esto parece deducirse que el GABA podría intervenir en la barrera mucosa gástrica disminuyendo su vulnerabilidad a las lesiones producidas por estrés¹³⁶.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los factores relacionados con la génesis de las úlceras gástricas en humanos son aún poco conocidos. La úlcera gástrica es una entidad clínica frecuente y es un desafío difícil para el médico ya que hay un alto grado de recurrencias incluso después de la curación inicial. Aunque se recetan diferentes fármacos a pacientes con diferentes tipos de úlceras, sin embargo, a menudo no son totalmente satisfactorios los efectos de estos compuestos.

Para poder conocer la acción antiulcerosa gástrica de un determinado fármaco, debemos basarnos en modelos experimentales que produzcan una elevada incidencia en la aparición de úlceras. Por ello hemos empleado los tres tipos de técnicas básicas: quirúrgica, farmacológica y estrés, ya que tienen tanto una elevada incidencia de úlceras, como múltiples mecanismos desencadenantes.

Un factor que debemos de tener presente a la hora de valorar la eficacia de un compuesto sobre la úlcera gástrica experimental, es el tamaño del animal, ya que se ha observado diferente respuesta según se trate de animales grandes o pequeños⁶².

Es aceptado que tanto el sistema adrenérgico como el colinérgico representan la mayor parte del control nervioso gastrointestinal y existen evidencias de que aminoácidos, tales como el ácido gamma-amino-butírico (GABA), el principal neurotransmisor inhibitor del SNC de los mamíferos, juegan un importante papel en el control

de numerosas funciones, incluida la función gastrointestinal¹¹⁹.

Dos datos sugieren la participación del GABA en la génesis de la úlcera gástrica: su localización central regulando la motilidad, y su localización periférica tanto ganglionar como a nivel gástrico, donde tiene una acción moduladora sobre neurotransmisores implicados en la úlcera gástrica (acetilcolina).

Se ha demostrado que el GABA está implicado en los mecanismos de estrés-ansiedad, regulando tanto el control de la temperatura corporal como el de la función gastrointestinal^{118,119}.

El estrés producido por el ayuno, inmovilización e hipotermia, provoca en los animales de experimentación lesiones gástricas⁷⁵. Aunque no existe unanimidad en lo referente a la génesis de dichas lesiones ulcerosas, parecen estar implicados mecanismos centrales (aumento de la actividad simpática y/o parasimpática, activación del eje hipofiso-adrenal con descarga de catecolaminas y corticosteroides) y periféricos (secreción ácida gástrica, y liberación de histamina, inhibición de la síntesis de PGs, reducción del flujo sanguíneo de la mucosa)^{137,138}.

Recientemente se ha demostrado que el GABA y agonistas gabaérgicos, administrados tanto por vía i.c.v. como periféricamente protegen de las úlceras gástricas producidas por estrés^{139,113}. Nosotros hemos intentado tanto por administración oral como

intraperitoneal, conocer los mecanismos implicados en dicha protección, al igual que el papel que juega en los otros diferentes modelos de úlceras experimentales ensayados (ligadura de píloro, histamina e indometacina).

Posiblemente en el futuro, los estudios de los agentes terapéuticos se basarán principalmente en el análisis detallado sobre los cambios en la secreción gástrica, mientras que la disminución de la incidencia de úlceras servirá para apoyar la utilidad de agentes terapéuticos potenciales en la enfermedad péptica.

JUSTIFICACION DEL TRABAJO

Ya que estudios experimentales demuestran que la administración de estrógenos y progesterona disminuye significativamente la incidencia de úlcera gástrica, para evitar cualquier alteración en nuestros resultados, es por lo que hemos utilizado ratas machos en los siguientes métodos experimentales de producción de úlceras.

Ligadura de Píloro: es la técnica experimental más completa para el estudio de los posibles mecanismos etiopatogénicos involucrados en la U.G. Las úlceras pépticas producidas por esta técnica se han relacionado con un aumento en la secreción de ácido y pepsina, sin embargo se sabe que un elevado número de enfermos ulcerosos son normo o hiposecretores, por lo cual deben existir otros mecanismos en la patogénesis de la enfermedad. Ello justifica la realización de otras técnicas de producción de úlceras.

Estrés: la técnica de estrés, al igual que la anterior

provoca una elevada incidencia de úlceras, lo cual es muy fiable cuando queramos comprobar la actividad antiulcerosa de diferentes fármacos.

En la actualidad es frecuente que las personas estemos sometidas a situaciones de ansiedad, tanto por problemas socioeconómicos, como por el progreso tecnológico. Por ello, el encontrar fármacos más eficaces terapéuticamente para las úlceras producidas por estrés es de una gran importancia y motivo de nuestro estudio.

Histamina: Parece ser que la formación espontánea de úlceras en humanos puede depender en parte, de la acción de la histamina endógena, que se encuentra en elevadas cantidades en la mucosa gástrica, aunque este fenómeno permanece oscuro.

Desde los años 40 se sabe que la histamina exógena es ulcerogénica en animales, pero el papel de la histamina endógena todavía no está claro, aunque Schwartz (1.971), demostró que la histamina endógena estaba implicada en la producción de úlceras. Sin embargo, es necesario demostrar que la histamina endógena por ella misma es ulcerogénica, que está presente localmente y que se libera durante la patogénesis de la lesión.

Las lesiones gástricas producidas por la administración de histamina exógena, tienen probablemente un mecanismo múltiple, aunque son fundamentalmente debidas, tanto a su efecto sobre la secreción ácida péptica, como a su acción sobre el sistema vascular .

Indometacina: El uso de antiinflamatorios no

esteroideos, produce en un gran número de personas lesiones gástricas como efectos indeseables.

Ya hemos analizado la gran multitud de funciones que ejercen las PGs en el tracto gastrointestinal. Tales funciones podrían ayudarnos a explicar la predisposición de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (indometacina, aspirina, fenilbutazona), para producir lesiones gástricas.

Así la administración de indometacina produce un aumento de la secreción gastrointestinal, disminución del metabolismo de la histamina y disminución de la síntesis de DNA.

OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo son:

1) Estudiar y comprobar los distintos mecanismos de producción de úlceras gástricas experimentales, mediante la utilización de diversos modelos conocidos.

2) Analizar los efectos del GABA, agonistas (baclofen) y antagonistas (bicuculina) sobre dichos modelos experimentales.

3) Ver qué tipos de receptores de GABA se encuentran implicados en los efectos del GABA y agonistas.

4) Estudiar comparativamente los efectos del GABA y agonistas sobre los distintos modelos ensayados.

IV. MATERIAL Y METODOS

DISTRIBUCION DE LOS ANIMALES

Se han utilizado 315 ratas, de raza Wistar, elegidas al azar y con un peso medio de 207 ± 10 ($\bar{X} \pm E.S.$). Los animales permanecieron en el estabulario 48 horas antes de cada experiencia en que fueron deprivados de la comida, dejando acceso "ad libitum" al agua.

Dividimos a los animales en 4 grupos principales de 77 animales cada uno, excepto para la técnica de ligadura de píloro que fueron de 84. A su vez cada grupo fué dividido en 11 subgrupos de 7 animales, excepto para la técnica de ligadura de píloro que fueron de 12 subgrupos.

TECNICAS UTILIZADAS

Procedimientos quirúrgicos: Ligadura de píloro (modificado de Shay 1.945)⁶⁵.

Se anestesia el animal con éter, y se realiza una incisión en la línea media abdominal. Una vez abierta la cavidad abdominal, el estómago se exterioriza, dejando ver el píloro. Mediante una maniobra digital damos un suave masaje al estómago con el fin de realizar un vaciado del contenido que pudiera tener; de este modo evitamos que un mayor o menor contenido gástrico varíe nuestros resultados. Posteriormente se liga el píloro, respetando los vasos sanguíneos de la zona, ya que su lesión ó ligadura podría alterar la vascularización de estas porciones del tubo digestivo. Se introducen de nuevo las vísceras en la cavidad abdominal y se suturan sus

paredes. El animal permanece en estas condiciones 10 horas, durante las cuales no recibe alimento alguno, ni sólido ni líquido. Transcurridas las 10 horas, se sacrifica por decapitación y se vuelve a abrir el abdomen. Una vez localizado el estómago se pinza por el esófago y se extrae para el posterior análisis de las lesiones gástricas.

Estrés: sometemos al animal a una inmovilización, rodeándolo con una tela metálica de tal modo que sólo puede realizar los movimientos respiratorios. De esta forma se introduce al animal en una cámara frigorífica a una temperatura de 4-6 Cº, en decúbito supino durante un período de tiempo de 3 horas¹⁴⁰. Una vez transcurridas las 3 horas, sacrificamos al animal por decapitación, extraemos el estómago y procedemos al análisis de las lesiones.

Técnicas farmacológicas:

Histamina: Consiste en inyectar al animal una dosis de 300 mg/kg i.p. de histamina. Una vez inyectada la histamina, se deja al animal durante un período de tiempo de 4 horas deprivado tanto de alimentos sólidos como líquidos, al cabo de las cuales se sacrifica al animal de igual forma que la empleada en las otras técnicas.

Indometacina: los animales son inyectados con 30 mg/kg s.c. de indometacina, dejándolos durante 6 horas sometidos a ayuno total y al cabo de este tiempo se sacrifica al animal de forma similar a las técnicas

anteriores.

MEDICION DE LAS LESIONES.

Una vez sacrificado al animal por decapitación, se le extrae el estómago, se abre por la curvatura mayor y se procede a un lavado de la mucosa con solución salina fisiológica. Una vez limpio el estómago, comenzamos el estudio cuantitativo y cualitativo de las lesiones, según la cota ulcogena modificado de Adami (1.964)¹¹³. Para la observación de la mucosa gástrica se utilizó una lente de 20 aumentos.

COTA ULCOGENA DE ADAMI.

0= mucosa sin lesión.

1= hemorragias, erosión o menos de 5 petequias.

2= mas de 5 petequias o de 1 a 5 úlceras pequeñas (menor de 3 mm).

3= mas de 5 úlceras pequeñas o una grande (mayor de 3 mm).

4= numerosas úlceras grandes.

5= úlcera perforada.

Otros parámetros empleados para valorar la eficacia del tratamiento fueron el índice lesivo (I.L.) por rata y el porcentaje de antagonismo ejercido por los diferentes fármacos empleados.

* I.L. = Número de úlceras en dicha rata + I.U. de Adami en esa rata + % de incidencias en esa rata sobre el total del grupo/10.

$$* \% \text{ Antagonismo} = 1 - \left[\frac{\bar{X} \text{ del I.L. tras pretratamiento}}{\bar{X} \text{ del I.L. control}} \right] \times 100.$$

Asimismo se realizó un examen histológico de diferentes estómagos fijados en formaldehído al 10% y teñidos en hematoxilina-eosina, para comprobar los diferentes grados de lesiones observadas macroscopicamente.

PROTOCOLO EXPERIMENTAL:

Los fármacos y dosis totales utilizados fueron los siguientes.

Control: Solución salina.

GABA + Solución salina: 100 y 1000 mg p.o;
100 y 1000 mg i.p.

Baclofén + Solución salina: 1 y 10 mg p.o;
1 y 10 mg i.p.

Bicuculina + Solución salina: 3 mg p.o; y
3 mg i.p. (n=7).

El tiempo de pretratamiento de los fármacos mencionados fué de 15 minutos antes de cada experiencia, excepto en la técnica de ligadura de píloro en que se administraron inmediatamente después y a las 5 horas de la intervención.

Todos los fármacos han sido utilizados tanto por vía oral, como por vía intraperitoneal. Las dosis fueron ajustadas al peso del animal y disueltas en salino (0'9% de ClNa). El volumen administrado fué 1 ml por rata en la vía oral y 0'5/200 gr en la administración intraperitoneal.

VALORACION ESTADISTICA.

Todos los datos paramétricos representan $\bar{X} \pm E.S$ y fueron analizados por medio de la "t-de Student". Los datos no paramétricos fueron analizados por la prueba de la "chi-cuadrado". El nivel de significación elegido fué de $p < 0'05$.

V. RESULTADOS

Efecto de la administración del GABA sobre las úlceras gástricas experimentales inducidas por estrés. (Tabla VII).

Todos los animales sometidos a hipotermia (4-6° C) e inmovilización, previo ayuno de 48 h, presentaron úlceras gástricas (100%), de una elevada gravedad (índice ulcogéno de Adami, I.U = $2'4 \pm 0'2$).

La administración de dosis bajas de GABA por vía oral (100 mg/kg) no modificó significativamente ninguno de los parámetros estudiados cuando se comparó con el control ($p > 0'05$). Sin embargo el pretratamiento con la misma dosis por vía i.p. disminuyó significativamente tanto la incidencia de úlceras, como la gravedad de las mismas ($p < 0'005$ y $p < 0'05$ respectivamente), aunque no modificó el índice lesivo (I.L = $5'1 \pm 3'7$; $p > 0'05$) cuando se comparó con el control, siendo el porcentaje de antagonismo de un 38%.

Las dosis altas de GABA (1000 mg/kg) administradas tanto oral como i.p. antagonizaron de forma significativa la incidencia, severidad y gravedad de las úlceras gástricas, siendo la vía i.p. más efectiva que la vía oral, como se aprecia por el porcentaje de antagonismo: 72% para GABA 1000 p.o. y 93% para GABA 1000 i.p.

Efecto de la administración del GABA sobre las úlceras gástricas experimentales inducidas por histamina. (Tabla VIII).

La administración i.p. de 300 mg/kg de histamina a ratas machos sometidas a 48 h. de ayuno produjo en

todos los casos la aparición de lesiones gástricas (100%), de una elevada gravedad (I.U = $2'6 \pm 0'2$).

La administración de dosis bajas (100 mg/kg) por vía oral redujo significativamente tanto la incidencia de úlceras gástricas ($p < 0'01$) como el I.U. ($p < 0'05$), cuando se comparó con el control. La administración i.p. de la misma dosis de GABA aunque fue menos efectiva que la oral también redujo de forma significativa todos los parámetros estudiados excepto la incidencia de lesiones gástricas.

La administración de dosis altas de GABA (1000 mg/kg) tanto oral como i.p. protegió significativamente la incidencia y gravedad de las úlceras gástricas ($p < 0'005$), siendo el porcentaje de antagonismo para ambas vías del 67%.

Efecto de la administración del GABA sobre las úlceras gástricas experimentales inducidas por indometacina.

(Tabla IX).

La administración s.c. de indometacina (30 mg/kg) a ratas machos sometidas a ayuno de 48 h. produjo en todos los casos la aparición de úlceras gástricas (100%), de una elevada gravedad (I.U = $3'4 \pm 0'3$).

En los animales tratados con dosis de GABA 100 y 1000 mg/kg administradas tanto oral como i.p. aunque disminuyeron la mayoría de los parámetros estudiados no mostraron diferencias estadísticas algunas al compararlas con el control en el modelo de úlceras gástricas experimentales inducidas por indometacina.

La administración de dosis altas de GABA fue mas efectiva que las bajas, como se demuestra por el porcentaje de antagonismo, siendo de un 45'8% para la via oral y de 40% para la i.p.

Efecto de la administración oral de GABA sobre las úlceras gástricas experimentales inducidas por ligadura de píloro. (Tabla XVI).

En las ratas machos sometidas a ayuno de 48 h. 10 horas despues de la ligadura de píloro, se presentaron lesiones gástricas (100%) tanto en la porción glandular como no glandular. El indice de gravedad fué de $3'4 \pm 0'6$, en el grupo control, al que se administró solución salina por via oral.

La administración oral de GABA tanto a dosis de 100 como de 1000 mg/kg, no modificó significativamente, ni la incidencia, ni la gravedad, ni la severidad de las lesiones gástricas, cuando se compararon con sus respectivo control de solución salina ($p > 0'05$).

Efecto de la administración i.p. del GABA sobre las úlceras gástricas experimentales inducidas por ligadura de píloro. (Tabla XVII).

La administración de solución salina i.p. a ratas machos sometidas a las mismas condiciones que el grupo anterior, no indujo diferencias significativas con la administración oral de salino en ninguno de los parámetros estudiados (100% incidencia; I.U = $3'9 \pm 0'3$; I.L = $20'3 \pm 5$).

La administración i.p. de GABA protegió de

forma dosis-dependiente la aparición de lesiones gástricas inducidas por ligadura de píloro.

Las dosis bajas de GABA (100 mg/kg), aunque no modificaron de manera significativa ni la incidencia de aparición de lesiones gástricas, ni el índice lesivo (I.L), sí redujeron significativamente la gravedad de las mismas, representadas por el índice ulcígeno de Adami (I.U) ($p < 0'01$), cuando se comparó con su respectivo control.

Dosis altas de GABA (1000 mg/kg), tampoco produjeron diferencias significativas al compararlas con el control con respecto a la incidencia de aparición de lesiones gástricas, aunque redujeron significativamente tanto el I.U. ($p < 0'005$), como el I.L. ($p < 0'01$).

Efecto de la administración de baclofén sobre las úlceras gástricas experimentales inducidas por estrés. (Tabla X).

La administración de baclofén, un agonista específico de los receptores GABA_B (1 y 10 mg/kg) tanto oral como i.p. no modificó de forma significativa ni la incidencia, ni el número, ni la gravedad de las lesiones gástricas inducidas por el estrés, cuando se comparó con el control ($p > 0,05$); excepto para la dosis de 10 mg/kg i.p. que redujo de forma significativa la gravedad de dichas lesiones ($p < 0'05$), siendo su porcentaje de antagonismo del 41%.

Efecto de la administración de baclofén sobre las úlceras gástricas experimentales inducidas por histamina. (Tabla XI).

Aunque la administración de dosis bajas de baclofén (1 mg/kg) por vía oral, no modificó significativamente ninguno de los parámetros estudiados ($p > 0'05$), la misma dosis administrada i.p. redujo tanto la incidencia como la gravedad de las lesiones de forma muy significativa ($p < 0'005$), siendo el I.L. = $3'1 \pm 2'8$, con respecto al control ($8'4 \pm 0'9$); ($p < 0'05$). El porcentaje de antagonismo para la vía oral e i.p. fué de 3% y 63% respectivamente.

La administración de dosis elevadas de baclofén (10 mg/kg) por vía i.p. antagonizó solo de forma parcial la formación de úlceras gástricas inducidas por histamina (% de antagonismo = 47), ya que aunque redujo la gravedad de las mismas ($p < 0'05$), no modificó la incidencia con respecto al control ($p > 0'05$). Sin embargo, la misma dosis de baclofén administrada oralmente, protegió de forma muy significativa la incidencia, gravedad y severidad de las lesiones gástricas ($p < 0'005$), siendo el porcentaje de antagonismo de 71% con respecto al control.

Efecto de la administración de baclofén sobre las úlceras gástricas experimentales inducidas por indometacina.

(Tabla XII).

La administración de una dosis baja de baclofén (1 mg/kg) tanto por vía oral como i.p. no produjo diferencias significativas en ninguno de los parámetros de medición empleados ($p > 0'05$).

El pretratamiento con una dosis alta (10 mg/kg) tanto por vía oral como i.p. sólo mostró diferencias significativas en el I.L. ($p < 0'05$), para ambas vías de

administración.

Efecto de la administración oral de baclofén sobre las úlceras gástricas experimentales inducidas por ligadura de píloro. (Tabla XVI).

La administración oral de baclofén (1 y 10 mg/kg) a ratas machos sometidas a la técnica de ligadura de píloro, aunque redujo la mayoría de los parámetros estudiados, no lo hizo de forma significativa en ninguno de ellos, al compararlos con el control oral de solución salina ($p > 0.05$). El porcentaje de antagonismo fué de 45.8% para la dosis de 1 mg/kg y 61% para la de 10 mg/kg.

Efecto de la administración i.p. de baclofén sobre las úlceras gástricas experimentales inducidas por ligadura de píloro. (Tabla XVII).

La administración i.p. de dosis bajas de baclofén (1 mg/kg) a ratas machos sometidas a ligadura de píloro, aunque redujeron la gravedad de las lesiones que aparecieron ($p < 0.05$) no modificaron significativamente ni la incidencia ni el índice lesivo cuando se comparó con el control i.p. de solución salina ($p > 0.05$). El porcentaje de antagonismo fué del 41%.

La administración de la dosis mas alta (10 mg/kg) de baclofén i.p. aunque tampoco presentó diferencias significativas en la incidencia de lesiones gástricas, sí redujo significativamente tanto el I.U. como el I.L. ($p < 0.05$), cuando se comparó con el control salino i.p. El porcentaje de antagonismo fué del 65%.

Efecto de la administración de bicuculina sobre las úlceras

gástricas experimentales inducidas por estrés.(Tabla XIII).

Al ensayar el modelo de producción de úlceras gástricas inducidas por estrés, en animales pretratados con un antagonista gabaérgico específico de receptores GABA_A como es la bicuculina, aunque no observamos ninguna diferencia estadísticamente significativa a la dosis de 3 mg/kg administrada tanto oral como i.p. ($p > 0.05$) al compararlo con el control, su porcentaje de antagonismo fué de -70% y -34% respectivamente, lo que nos indica que agravó los parámetros estudiados aunque no de forma significativa.

Efecto de la administración de bicuculina sobre las úlceras gástricas experimentales inducidas por histamina.(Tabla XIV).

La administración de bicuculina a dosis de 3 mg/kg tanto oral como i.p. redujo significativamente la incidencia, gravedad y severidad de las lesiones gástricas, siendo más efectiva la administración oral (90% de antagonismo con respecto al 54% de la administración i.p.).

Efecto de la administración de bicuculina sobre las úlceras gástricas experimentales inducidas por indometacina.(Tabla XV).

La administración de 3 mg/kg de bicuculina tanto por vía oral como i.p. no provocó diferencias significativas en la incidencia, gravedad y severidad de las lesiones gástricas en el modelo de úlceras gástricas

inducidas por indometacina cuando se comparó con el control ($p > 0'05$). El porcentaje de antagonismo fué de 16% para la administración oral y de 27% para la i.p.

Efecto de la administración oral de bicuculina sobre las úlceras gástricas experimentales inducidas por ligadura de píloro. (Tabla XVI).

La administración oral de 3 mg/kg de bicuculina a ratas con ligadura de píloro, no produjo diferencias significativas en la incidencia, gravedad y severidad de las lesiones gástricas al compararlas con el grupo control de solución salina oral ($p > 0'05$). El porcentaje de antagonismo fué -43'5%, lo que nos indica un agravamiento de las lesiones gástricas inducidas por bicuculina en esta técnica.

Efecto de la administración i.p. de bicuculina sobre las úlceras gástricas experimentales inducidas por ligadura de píloro. (Tabla XVII).

La administración i.p. de 3 mg/kg de bicuculina, a animales de experimentación con ligadura de píloro, no produjo diferencias significativas ni en la incidencia de aparición de úlceras, ni en el I.L. ($p > 0'05$), produciendo en cambio un aumento significativo en la gravedad de dichas lesiones representadas por el I.U. ($4'6 \pm 0'3$), ($p < 0'05$), cuando se comparó con el control salino i.p. ($3'9 \pm 0,3$). El porcentaje de antagonismo fué de -25% lo que nos apoya los resultados anteriormente expuesto.

Efecto del GABA, baclofén y bicuculina sobre la secreción

gástrica en ratas con ligadura de píloro. (Tabla XVIII).

El volumen gástrico y el pH no fueron modificados de forma significativa por ninguno de los fármacos ensayados ($p < 0'05$), excepto para las dosis de 1000 mg/kg de GABA oral en la que apareció un aumento significativo del pH ($p > 0'05$) y para la dosis i.p. de 1 mg/kg de baclofén y 3 mg/kg de bicuculina, en las que se observó una reducción significativa del volumen gástrico total ($p > 0'05$), cuando se compararon con sus respectivos controles de solución salina.

Las Figuras 7 a 28, representan los diferentes índices ulcógenos y lesivos de los distintos fármacos empleados en las técnicas descritas anteriormente.

TABLAS Y FIGURAS DE LOS RESULTADOS

Tabla VI: Resultados obtenidos en los diferentes modelos experimentales de producción de úlceras gástricas. (Controles).

	PESO (g)	% .ULCERAS		I.U.ADAMI	I.LESIVO	
CONTROL ESTRES	230 ± 12'3	100		2'4 ± 0'2	8'3 ± 1'1	
CONTROL HISTAMINA	250 ± 4'4	100		2'6 ± 0'2	8'4 ± 0'9	
CONTROL INDOMETACINA	213 ± 8'7	100		3'1 ± 0'3	28'7 ± 7'7	
	PESO (g)	% .ULCERAS	% .U.GLANDULARES	% .U.RUMENALES	I.U.ADAMI	I.LESIVO
CONTROL SHAY oral	262 ± 6'4	100	6/7	3/7	3'4 ± 0'6	21'6 ± 7'5
CONTROL SHAY i.p.	208 ± 5	100	7/7	3/7	3'9 ± 0'3	20'3 ± 4'9

$\bar{X} \pm E.S.$ de n = 7 animales.

Los datos originales se encuentran en el apéndice (Tablas XIX, XX, XXI, XXII, XXIII).

Tabla VII : Efecto de la administración del GABA, sobre las úlceras gástricas inducidas por estrés en ratas.

DOSIS/VIA (mg/kg)	PESO (g)	% ULCERAS	I.U.ADAMI	I.LESIVO	% ANTAGONISMO
CONTROL	230 ± 12,3	100	2,4 ± 0,2	8,3 ± 1,1	-----
100 p.o.	207 ± 12,34	57,1	1,9 ± 0,5	5,0 ± 1,6	39,7
		***	***	*	
1000 p.o.	152 ± 6,1	14,3	0,7 ± 0,3	2,3 ± 1,8	72
		***	*		
100 i.p.	302 ± 17,6	28,6	1,4 ± 0,4	5,1 ± 3,8	38
		***	***	***	
1000 i.p.	150 ± 2,9	0	0,6 ± 0,2	0,6 ± 0,2	93

$\bar{X} \pm$ E.S. de n = 7 animales.

Los datos originales se encuentran en el apéndice (Tablas XIX, XXIV, XXV, XXVI, XXVII).

Tabla VIII: Efecto de la administración del GABA, sobre las úlceras gástricas inducidas por histamina en ratas.

DOSIS/VIA (mg/kg)	PESO (g)	% ULCERAS	I.U. ADAMI	I. LESIVO	% ANTAGONISMO
CONTROL	250 ± 4,4	100	2,6 ± 0,2	8,4 ± 0,9	-----
100 p.o.	193 ± 7,1	42,9 ^{**}	1,6 ± 0,4 [*]	4,6 ± 2,3	45,8
1000 p.o.	270 ± 6,2	14,3 ^{***}	0,9 ± 0,1 ^{***}	2,7 ± 1,9 ^{***}	67,8
100 i.p.	291 ± 12,9	71,4	1,9 ± 0,3 ^{**}	4,9 ± 1,2 ^{**}	42,3
1000 i.p.	261 ± 4,0	14,3 ^{***}	1,0 ± 0,2 ^{***}	2,7 ± 1,9 ^{***}	67,8

$\bar{X} \pm$ E.S. de n = 7 animales.

Los datos originales se encuentran en el apéndice (Tablas XX, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI).

Tabla IX :Efecto de la administración del GABA, sobre las úlceras gástricas inducidas por indometacina en ratas.

DOSIS/VIA (mg/kg)	PESO (g)	% ULCERAS	I.U.ADAMI	I.LESIVO	% ANTAGONISMO
CONTROL	213 ± 8,7	100	3,1 ± 0,3	28,7 ± 7,7	-----
100 p.o.	263 ± 9,2	100	3,1 ± 0,1	33,9 ± 4,2	17,9
1000 p.o.	270 ± 7,6	71,4	2,6 ± 0,5	15,6 ± 4,7	45,8
100 i.p.	130 ± 3,1	100	3,3 ± 0,3	24,9 ± 4,6	13
1000 i.p.	129 ± 2,6	85,7	2,9 ± 0,4	17,3 ± 5,5	40

$\bar{X} \pm$ E.S. de n = 7 animales.

Los datos originales se encuentran en el apéndice (Tablas XXI, XXXII, XXXIII, XXXIV, XXXV).

Tabla X : Efecto de la administración de baclofen sobre las úlceras gástricas inducidas por estrés en ratas.

DOSIS/VIA (mg/kg)	PESO (g)	% ULCERAS	I.U.ADAMI	I.LESIVO	% ANTAGONISMO
CONTROL	230 ± 12,3	100	2,4 ± 0,2	8,3 ± 1,2	-----
1 p.o.	139 ± 2,1	85,7	2,3 ± 0,3	7,6 ± 3,4	8,8
10 p.o.	163 ± 6,0	100	2,9 ± 0,3	10,7 ± 3,0	-29
1 i.p.	150 ± 10	57,1	1,9 ± 0,3	7,9 ± 4,7	5
10 i.p.	154 ± 4,3	71,4	1,6 ± 0,3	4,9 ± 1,2	41

$\bar{X} \pm E.S.$ de n = 7 animales.

Los datos originales se encuentran en el apéndice (Tablas XIX, XL, XLI, XLII, XLIII).

Tabla XI : Efecto de la administración de baclofen sobre las úlceras gástricas inducidas por histamina en ratas.

DOSIS/VIA (mg/kg)	PESO (g)	% ULCERAS	I.U.ADAMI	I.LESIVO	% ANTAGONISMO
CONTROL	250 ± 4,4	100	2,6 ± 0,2	8,4 ± 0,9	-----
1 p.o.	144 ± 8,1	71,4	2,1 ± 0,3	8,1 ± 3,1	3
10 p.o.	154 ± 3,7	14,3 ^{***}	0,9 ± 0,3 ^{***}	2,4 ± 1,8 ^{***}	71
1 i.p.	173 ± 11,7	14,3 ^{***}	0,7 ± 0,4 ^{***}	3,1 ± 2,8 [*]	63
10 i.p.	203 ± 9,4	57,1	1,4 ± 0,4 [*]	4,4 ± 1,9 [*]	47

$\bar{X} \pm$ E.S. de n = 7 animales.

Los datos originales se encuentran en el apéndice (Tablas XX, XLIV, XLV , XLVI, XLVII).

Tabla XII : Efecto de la administración de baclofén sobre las úlceras gástricas inducidas por indometacina en ratas.

DOSIS/VIA (mg/kg)	PESO (g)	% ULCERAS	I.U.ADAMI	I.LESIVO	% ANTAGONISMO
CONTROL	213 ± 8,7	100	3,1 ± 0,3	28,7 ± 7,7	-----
1 p.o.	211 ± 4,0	100	3,1 ± 0,3	28,1 ± 6,7	2
10 p.o.	123 ± 7,1	100	3,0 ± 0,3	13,9 ± 2,9 *	52
1 i.p.	227 ± 7,1	100	3,1 ± 0,1	34,5 ± 8,3	-20
10 i.p.	154 ± 7,9	85,7	2,3 ± 0,5	10,7 ± 3,9 *	63

$\bar{X} \pm$ E.S. de n = 7 animales.

Los datos originales se encuentran en el apéndice (Tablas XXI, XLVIII, XLIX, L, LI).

Tabla XIII : Efecto de la administración de bicuculina sobre las úlceras gástricas inducidas por estrés en ratas.

DOSIS/VIA (mg/kg)	PESO (g)	% ULCERAS	I.U.ADAMI	I.LESIVO	% ANTAGONISMO
CONTROL	230 ± 12,3	100	2,4 ± 0,2	8,3 ± 1,1	-----
3 p.o.	143 ± 4,2	71,4	2,3 ± 0,4	14,1 ± 5,7	-70
3 i.p.	138 ± 10	85,7	2,4 ± 0,3	11,1 ± 2,9	-34

$\bar{X} \pm$ E.S. de n = 7 animales.

Los datos originales se encuentran en el apéndice (Tablas XIX, LVI, LVII).

Tabla XIV : Efecto de la administración de bicuculina sobre las úlceras gástricas inducidas por histamina en ratas.

DOSIS/VIA (mg/kg)	PESO (g)	% ULCERAS	I.U.ADAMI	I.LESIVO	% ANTAGONISMO
CONTROL	250 ± 4,4	100	2,6 ± 0,2	8,4 ± 0,9	-----
		***	***	***	
3 p.o.	129 ± 5,1	0	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	90
		***	***	*	
3 i.p.	144 ± 5,7	28,6	1,3 ± 0,2	3,9 ± 1,9	54

$\bar{X} \pm$ E.S. de n = 7 animales.

Los datos originales se encuentran en el apéndice (Tablas XX, LVIII, LIX).

Tabla XV : Efecto de la administración de bicuculina sobre las úlceras gástricas inducidas por indometacina en ratas.

DOSIS/VIA (mg/kg)	PESO (g)	% ULCERAS	I.U.ADAMI	I.LESIVO	% ANTAGONISMO
CONTROL	213 ± 8,7	100	3,1 ± 0,3	28,7 ± 7,7	-----
3 p.o.	136 ± 3,0	100	3,0 ± 0	24,1 ± 6,4	16
3 i.p.	149 ± 6,7	100	3,0 ± 0,4	23,9 ± 7,1	17

$\bar{X} \pm$ E.S. de n = 7 animales.

Los datos originales se encuentran en el apéndice (Tablas XXI, LX, LXI).

Tabla XVI : Efecto de la administración oral del GABA, baclofén y bicuculina, sobre las úlceras gástricas inducidas por ligadura de píloro en ratas.

FARMACO/DOSIS	PESO (g)	% ULCERAS	% U.GLANDULARES	% U.RUMENALES	I.U.ADAMI	I.LESIVO	% ANTAGONISMO
CONTROL	262 ± 6'4	100	6/7	3/7	3'4 ± 0'6	21'6 ± 7'5	-----
GABA 100	284 ± 18'7	85'7	4/7	5/7	3 ± 0'7	15'7 ± 6'1	27'3
GABA 1000	158 ± 5'6	100	7/7	5/7	3'1 ± 0'3	10'3 ± 1'6	52'4
BACLOFEN 1	132 ± 8'9	100	7/7	5/7	3'4 ± 0'4	11'7 ± 2'5	45'8
BACLOFEN 10	141 ± 5'9	85'7	3/7	4/7	3 ± 0'6	8'4 ± 3'2	61
BICUCULINA 3	142 ± 4'2	100	7/7	7/7	3'7 ± 0'2	31 ± 7'2	-43'5

$\bar{X} \pm E.S.$ de n = 7 animales.

Los datos originales se encuentran en el apéndice (Tablas XXII, XXXVI, XXXVII, LII, LIII, LXII).



Tabla XVII : Efecto de la administración i.p. del GABA, baclofén y bicuculina, sobre las úlceras gástricas inducidas por ligadura de píloro en ratas.

FARMACO/DOSIS	PESO (g)	% ULCERAS	% U.GLANDULARES	% U.RUMENALES	I.U.ADAMI	I.LESIVO	% ANTAGONISMO
CONTROL	208 ± 5	100	7/7	3/7	3'9 ± 0'3	20'3 ± 4'9	-----
GABA 100	110	57'1	3/7 [*]	4/7	2'1 ± 0'5 ^{**}	9'7 ± 4'6	53
GABA 1000	291 ± 14'2	57'1	4/7	1/7	1'7 ± 0'4 ^{***}	4'9 ± 1'9 ^{***}	76
BACLOFEN 1	130 ± 6'4	57'1	4/7	4/7	2'4 ± 0'6 [*]	12 ± 5'9	41
BACLOFEN 10	134 ± 4'3	85'7	5/7	4/7	2'6 ± 0'5 [*]	7'1 ± 1'5 [*]	65
BICUCULINA 3	125 ± 3	100	7/7	6/7	4'6 ± 0'3 [*]	25'4 ± 2'3	-25

$\bar{X} \pm$ E.S. de n = 7 animales.

Los datos originales se encuentran en el apéndice (Tablas XXIII, XXXVIII, XXXIX, LIV, LV, LXIII).

Tabla XVIII: $\bar{X} \pm$ E.S. del pH y volumen gástrico, de las ratas sometidas a la técnica de ligadura de píloro.

	Volumen gástrico (c.c)	pH
Control Shay oral	8'7 \pm 1'2	1'8 \pm 0'1
GABA 100 p.o.	4'4 \pm 1'2	2'3 \pm 0'4
GABA 1000 p.o.	10'6 \pm 0'8	3 \pm 0'5
Baclofén 1 p.o.	6'9 \pm 1'9	3'3 \pm 1
Baclofén 10 p.o.	9'5 \pm 1'01	1'6 \pm 0'04
Bicuculina 3 p.o.	8'9 \pm 1'2	1'7 \pm 0'1
Control Shay i.p.	8'1 \pm 0'5	2'3 \pm 0'3
GABA 100 i.p.	5'2 \pm 1'3	3'9 \pm 1
GABA 1000 i.p.	7'7 \pm 0'5	1'9 \pm 0'2
Baclofén 1 i.p.	5'2 \pm 0'9	1'7 \pm 0'1
Baclofén 10 i.p.	7'6 \pm 0'5	1'7 \pm 0'05
Bicuculina 3 i.p.	5'7 \pm 0'8	2 \pm 0'2

Se representan valores medios de n = 7 animales.

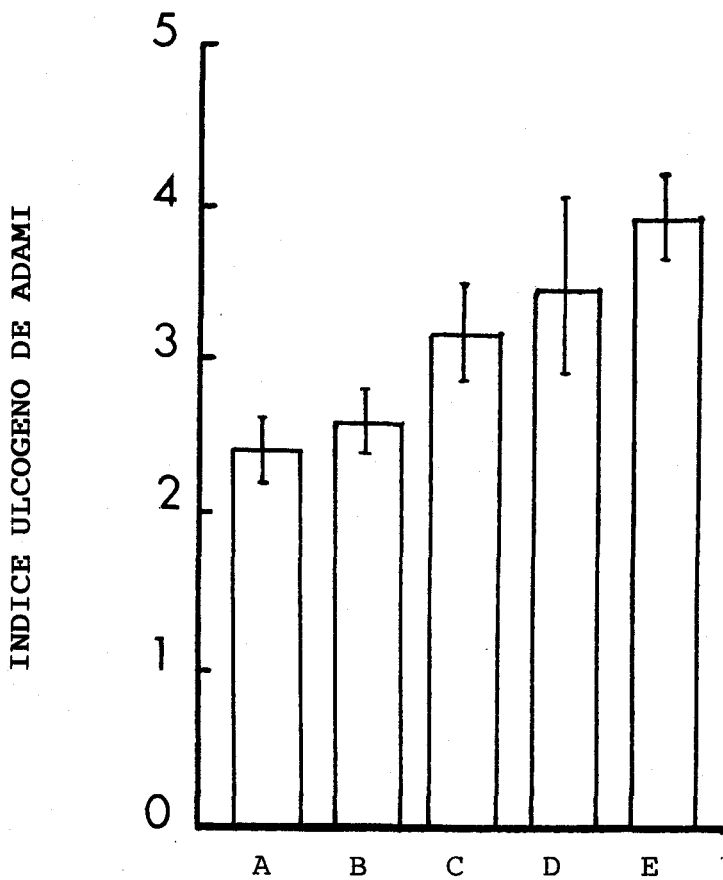


Figura 7: Índice ulcerogénico de Adami de los diferentes modelos experimentales de producción de úlceras gástricas, estrés (A), histamina (B), indometacina (C), ligadura de píloro salino oral (D) e intraperitoneal (E). Se representan valores medios de $n=7$ experimentos.

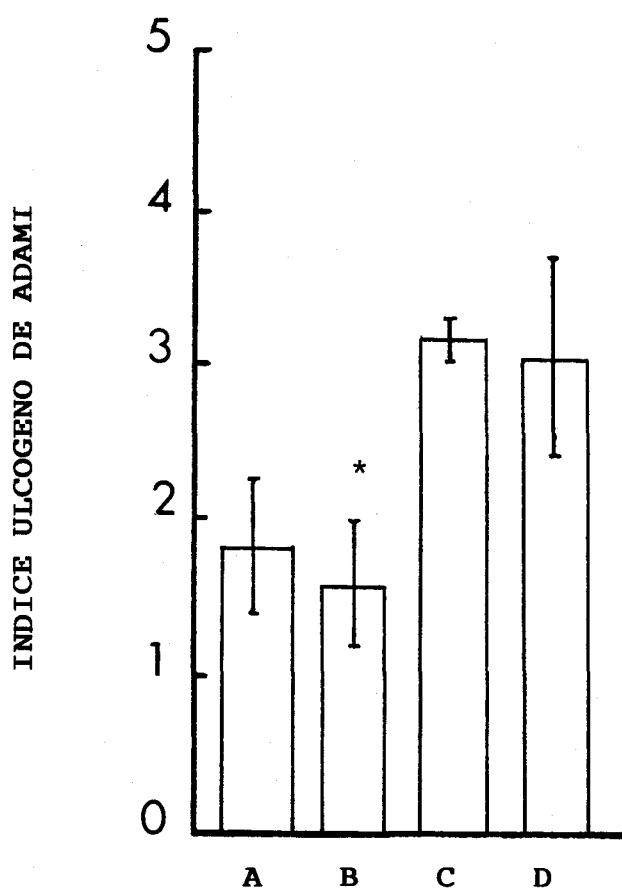


Figura 8: Efecto de la administración de GABA (100 mg/kg p.o.) sobre las úlceras gástricas inducidas por estrés (A), histamina (B), indometacina (C) y ligadura de píloro (D). Se representan valores medios de n=7 experimentos.

* $p < 0.05$ (comparado con sus respectivos controles).

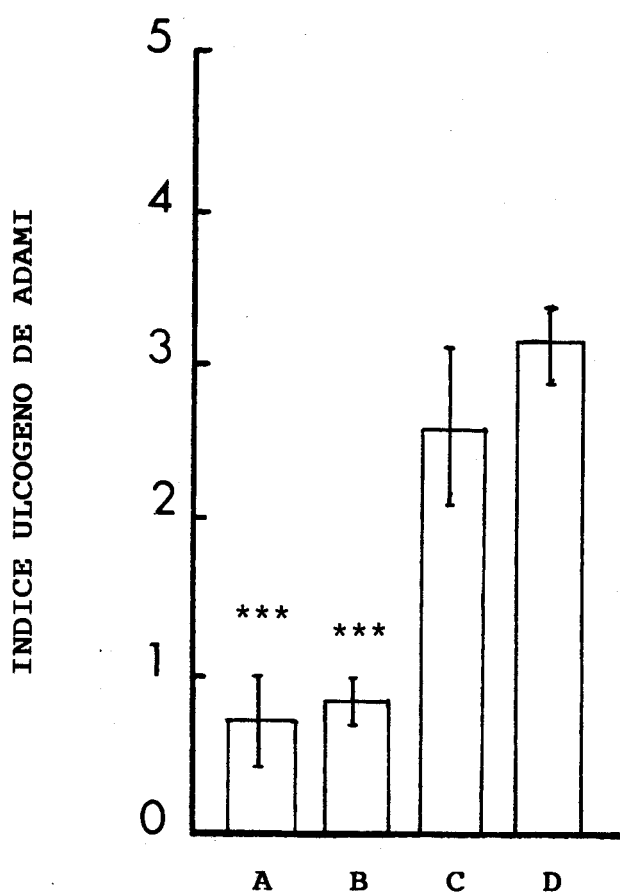


Figura 9: Efecto de la administración de GABA (1000 mg/kg p.o.) sobre las úlceras gástricas inducidas por estrés (A), histamina (B), indometacina (C) y ligadura de píloro (D). Se representan valores medios de n=7 experimentos.

*** $p < 0.005$ (comparado con sus respectivos controles).

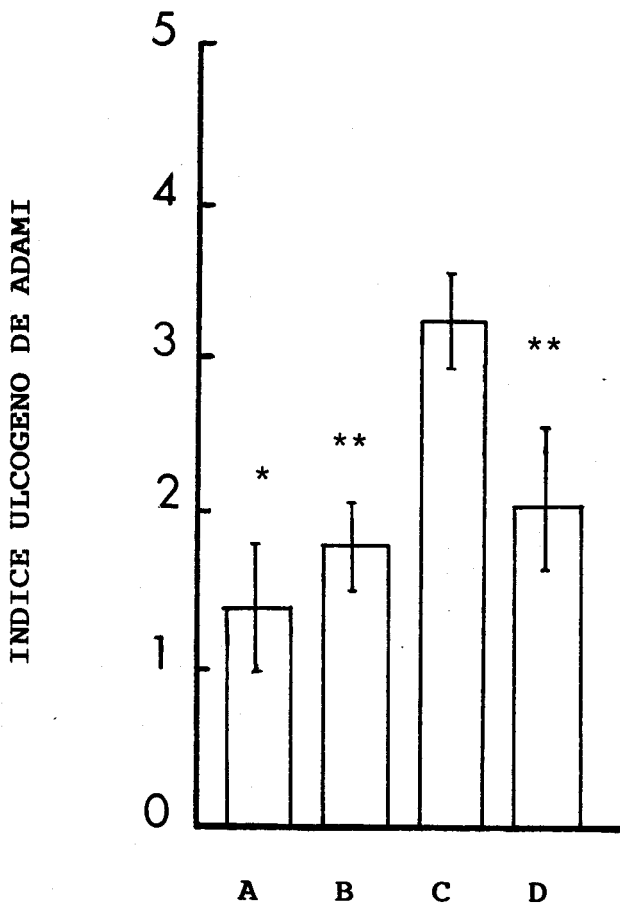


Figura 10: Efecto de la administración de GABA (100 mg/kg i.p.) sobre las úlceras gástricas inducidas por estrés (A), histamina (B), indometacina (C) y ligadura de píloro (D). Se representan valores medios de n=7 experimentos.

* $p < 0.05$ (comparado con sus respectivos controles). ** $p < 0.01$.

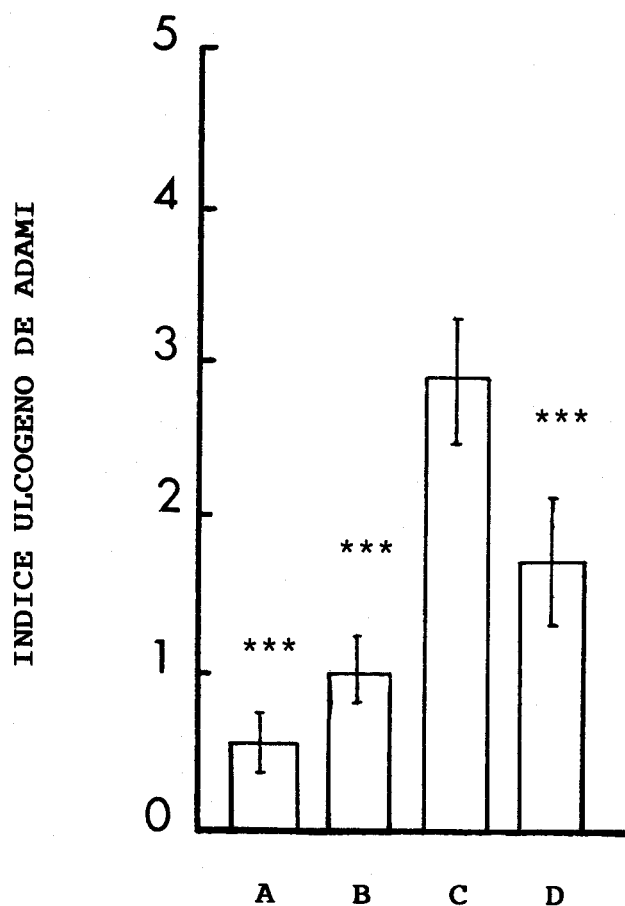


Figura 11: Efecto de la administración de GABA (1000 mg/kg i.p.) sobre las úlceras gástricas inducidas por estrés (A), histamina (B), indometacina (C) y ligadura de píloro (D). Se representan valores medios de n=7 experimentos.

*** $p < 0.005$ (comparado con sus respectivos controles).

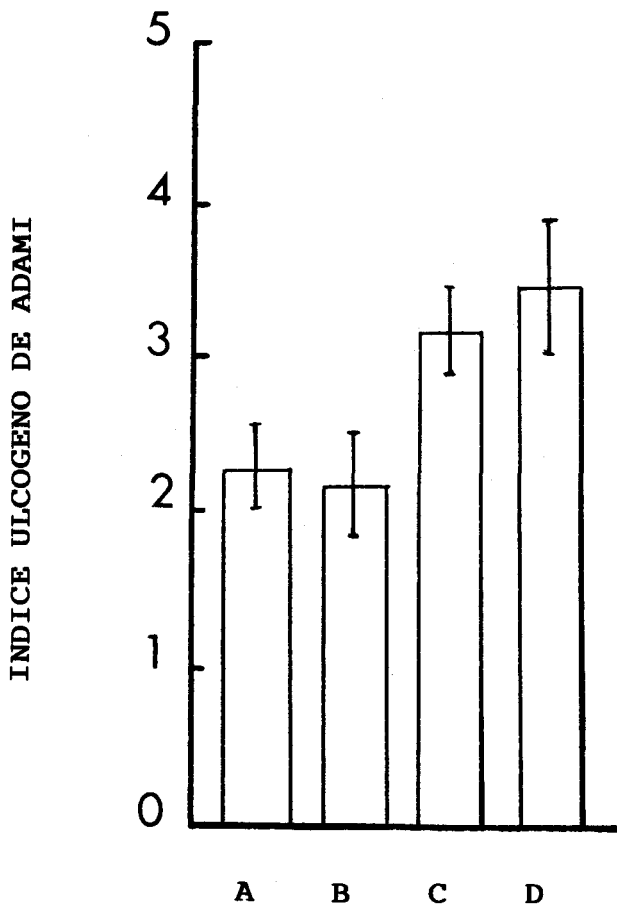


Figura 12: Efecto de la administración de baclofén (1 mg/kg p.o.) sobre las úlceras gástricas inducidas por estrés (A), histamina (B), indometacina (C) y ligadura de píloro (D). Se representan valores medios de n=7 experimentos.

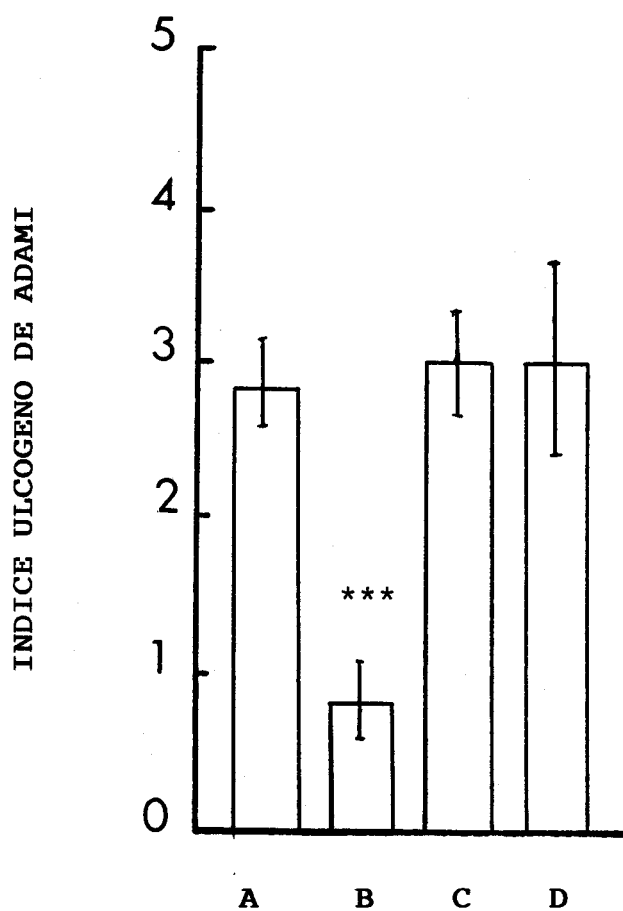


Figura 13: Efecto de la administración de baclofén (10 mg/kg p.o.) sobre las úlceras gástricas inducidas por estrés (A), histamina (B), indometacina (C) y ligadura de píloro (D). Se representan valores medios de n=7 experimentos.

*** $p < 0.005$ (comparado con sus respectivos controles).

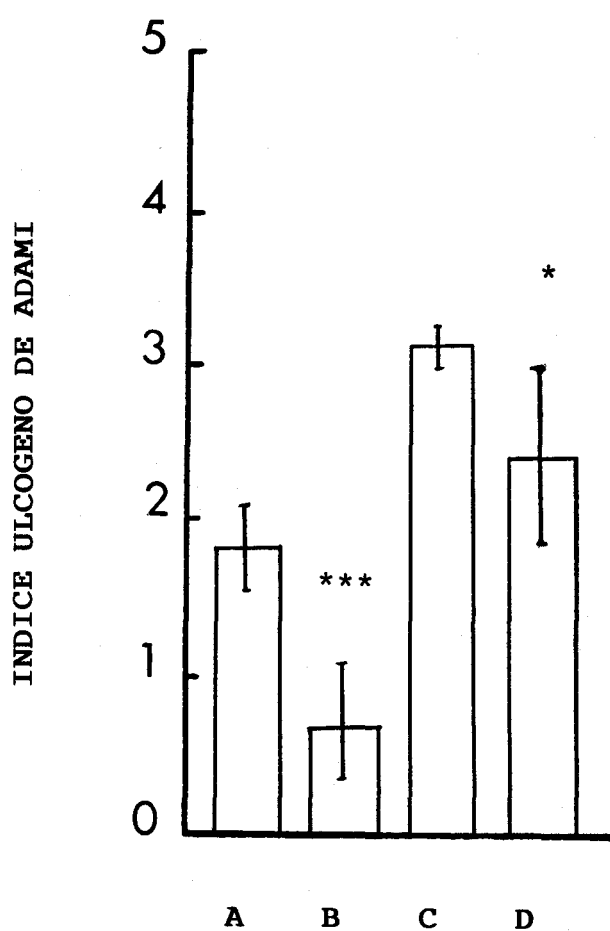


Figura 14: Efecto de la administración de baclofén (1 mg/kg i.p.) sobre las úlceras gástricas inducidas por estrés (A), histamina (B), indometacina (C) y ligadura de píloro (D). Se representan valores medios de $n=7$ experimentos.

* $p < 0.05$ (comparado con sus respectivos controles).

*** $p < 0.005$.

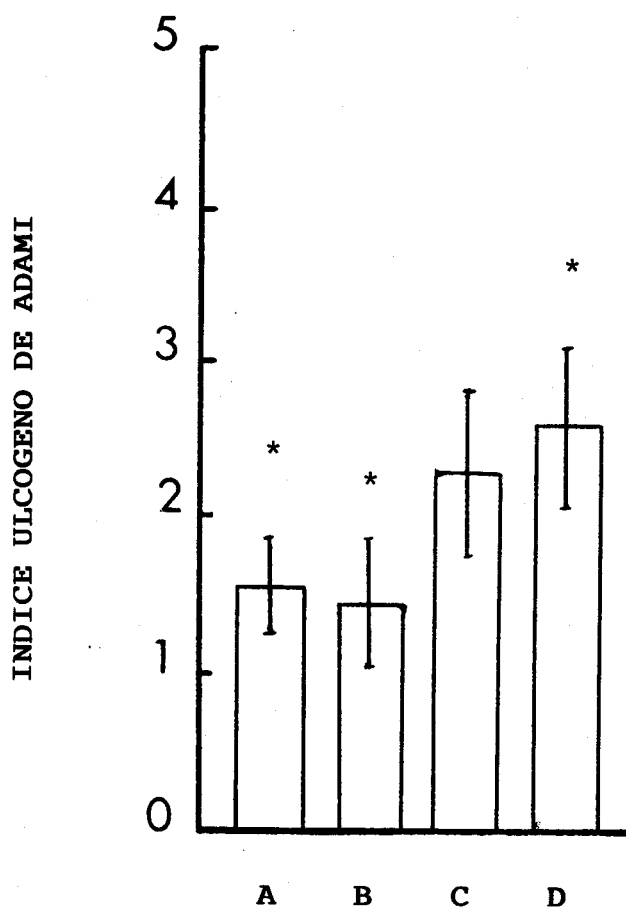


Figura 15: Efecto de la administración de baclofén (10 mg/kg i.p.) sobre las úlceras gástricas inducidas por estrés (A), histamina (B), indometacina (C) y ligadura de píloro (D). Se representan valores medios de n=7 experimentos.

* $p < 0.05$ (comparado con sus respectivos controles).

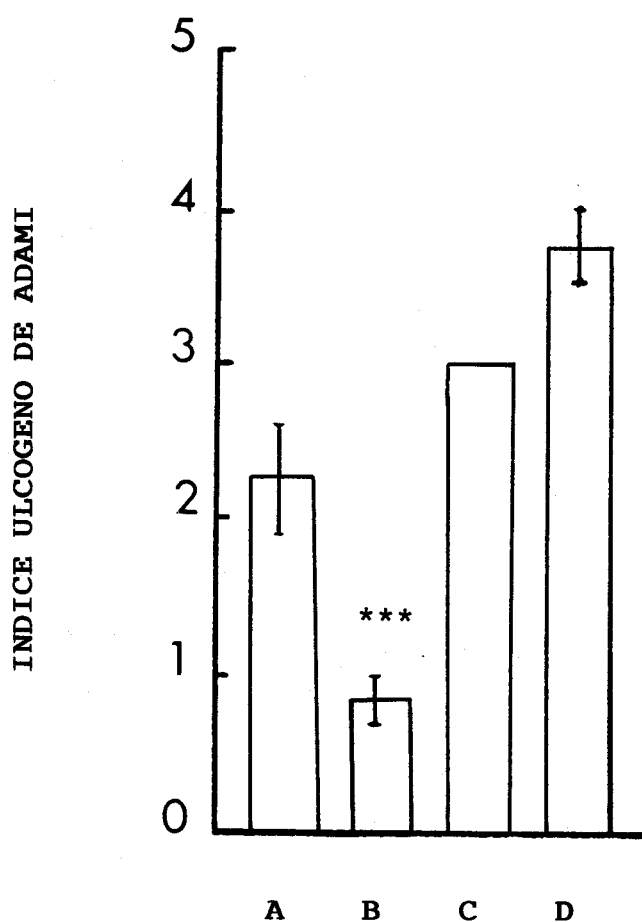


Figura 16: Efecto de la administración de bicuculina (3 mg/kg p.o.) sobre las úlceras gástricas inducidas por estrés (A), histamina (B), indometacina (C) y ligadura de píloro (D). Se representan valores medios de n=7 experimentos.

*** $p < 0.005$ (comparado con sus respectivos controles).

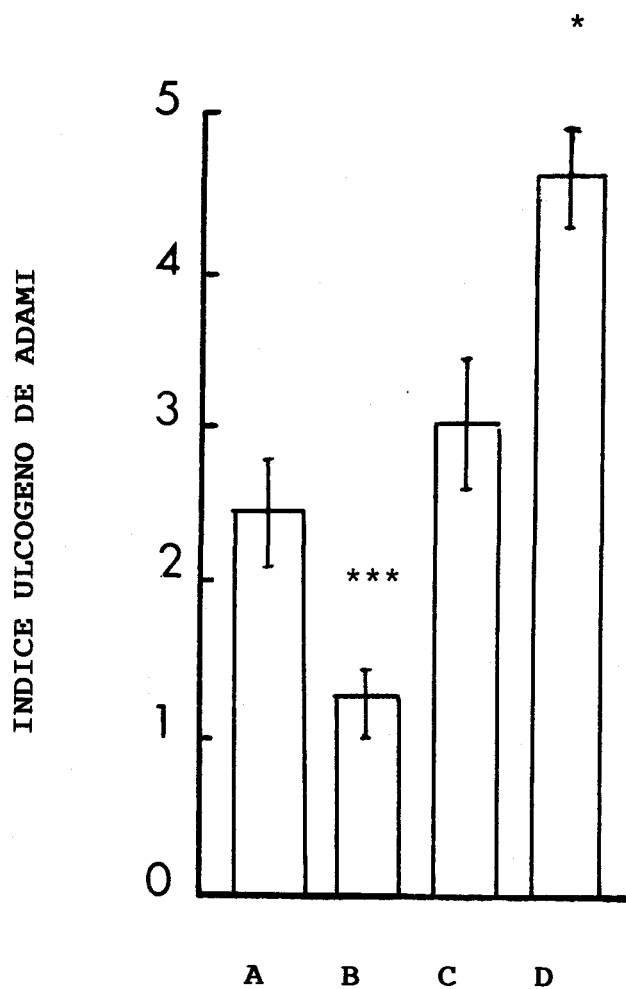


Figura 17: Efecto de la administración de bicuculina (3 mg/kg i.p.) sobre las úlceras gástricas inducidas por estrés (A), histamina (B), indometacina (C) y ligadura de píloro (D). Se representan valores medios de n=7 experimentos.

* $p < 0.05$ (comparado con sus respectivos controles).

*** $p < 0.005$.

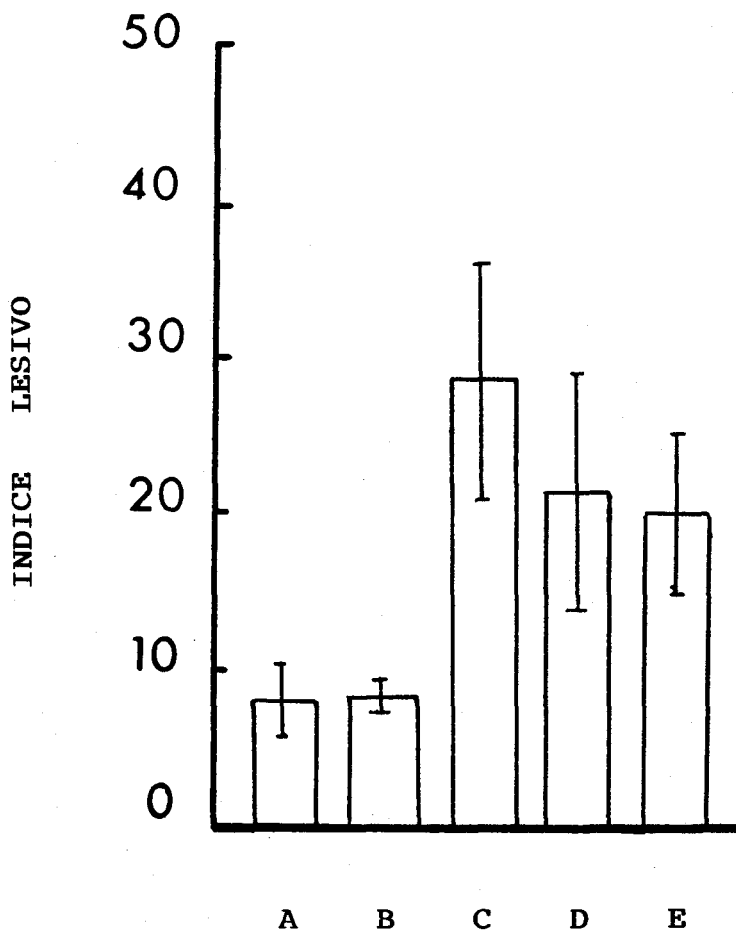


Figura 18: Indice lesivo de los diferentes modelos experimentales de producción de úlceras gástricas, estrés (A), histamina (B), indometacina (C), ligadura de píloro salino oral (D) e intraperitoneal (E). Se representan valores medios de $n=7$ experimentos.

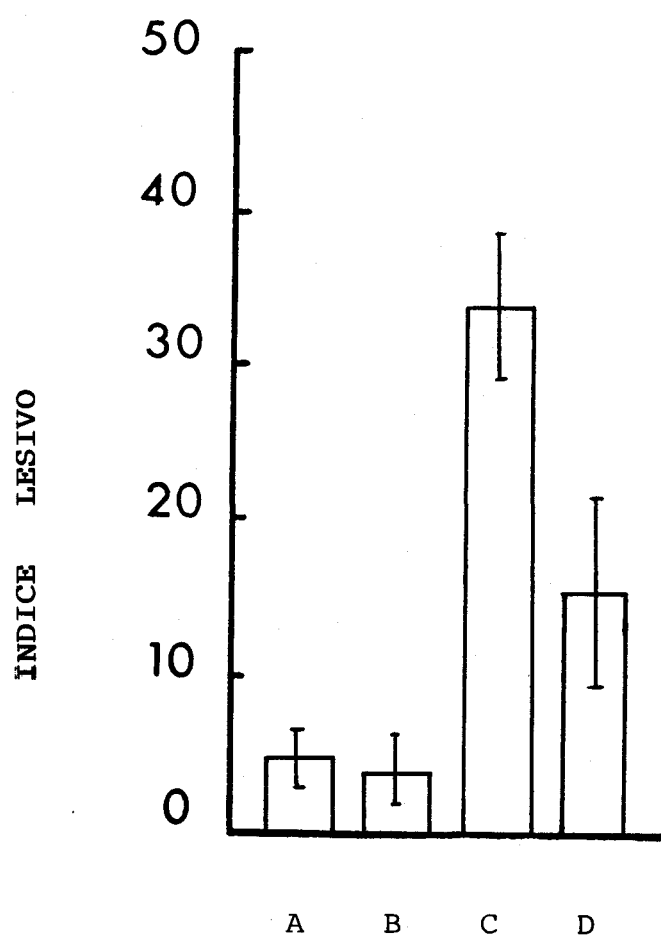


Figura 19: Efecto de la administración de GABA (100 mg/kg p.o.) sobre las úlceras gástricas inducidas por estrés (A), histamina (B), indometacina (C) y ligadura de píloro (D). Se representan valores medios de n=7 experimentos.

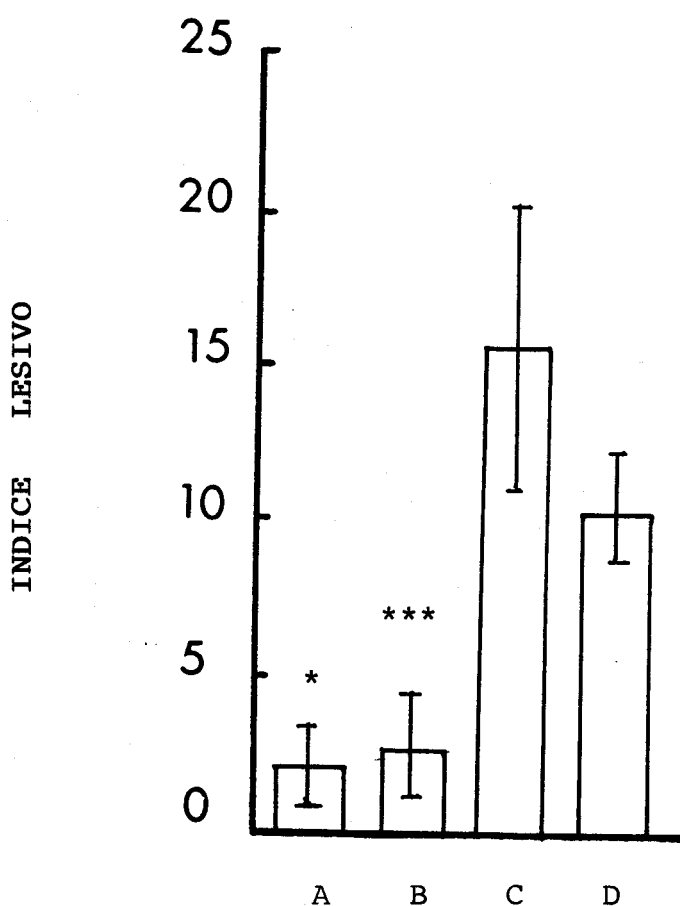


Figura 20: Efecto de la administración de GABA (1000 mg/kg p.o.) sobre las úlceras gástricas inducidas por estrés (A), histamina (B), indometacina (C) y ligadura de píloro (D). Se representan valores medios de n=7 experimentos.

* $p < 0.05$ (comparado con sus respectivos controles).

*** $p < 0.005$.

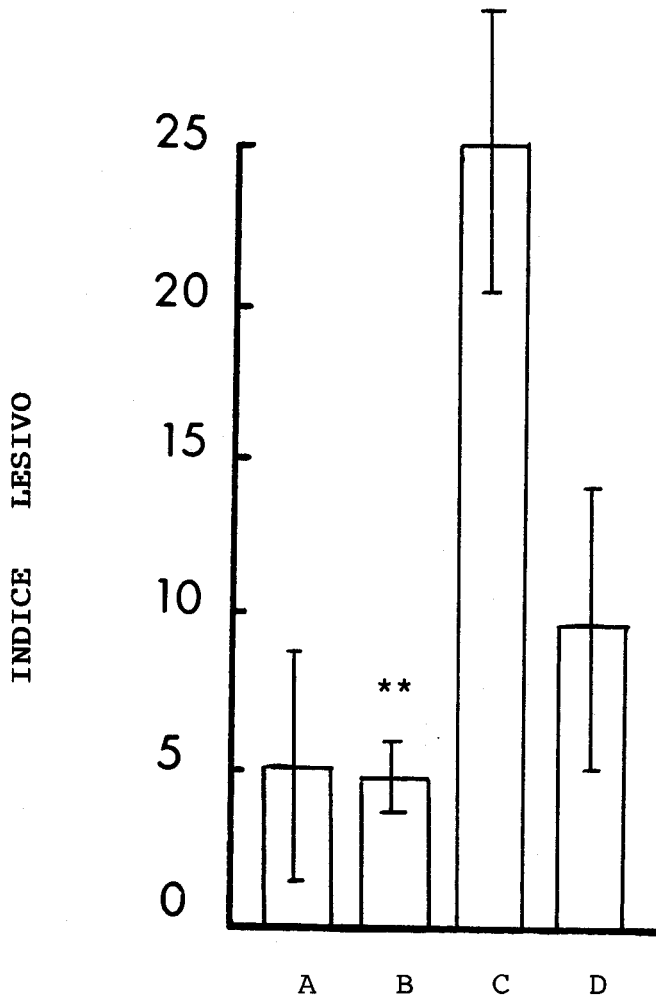


Figura 21: Efecto de la administración de GABA (100 mg/kg i.p.) sobre las úlceras gástricas inducidas por estrés (A), histamina (B), indometacina (C) y ligadura de píloro (D). Se representan valores medios de n=7 experimentos.

** $p < 0.01$ (comparado con sus respectivos controles).

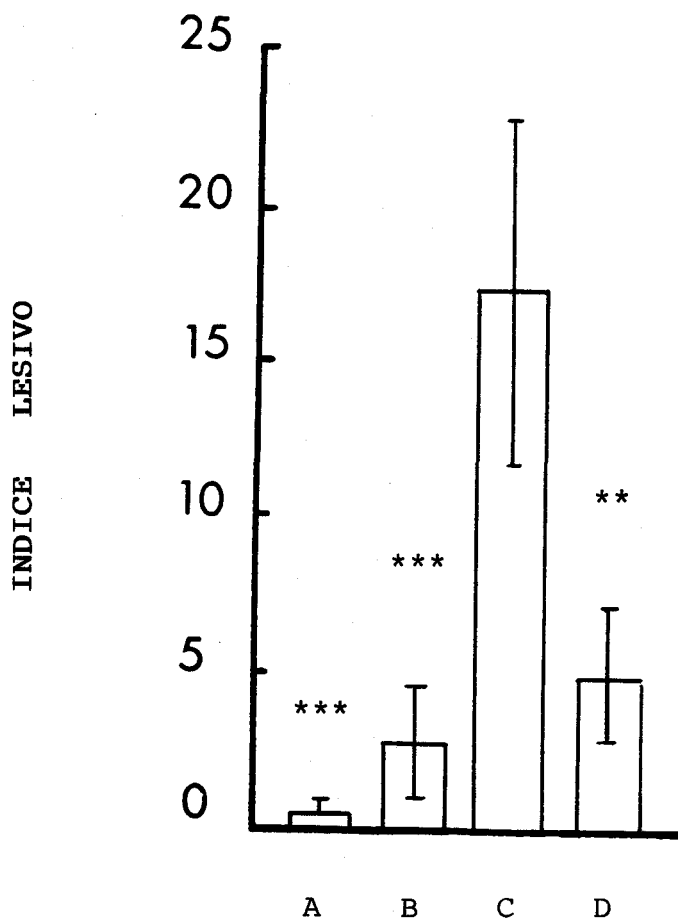


Figura 22: Efecto de la administración de GABA (1000 mg/kg i.p.) sobre las úlceras gástricas inducidas por estrés (A), histamina (B), indometacina (C) y ligadura de píloro (D). Se representan valores medios de n=7 experimentos.

** $p < 0.01$ (comparado con sus respectivos controles).

*** $p < 0.005$.

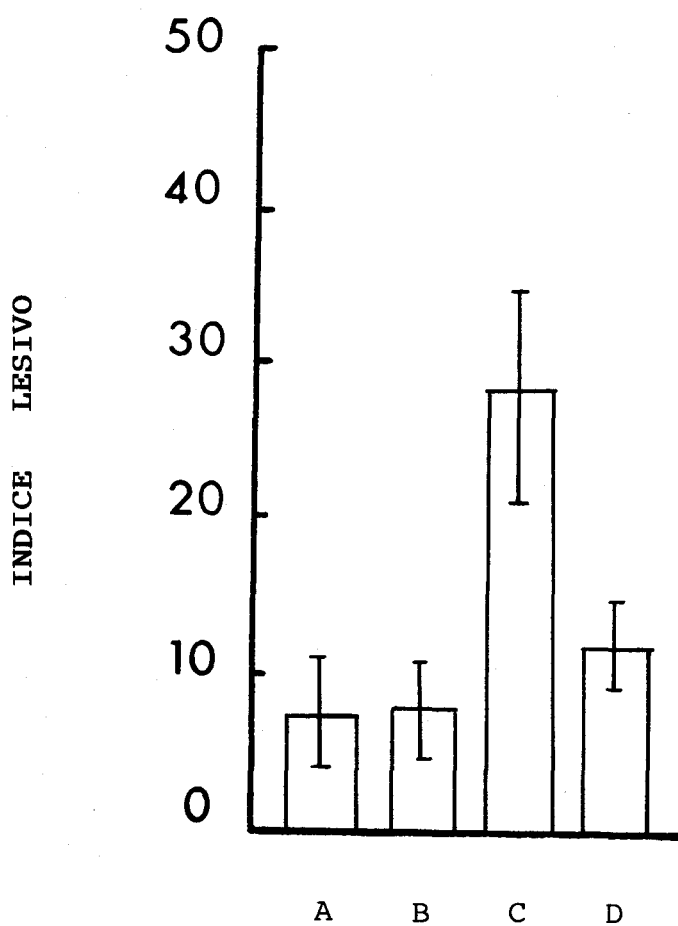


Figura 23: Efecto de la administración de baclofén (1 mg/kg p.o.) sobre las úlceras gástricas inducidas por estrés (A), histamina (B), indometacina (C) y ligadura de píloro (D). Se representan valores medios de n=7 experimentos.

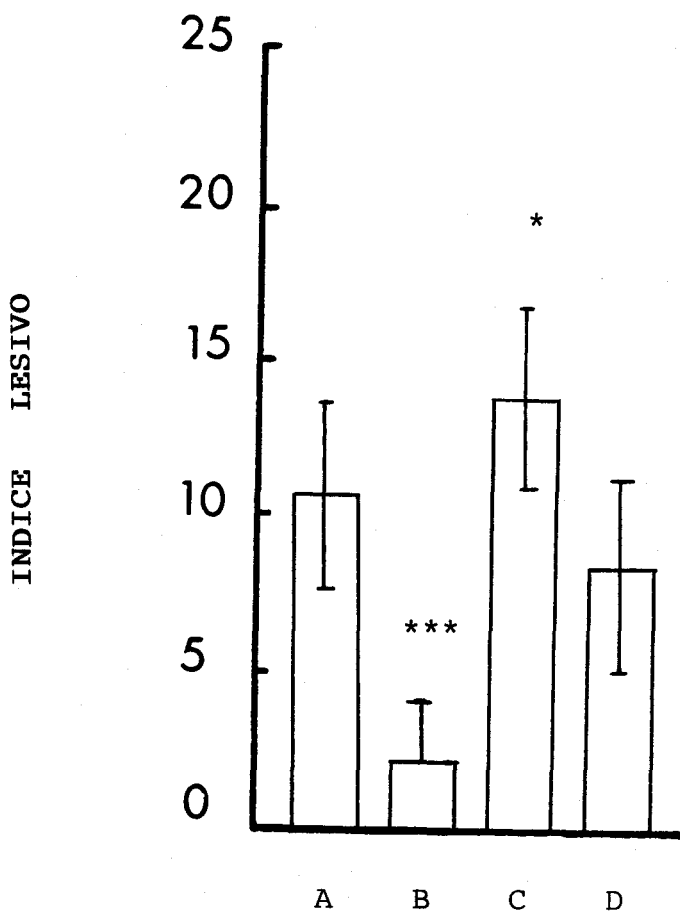


Figura 24: Efecto de la administración de baclofén (10 mg/kg p.o.) sobre las úlceras gástricas inducidas por estrés (A), histamina (B), indometacina (C) y ligadura de píloro (D). Se representan valores medios de n=7 experimentos.

* $p < 0.05$ (comparado con sus respectivos controles).

*** $p < 0.005$.

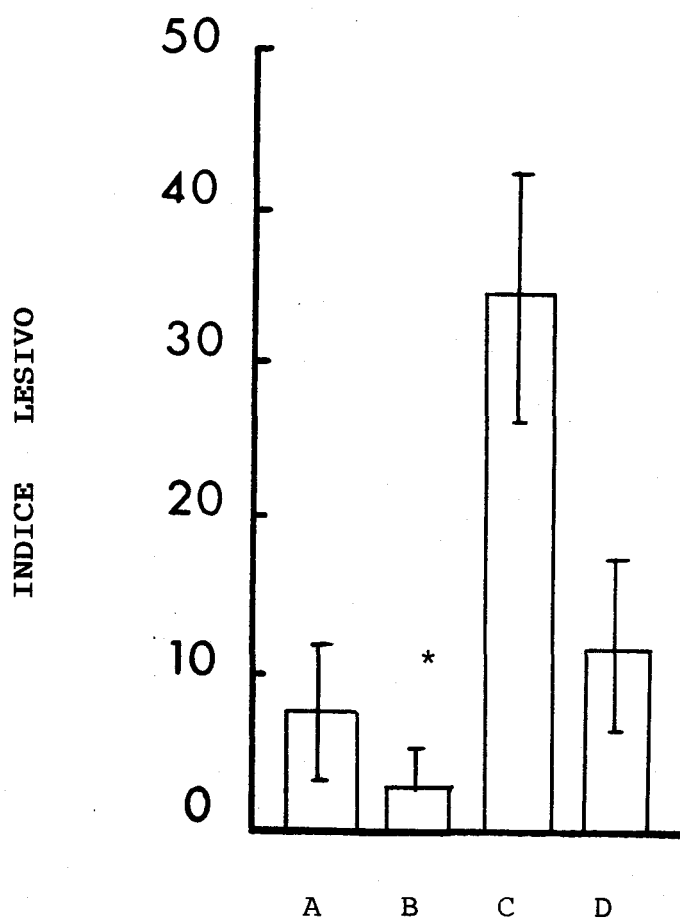


Figura 25: Efecto de la administración de baclofén (1 mg/kg i.p.) sobre las úlceras gástricas inducidas por estrés (A), histamina (B), indometacina (C) y ligadura de píloro (D). Se representan valores medios de n=7 experimentos.

* $p < 0.05$ (comparado con sus respectivos controles).

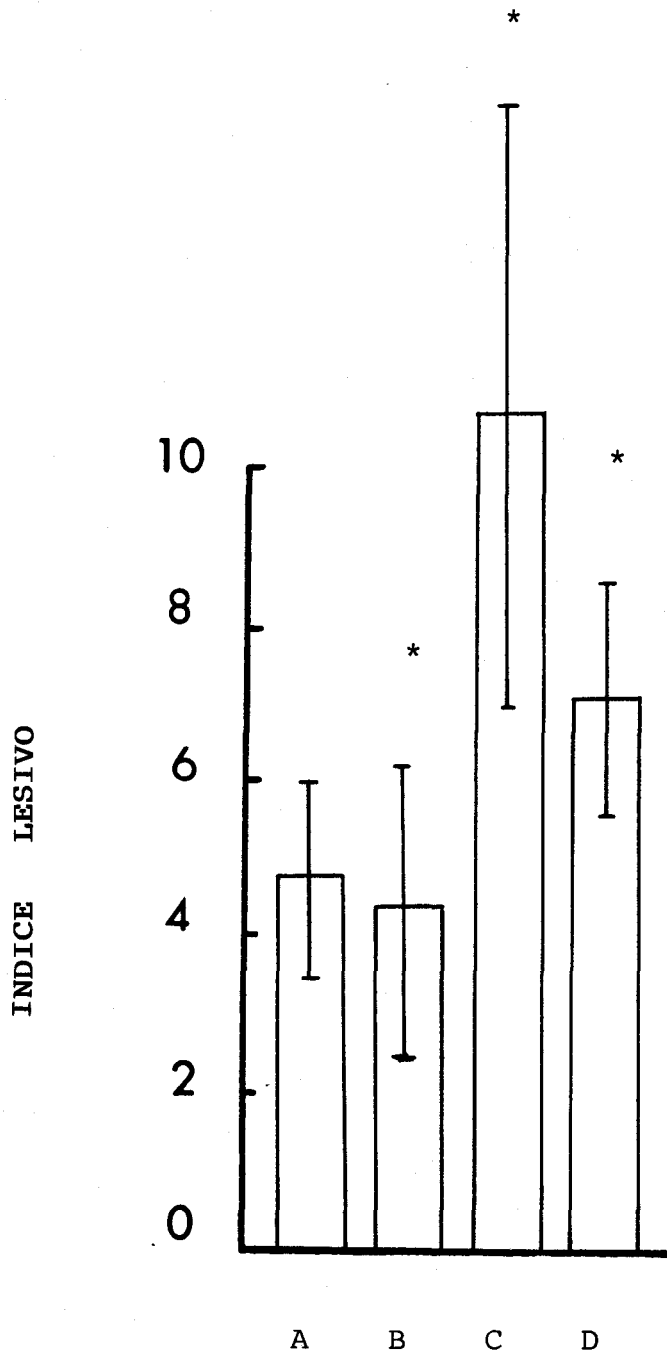


Figura 26: Efecto de la administración de baclofén (10 mg/kg i.p.) sobre las úlceras gástricas inducidas por estrés (A), histamina (B), indometacina (C) y ligadura de píloro (D). Se representan valores medios de $n=7$ experimentos.

* $p < 0.05$ (comparado con sus respectivos controles).

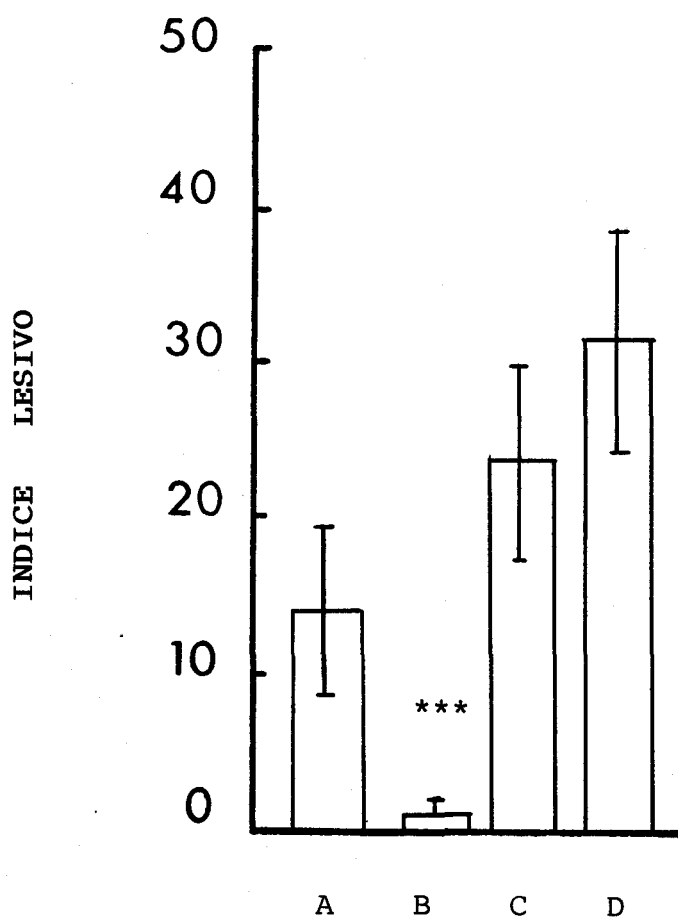


Figura 27: Efecto de la administración de bicuculina (3 mg/kg p.o.) sobre las úlceras gástricas inducidas por estrés (A), histamina (B), indometacina (C) y ligadura de píloro (D). Se representan valores medios de n=7 experimentos.

*** $p < 0'005$ (comparado con sus respectivos controles).

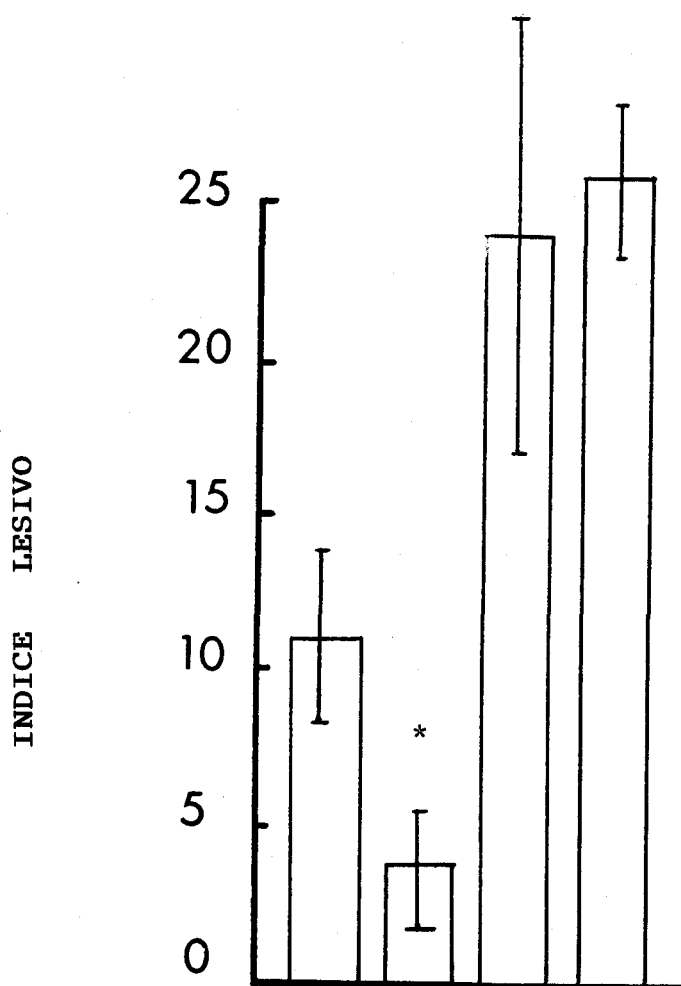


Figura 28: Efecto de la administración de bicuculina (3 mg/kg i.p.) sobre las úlceras gástricas inducidas por estrés (A), histamina (B), indometacina (C) y ligadura de píloro (D). Se representan valores medios de n=7 experimentos.

* $p < 0.05$ (comparado con sus respectivos controles).



Figura 29: Aspecto macroscópico de un estómago de rata Wistar sometido a ayuno de 48 h. Se observa la diferenciación de la porción glandular y rumenal.



Figura 30 y 31: Aspectos macroscópicos de estómagos de ratas Wistar previo ayuno de 48 h, sometidos a la técnica de producción de úlceras gástricas experimentales por indometacina. Se observan diferentes grados de lesiones gástricas tanto en la porción glandular como en la rumenal.

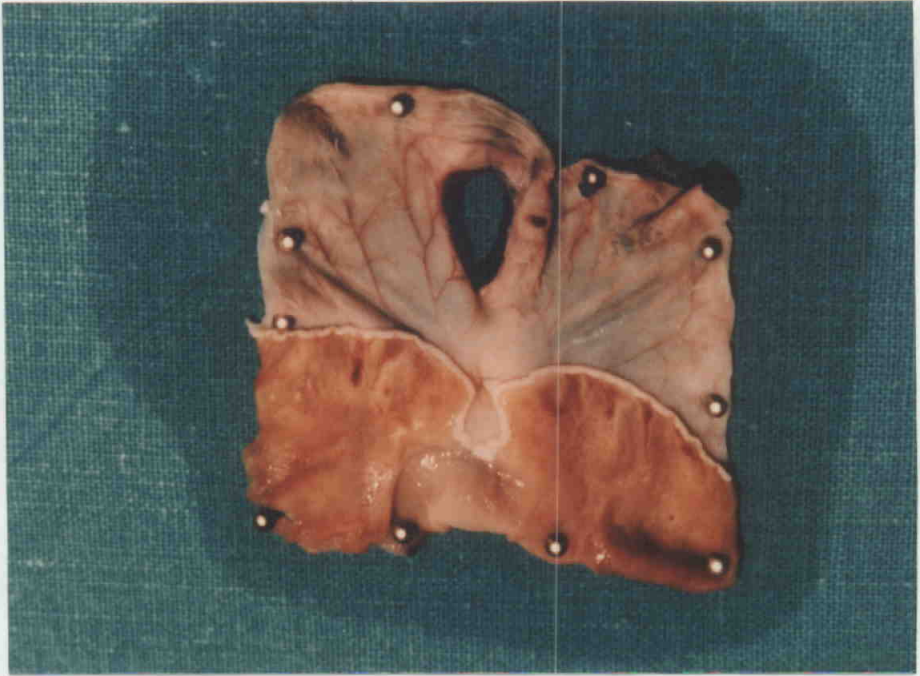


Figura 32 y 33: Aspectos macroscópicos de estómagos de ratas Wistar previo ayuno de 48 h, sometidos a la técnica de producción de úlceras gástricas experimentales por ligadura de píloro. Se observan erosiones, úlceras y perforaciones e incluso extensa necrosis de la porción no glandular.

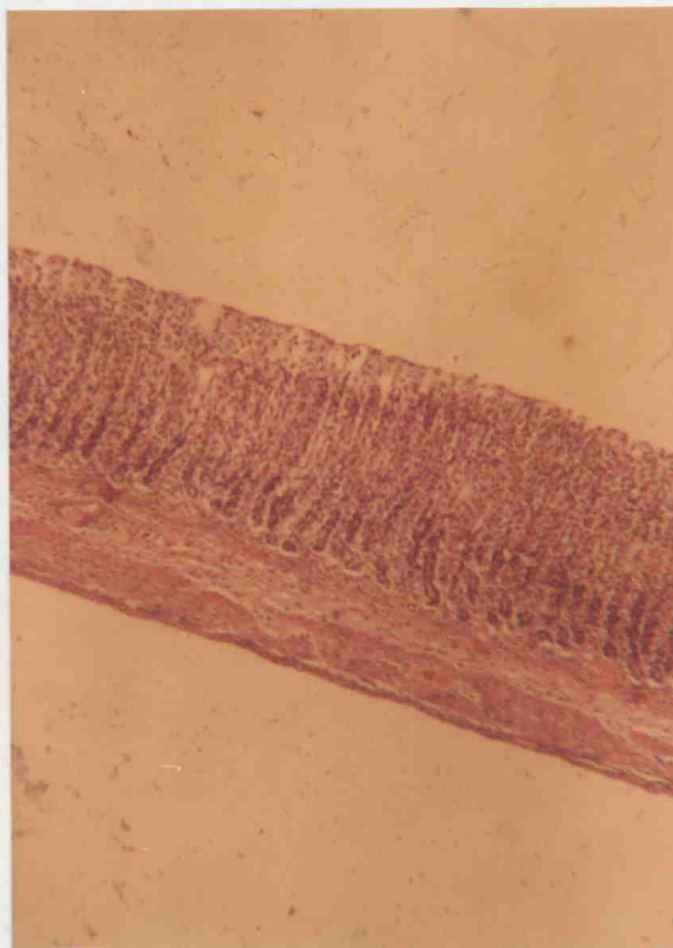


Figura 34: Aspecto microscópico de un estómago de rata Wistar previo ayuno de 48 h. Se observa un epitelio de revestimiento sin presentar alteraciones, aunque existe un ligero edema y congestión vascular en el corion, posiblemente debido al ayuno previo que fué sometido al animal.

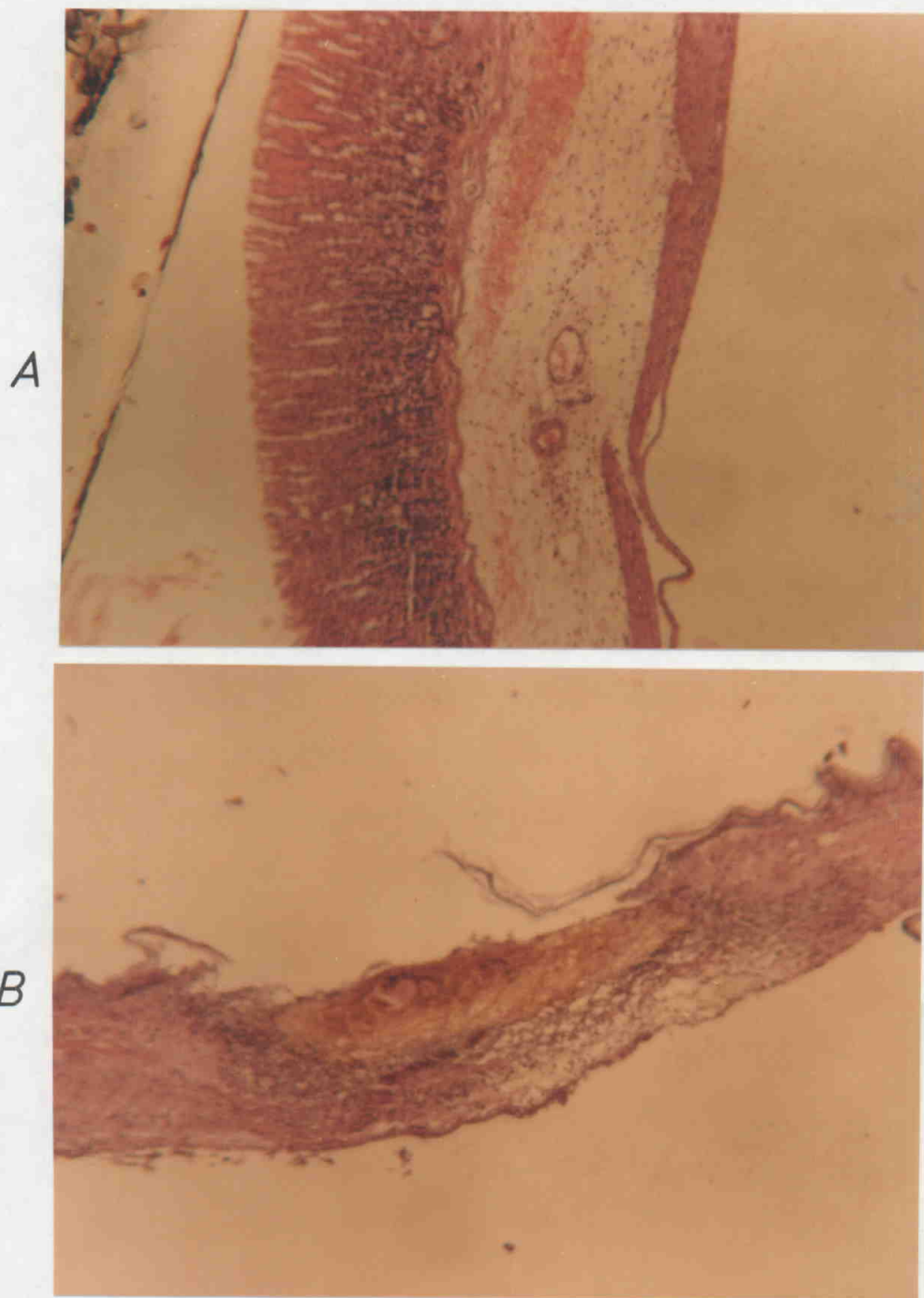


Figura 35 y 36: Aspectos microscópicos de estómagos de ratas Wistar previo ayuno de 48 h sometidos a las técnicas de indometacina y ligadura de píloro. Se observa edema que afecta a todo el corion y se extiende a la submucosa. Se observa también un infiltrado inflamatorio agudo, constituido fundamentalmente por PMN (A). Se aprecia úlcera gástrica que afecta a mucosa, submucosa y muscular. En torno al tejido necrótico se advierte un infiltrado inflamatorio agudo (B).

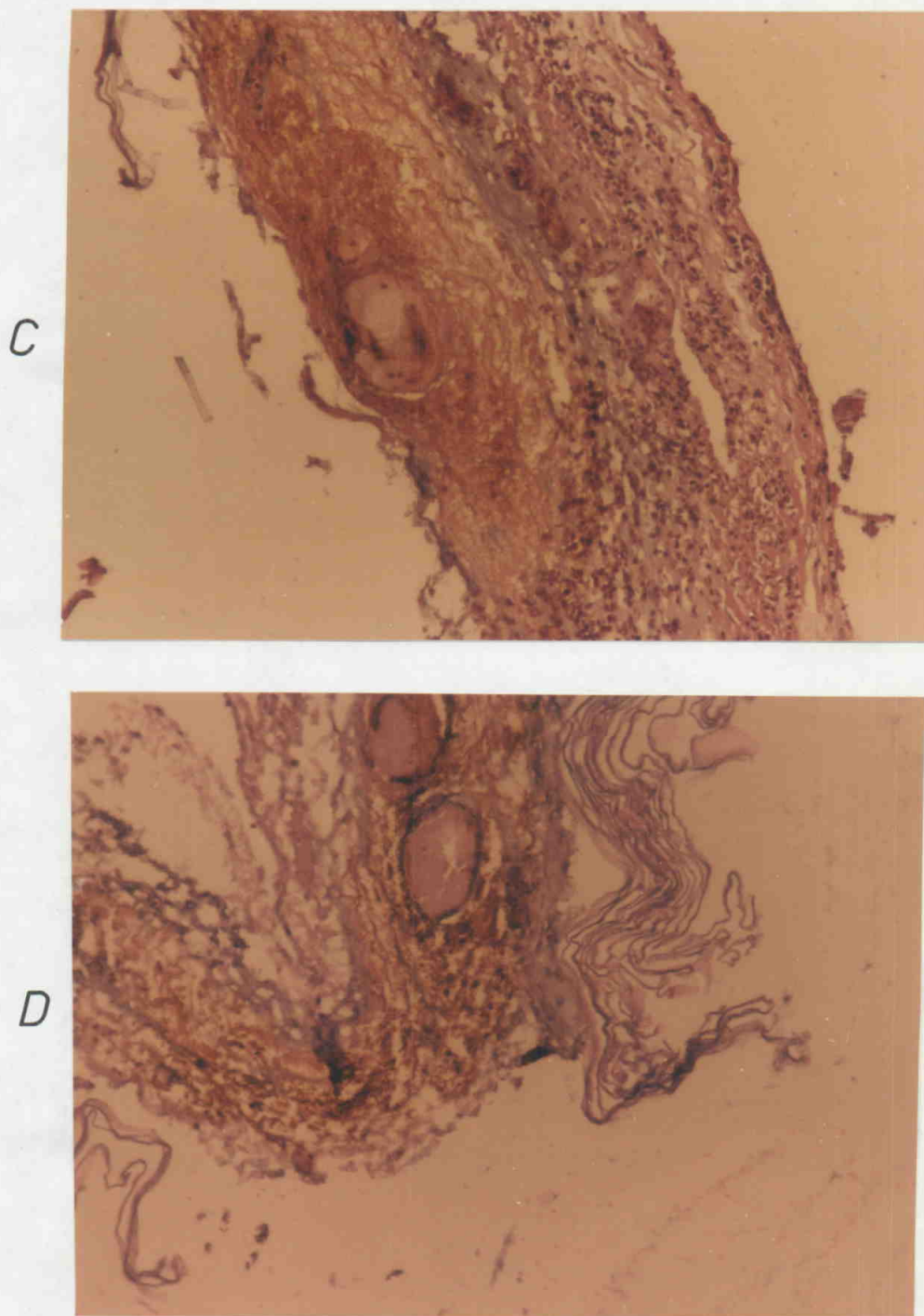


Figura 37 y 38: Aspectos microscópicos de estómagos de ratas Wistar previo ayuno de 48 h sometidos a las técnicas de indometacina y ligadura de píloro. Se observa úlcera gástrica que afecta a mucosa, submucosa y muscular (C), llegando incluso a perforarse (D). En torno al tejido necrótico se advierte un infiltrado inflamatorio agudo.

VI. DISCUSSION

Los resultados obtenidos en el presente trabajo confirman y corroboran observaciones previas obtenidas por nuestro grupo de trabajo, en las que se observó que el pretratamiento con GABA administrado sistémicamente protegió de las úlceras gástricas inducidas por estrés en cobayas de ambos sexos, cuantitativamente expresado tanto por una reducción en la incidencia y número de úlceras, como en el grado de severidad de las mismas¹¹³.

En vista de los hallazgos anteriormente mencionados hemos estudiado los efectos del GABA en distintos modelos experimentales de producción de úlceras gástricas en otra especie animal (rata macho), y asimismo los efectos de un antagonista específico de los receptores GABA_A como la bicuculina y un agonista de los receptores GABA_B como el baclofén, sobre úlceras gástricas inducidas por estrés, ligadura de píloro, histamina e indometacina, en orden a explorar el mecanismo de acción del efecto protector del GABA sobre las úlceras gástricas¹⁴¹.

El mecanismo del efecto antiulceroso del GABA sobre la mucosa gástrica no es conocido. El presente trabajo demuestra que tanto la administración i.p. como la oral de GABA, produjo una protección dosis-dependiente de las úlceras gástricas inducidas por estrés, ligadura de píloro e histamina.

Los efectos de GABA a las dosis dadas intraperitonealmente en los modelos estudiados, fueron más potentes que los observados con la misma dosis administrada oralmente. Ya que los mismos efectos no

fueron obtenidos con baclofén, excepto para las úlceras gástricas inducidas por histamina, podemos sospechar que los efectos obtenidos no fueron mediados a través de receptores GABA_B.

El efecto protector de altas dosis de GABA oral e i.p. tanto sobre la incidencia, como número y severidad de las úlceras gástricas inducidas por estrés y ligadura de píloro es significativamente antagonizado por el tratamiento con bicuculina¹¹⁵. Esto nos indica que la acción del GABA podría estar mediada por la actividad estimulante de éste sobre receptores GABA_A y apoya la hipótesis de que los mecanismos gabaérgicos se encuentran implicados en la protección de las úlceras gástricas inducidas por estrés.

Con respecto si la actividad antiulcerosa del GABA es ejercida central o periféricamente, esto permanece por determinar, aunque el hecho de que el GABA atraviese la barrera hematoencefálica con dificultad, sugiere automáticamente que dicho efecto pueda ser atribuido a un mecanismo periférico de acción¹⁴². Sin embargo no podemos descartar que, al menos parcialmente, el efecto protector del GABA pueda ser debido a una estimulación de receptores GABA_A centrales, ya que se ha demostrado que altas dosis de GABA administradas i.p. pueden atravesar la barrera hematoencefálica intacta, produciéndose un aumento tanto de los niveles intracerebrales de GABA, como cambios en la conducta y acción anticonvulsivante^{143,144}.

La localización del GABA no es solamente en el Sistema Nervioso Central, sino que también ha sido localizado en tejidos periféricos como estómago, intestino, páncreas, riñón, ovarios, vaso sanguíneo, plaqueta y médula adrenal¹²⁰.

Así pues, el GABA podría actuar como ciertos péptidos, es decir, como una hormona local y como un neurotransmisor en el SNC.

Trabajos recientes han demostrado que el GABA se encuentra implicado en el control de la función gástrica, ya que microinyecciones de bicuculina en el núcleo ambíguo producen un marcado aumento de la motilidad gástrica a través de mecanismos vagales, efecto que fue antagonizado por muscimol, un agonista de los receptores GABA¹¹⁹.

Evidencias adicionales demuestran la implicación del GABA en la función gastrointestinal, ya que éste es capaz de modificar la liberación de gastrina y somatostatina en la mucosa antral aislada de ratas¹²⁹.

Sin embargo la significación fisiológica de estos hallazgos es desconocida con respecto a la formación de úlceras, ya que la etiología de las úlceras gástricas inducidas por estrés es multifactorial.

Junto a la secreción de ácido gástrico, se encuentran otros factores importantes que incluyen la activación periférica vagal y simpática, isquemia de la mucosa gástrica, disminución del ATP de la mucosa, disminución del recambio epitelial y rotura de la barrera

mucosa gástrica^{145,146,147,148,43,149,150}. Además es conocido que los mecanismos gabaérgicos juegan un papel modulador importante en el estrés¹⁵¹.

El efecto protector del GABA frente a las úlceras gástricas inducidas por el estrés, demostrado en el presente trabajo, no puede ser debido a una secreción excesiva de ClH, ya que no hubo un aumento significativo en el pH, ni una disminución en el volumen total de ácidos. Sin embargo existen evidencias de que la administración i.c.v. de GABA inhibe la secreción gástrica y aumenta el pH en ratas con el píloro ligado¹³⁹. Así pues, mientras que los resultados presentados aquí no excluyen la posibilidad de que el GABA endógeno pueda jugar un papel fisiológico en la regulación de la secreción ácida gástrica, ellos implican que en este modelo experimental el efecto protector del GABA administrado sistémicamente es ejercido como una consecuencia de modular mecanismos fisiológicos aún poco conocidos a través de la activación de receptores GABA_A.

De acuerdo con estos resultados debería considerarse que la inhibición de la úlcera gástrica producida por GABA puede deberse o a un aumento de la función defensiva de la mucosa gástrica, o a una inhibición de mecanismos centrales colinérgicos que producen un aumento en la motilidad gástrica, pero no a una disminución de la secreción ácida gástrica. Los presentes resultados apoyan la idea de que la acidez gástrica no juega un papel importante en las úlceras gástricas inducidas por

estrés^{152,153}. Durante el estrés existe un aumento de la actividad colinérgica periférica con aumento tanto de la secreción, como de la motilidad gástrica, siendo ambos factores importantes en el desarrollo de lesiones gástricas. La acción protectora del GABA en las úlceras inducidas por estrés, podría por tanto ser debida al bloqueo de las contracciones gástricas resultantes de una sobreactividad vagal durante el estrés.

Además del posible efecto inhibitor central sobre la motilidad gástrica ejercido por el GABA, éste también podría tener efectos sobre la mucosa gástrica que nos explicarían su papel protector en las úlceras inducidas por estrés.

Así los cambios en el flujo sanguíneo de la mucosa, también se han implicado en la génesis de las úlceras inducidas por estrés, siendo la isquemia local de la mucosa un factor predisponente importante en la ulcerogénesis^{129,154}. Durante el estrés existe un aumento de la motilidad gástrica, que origina intensas contracciones musculares gástricas con compresión de los vasos intramurales, contribuyendo a la formación de lesiones. Como es sabido, el GABA inhibe la actividad muscular gástrica a través de receptores GABA_A centrales localizados en el núcleo ambiguo¹¹⁹.

Ya que la inmovilización y el ayuno son conocidos factores estresantes, que originan un potente estímulo del eje hipofisoadrenal, la posibilidad de que el GABA pueda actuar a través de receptores GABA_A específicos,

reduciendo la transmisión ganglionar y bloqueando así la respuesta al estrés debe también ser considerada.

Otras posibles explicaciones para el efecto protector del GABA incluyen: aumento de la resistencia de la mucosa a la digestión, rápido recambio epitelial y migración celular^{113,155}.

Ha sido hipotetizada una función del GABA en la regulación de la síntesis proteica, diferenciación y proliferación celular y metabolismo energético de ciertos tejidos periféricos¹²⁰. De hecho, Tatevosyan y cols. (1.982), observaron tanto un aumento en el contenido de ATP, como en el consumo de oxígeno de la pared gástrica con el consiguiente aumento de la resistencia de la mucosa gástrica, a la acción de enzimas proteolíticos. Estos efectos podrían explicar la actividad protectora del GABA, al menos de forma parcial.

Dejando a un lado el mecanismo de acción del GABA, éste no necesita ser puesto en contacto directo con la mucosa gástrica para ejercer su acción, ya que fue antiulceroso tanto tras la administración i.p. como oral. Ya que tras la administración i.p. de GABA, no se obtienen concentraciones elevadas de éste cerca de las células gástricas, debido a que es distribuido por todo el organismo antes de alcanzar el estómago y metabolizado parcialmente por ciertos órganos, incluyendo vasos sanguíneos, riñón y glándula adrenal, solo una pequeña fracción de la dosis administrada alcanza el

estómago. Por lo tanto el GABA parece ser protector tras alcanzar las células gástricas fundamentalmente por el lado seroso mas que a través de la luz gástrica.

La posibilidad de que el efecto protector del GABA sea debido a un efecto sedante parece improbable, ya que ha sido demostrada una separación entre efecto antiulcerogénico y efecto sedante con fármacos GABA agonistas como las benzodiacepinas¹⁵⁶. Estos hallazgos corroboran nuestros resultados ya que la dosis de 100 mg/kg i.p. posee un efecto antiulcerogénico significativo, sin producir modificación de la conducta.

Tampoco parecen estar implicado en el efecto protector del GABA un aumento en la síntesis de PGs, ya que ninguna de las dosis administradas protegió de forma significativa frente a las úlceras gástricas inducidas por indometacina. Sin embargo, la administración de dosis altas de baclofén tanto por via oral como i.p. mostró un efecto protector en este modelo experimental.

Estos datos nos indican que los receptores GABA_B podrian estar implicados en la acción protectora de la mucosa gástrica en el modelo anteriormente citado, aunque no así en las úlceras inducidas por estrés y ligadura de píloro.

Resultados más contradictorios son los obtenidos en el modelo de úlceras inducidas por histamina. La administración exógena de histamina produce úlceras experimentales fundamentalmente debido tanto a un aumento en la secreción ácida gástrica, como a su acción sobre el sistema vascular de la mucosa gástrica¹⁵⁷.

Ya hemos visto anteriormente que el GABA no modificó ni el volumen de secreción ni el pH del jugo gástrico. Así pues, el efecto protector del GABA parece ser ejercido fundamentalmente sobre la submucosa gástrica. Otra acción ejercida por la histamina es la disminución del ATP y consiguiente producción de AMPc sobre la mucosa gástrica. También aquí podría ejercer su acción el GABA, aumentando la síntesis de ATP como hemos mencionado anteriormente¹³⁵.

En este modelo también han mostrado poseer actividad antiulcerosa el baclofén y la bicuculina. Estos resultados nos sugieren que el efecto protector ejercido por estas sustancias no estaría mediado directamente a través de un estímulo de receptores GABA_A. Asimismo, el hecho de que tanto el bloque de receptores GABA_A (bicuculina) como el estímulo de receptores GABA_B (baclofén y GABA) apunta hacia los receptores GABA_B, como los principales implicados en el modelo de producción de úlceras gástricas experimentales inducidas por histamina. Otra posible explicación es que estos fármacos actúen sobre sustancias o mediadores endógenos implicados en este modelo experimental.

Como vemos los mecanismos gabaérgicos pueden tener efectos complejos sobre las úlceras gástricas inducidas en los distintos modelos empleados en este trabajo. Los presentes resultados sugieren que el GABA endógeno puede estar implicado en el mantenimiento de la integridad mucosa gástrica por estímulo de receptores

gabaérgicos, probablemente ambos tipos de receptores ($GABA_A$ y $GABA_B$) según el mecanismo productor de las lesiones gástricas. Así en úlceras gástricas inducidas por estrés y ligadura de píloro, serían los receptores $GABA_A$ los implicados, mientras que en las úlceras gástricas inducidas por histamina y tal vez indometacina, serían los receptores $GABA_B$.

Sin embargo mas estudios son necesarios para demostrar el papel fisiológico del GABA en la protección de lesiones gástricas en distintos modelos experimentales y su interacción con otros neurotransmisores conocidos implicados en la génesis de úlceras gástricas experimentales como la acetilcolina y la noradrenalina¹⁵⁸.

VII. CONCLUSIONES

1. En todos los modelos experimentales ensayados, se obtuvo una alta incidencia de úlceras gástricas (100%), con un elevado numero de úlceras (31 a 169) y de severidad (I.U. de Adami: 2,4 a 3,9).
2. La administración de GABA, oral e i.p. protegió de forma muy significativa de la formación de úlceras gástricas inducidas por estrés e histamina. Este efecto fue mas significativo para las dosis mas altas y para la via i.p.
3. La administración de GABA por via i.p., antagonizó de forma significativa la formación de úlceras inducidas por ligadura de píloro.
4. La administración de GABA, tanto por via oral como i.p. no modificó la formación de úlceras gástricas inducidas por indometacina.
5. La administración oral de baclofén no protegió de forma significativa la formación de úlceras gástricas inducidas por estrés y ligadura de píloro. Sin embargo, a altas dosis protegió de la formación de úlceras gástricas inducidas por histamina y de la severidad de las úlceras gástricas inducidas por indometacina.
6. La administración i.p. de baclofén redujo de forma significativa la incidencia, el número o severidad de las úlceras gástricas inducidas por estrés, histamina, indometacina y ligadura de píloro. Este efecto fue mas significativo en la técnica de histamina, y menor que el efecto observado con la administración de GABA por la misma via.

7. La administración de bicuculina (oral e i.p.) protegió de forma significativa de la formación de úlceras gástricas inducidas por histamina; aunque no modificó ninguno de los parámetros medidos en las técnicas de estrés e indometacina. Hubo un ligero agravamiento, aunque significativo, de la severidad de las úlceras gástricas inducidas por ligadura de píloro tras la administración i.p. de bicuculina.
8. La secreción ácida gástrica y el pH no fueron modificados, salvo para las dosis de 1.000 mg/kg de GABA oral en la que apareció un aumento significativo del pH y para las dosis i.p. de 1 mg/kg de baclofén y 3 mg/kg de bicuculina, en las que se observó una reducción significativa del volumen total.
9. El efecto protector de estos compuestos (GABA, baclofén y bicuculina) no parece estar mediado por una reducción del volumen gástrico, ni del pH.
10. El efecto protector del GABA, sobre úlceras gástricas inducidas por estrés y ligadura de píloro, parece estar mediado fundamentalmente a través de los receptores GABA_A.
11. El efecto protector del GABA sobre úlceras gástricas inducidas por histamina, parece estar mediado principalmente por receptores GABA_B. Existen evidencias que parecen también implicar a estos receptores en la protección parcial de las úlceras gástricas inducidas por indometacina.

12.El GABA puede desempeñar un papel fisiológico en la protección de la mucosa gástrica frente a mecanismos endógenos productores de lesiones gástricas.

VIII. BIBLIOGRAFIA

- 1.- ROBBINS, R., IDJADI, F., STHAL, WM y ESSIET, G., Studies of gastric secretion in stressed patients. Ann. Surg. 175-555. 1972.
- 2.- OHE, K., SHIRAKAWA, T., YOKOYA, Y., MATSUMOTO, H., FUJIWARA, T., OKADA, Y., ONDA, M., INOUE, M y MIYOSHI, A. Defensive mechanism in peptic ulcer and assessment of anti-ulcer agents. En: advances in pharmacology and therapeutics. Ed: Yoshida, Hagihara, Y y Ebashi, S. 5: 269-274. Pergamon Press, Oxford. 1.981.
- 3.- SHAY, H. Etiology of peptic ulcer. Am. J. Digest. Dis. 6: 29-49. 1.961.
- 4.- MURRAY, F.A., ERSKINE, J.P y FIELDING. J. Gastric secretion in pregnancy. J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 64: 373-381. 1.957.
- 5.- AGUWA, C.N. Effects of exogenous administration of female sex hormones on gastric secretion and ulcer formation in the rat. Eur. J. Pharmacol. 104: 79-84. 1.984.
- 6.- PARBHOO. S.P y JOHNSTON. I. Effects of estrogens and progestogens on gastric secretion in patients with duodenal ulcer. Gut. 7: 612-618. 1.966.
- 7.- ROBERT, A., NEZAMIS, J.E y LANCASTER, C. Cytoprotection by Prostaglandins in Rats Prevention of gastric Necrosis Produced by Alcohol, HCL, NaOH, Hypertonic NaCL and thermal Injury. Gastroenterology. 77: 433-443. 1.979.
- 8.- ALLEN, A y GARNER, A. The mucus and bicarbonate barrier in gastroduodenal defense. The Macmillan Press. 373-381. 1.984.

- 9.- OHE, K., SHIRAKAWA, T., YOKODA, H., ONDA, M., NOGUCHI, A., URAKI, S., INOUE, M y MIYOSHI, A. Studies on the hydrogen ion back diffusion in patients with gastric ulcer. Hiroshima J. Med. Sci. 29:1-5. 1.980.
- 10.- HOLLANDER, F. Two component mucous barrier. Its activity in protecting the gastroduodenal mucosa against peptic ulceration. A.M.A. Arch. Int. Med. 93: 107-120. 1.954.
- 11.- HEATLEY, N.G. Mucosubstance as a barrier to diffusion. Gastroenterology. 37: 313-317. 1.959.
- 12.- FUJIMOTO, N., MURAKAMI, S., SUWA, T y MORI, Y. The studies on the role of gastric glycoproteins with reference to cytoprotection: Protective effect of prostaglandin E₂ and Sofalcone on ethanol-induced necrosis. J. Pharm. Ayn. 7: 864-871. 1.984.
- 13.- WILLIAMS, S.E y TURNBERG, L.A. Retardation of acid diffusion by pig gastric mucus. A potencial role in mucosal protection. Gastroenterology. 79: 299-304. 1.980.
- 14.- SVANES, K., ITO, S., TAKEUCHI, K y SILEN, N. Restitution of the surface epithelium of the in vitro frog gastric mucose after damage with hyperosmolar sodium chloride morphologic and phisiologic characteristics. Gastroenterology. 82: 1409-1426. 1.982.
- 15.- RITCHIE, W.P y SHEARBURN, E.W.III. Influence of isoproterenol and cholestyramine on acute gastric mucosal ulcerogenesis. Gastroenterology. 73: 62-65. 1.977.
- 16.- ALLEN, A y GARNER, A. Mucus and bicarbonate secretion in the stomach and this possible role in mucosal

protection, Gut. 21: 249-262. 1.980.

- 17.- ALLEN, A., BELL, A y McQUEEN, S. Mucus and mucosal protection. In mechanisms of mucosal protection in the upper gastrointestinal tract. Ed: Allen, A., Flemstrom, G., Garner, A., Silen, W y Turnberg, L.A. New York. Raven. 195-202. 1.984a.
- 18.- ROBERT, A., NEZAMIS, J.E., LANCASTER, L y HANCHAR, A.J. Cytoprotection by Prostaglandins in rats. Gastroenterology. 77: 443-453. 1.979.
- 19.- MENGUY, R y MASTERS, Y.F. Mechanism of stress ulcer II. Differences between the antrum, corpus and fundus with respect of the effects of complete ischemie on gastric mucosal energyc metabolism. Gastroenterology. 66: 509-516. 1.974.
- 20.- MENGUY, R., DESBAILLETS, L y MASTERS, Y.F. Mechanism of stress ulcer: Influence of hypovolemic shock on energy metabolism in the gastric mucosa. Gastroenterology. 66: 46-55. 1.974.
- 21.- MENGUY, R y MASTERS, Y.F. Mechanism of stress ulcer III: Effects of hemorrhagic shock on energy metabolism in the mucosa of the antrum, corpus and fundus of the rabbit stomach. Gastroenterology. 66: 1168-1176. 1.974.
- 22.- MILLER, T.A. Protective effects of prostaglandins against gastric mucosal damage: current knowledge and proposed mechanism. Am. J. Physiol. 245: G601-G623. 1.983.
- 23.- GREGORY, H. Isolation and structure of urogastrone and

- its relationship to epidermal growth factor. *Nature*. 257: 325-327. 1.975.
- 24.- ROBERT, A. Antisecretory, antiulcer, cytoprotective and diarrheogenic properties of prostaglandins. In: advances in prostaglandin and Thromboxane Research. Ed: Samuelsson. B y Paoletti, R. Raven Press, New York. 507-520. 1.976.
- 25.- ROBERT, A., NEZAMIS, J.E., LANCASTER, L y HANCHAR, A.J. Cytoprotection by Prostaglandins in Rats. *Gastroenterology*. 77: 443-453. 1.979.
- 26.- MILLER, I.A., JACOBSON, E.D. Gastrointestinal cytoprotection by prostaglandins. *Gut*. 20: 75-87. 1.979.
- 27.- ROBERT, A., NEZAMIS, J.E., LANCASTER, C y HANCHAR, A.J. Gastric cytoprotective property of prostaglandins. *Gastroenterology*. 72: 1121. 1.977.
- 28.- ROBERT, A. Mechanisms of cytoprotection. *IUphar 9TH international congress of pharmacology*. London 1.984. Ed: Paton, W., Mitchell, J y Turner, P. Cheryl Padgham. Eileen Aschcroft. 355-359. 1.984.
- 29.- KAUFFMAN, G.L., REEVE, J.J y GROSSMAN, M.I. Gastric bicarbonate secretion, effect of topical and intravenous 16, 16-dimethyl prostaglandin E₂. *Am. J. Physiol*. 239: G44-G48. 1.980.
- 30.- SMEATON, L.A., HIRST, B.H., ALLEN, A y GARNER, A. Gastric and duodenal HCO₃⁻ transport in vivo: influence of prostaglandins. *Am. J. Physiol*. 245: G751-G759. 1.983.
- 31.- PUURUMEN, J. Inhibition of gastric acid secretion by

- intracerebroventricularly administered prostaglandin E₂ in anaesthetized rats. Br. J. Pharmacol. 78: 131-135. 1.983a.
- 32.- PUURUMEN, J. Central nervous system effects of arachidonic acid, PG E₂, PG F₂ , PG I₂ on gastric secretion in the rat. Br. J. Pharmacol. 80: 255-262. 1.983b.
- 33.- PUURUMEN, J. Hypophysectomy prevent the inhibition of gastric secretion induced by intracerebroventricular administration of PG E₂ in rats. Eur. J. Pharmacol. 93: 289-290. 1.983c.
- 34.- PUURUMEN, J y LEPPALVOTO, J. Centrally administered PG E₂ Inhibits gastric secretion in the rat by releasing vasopressin. Eur. J. Pharmacol. 104: 145-150. 1.984.
- 35.- GARNER, A y HEYLINGS, J.R. Stimulation of alkaline secretion in amphibian isolated gastric mucosa by 16, 16-dimethyl PG E₂ and PG F₂ :a proposed explanation for some of the cytoprotective actions of prostaglandins. Gastroenterology. 76: 497-503. 1.979.
- 36.- BICKEL, M y KAUFFMAN, G.L. Gastric gel mucus thickness: effect of distention, 16,16-dimethyl prostaglandin E₂, and carbenoxolone. Gastroenterology. 80: 770-775. 1.891.
- 37.- BOLTON, J.P. PALMER, D y COHEN, M.M. Effect of the E₂ prostaglandins on gastric mucus production in rats. Surg. Forum. 27: 402-403. 1.976.
- 38.- WHITTLE, B.J.R. Role of Prostaglandins in the defense of the gastric mucosa. Brain. Res. Bull. Suppl. 5: 7-14. 1.980.

- 39.- BOLTON, J.P., PALMER, A y COHEN, M.M. Stimulation of mucus and nonparietal cell secretion by the E₂ prostaglandins. Am. J. Dis. 23: 259-364. 1.978.
- 40.- BOWEN, J.C., KUO, Y-Y., PAWLIK, W., WILLIAMS, D., SHANBOUR, LL y JACOBSON, E.D. Electrophysiological effects of burimamide and 16, 16-dimethyl prostaglandin E₂ on the canine gastric mucosa. Gastroenterology. 68: 1480-1484. 1.975.
- 41.- JACOBSON, E.D., CHAUDHURY, T.K y THOMPSON, W.L. Mechanism of mucosal cytoprotection by prostaglandins. Gastroenterology. 70: 897. 1.976.
- 42.- CHAUDHURY, T.K y JACOBSON, E.D. Prostaglandin cytoprotection of gastric mucosa. Gastroenterology. 74: 58-63. 1.978.
- 43.- LACY, E.R y ITO, S. Microscopic analysis of ethanol damage to rat gastric mucosa after treatment with a prostaglandin. Gastroenterology. 83: 619-625. 1.982.
- 44.- FERGUSON, W.W., EDMONDS, A.W., STARLING, J.R y WANGENSTEEN, S.L. Protective effect of prostaglandin E₁ (PG E₁) on lysosomal enzyme release in serotonin-induced gastric ulceration. Ann. Surg. 177: 648-654. 1.973.
- 45.- MENSEREAU, W.A y HINCHEY, E.J. Role of gastric mucosal folds in formation of focal ulcers in the rat. Surgery. 91: 150-155. 1.982.
- 46.- MAIN, I.H.H. y WHITTLE, B.J.R. Investigation of the vasodilator and antisecretory role of prostaglandins in the rat gastric mucosa by use of nonsteroidal

- antiinflammatory drugs Br. J. Pharmacol. 53: 217-224. 1.975.
- 47.- KAMADA, T., KAWANO, S., SATO, N., FUKUDA, H., FUSAMOTO, H y ABE, H. Gastric mucosal blood distribution and its changes in the healing process of gastric ulcer. Gastroenterology. 84: 1541-1546. 1.983.
- 48.- GERBER, J.G y NIES, A.S. Canine gastric mucosal vasodilation with prostaglandins and histamine analogs. Dig. Sci. 27: 870-874. 1.982.
- 49.- VILAR-BONET, J. Ulcera péptica gastroduodenal. Ediciones Doyma. Copyright de Ediciones Doyma, S.A. 1.984.
- 50.- BALINT, G.A., KARACSONY, G y VARRO, V. The effect of long-term prostacyclin treatment on the protein, DNA content of gastric fundic mucosa. Agents and Action. 16: 404-406. 1.985.
- 51.- BALINT, G. A y VARRO, V. The effect of prostacyclin on gastric mucosal protein, DNA RNA content, with special reference to different ulcer models. Acta Physiologica Hungarica, 64:(3-4), 275-278. 1.984.
- 52.- BALINT, G. A y VARRO, V. Prostacyclin and protein synthesis. Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. 61: 115-122. 1.983.
- 53.- SZABO, S., TRIER, J.S y FRANKEL, P.W. Sulfhydryl compounds may mediate gastric cytoprotection. Science. 214: 200-202. 1.981.
- 54.- KONTUREX, S., RADECKI, T., BROZOWSKI, T., DIASTUCKI, I., DEMBISKAKIEG, A y ZHUMA, A. Gastric Cytoprotection by Prostaglandins, Ranitidine and Probanthine in Rats.

- Scand. J. Gastroent. 16: 7-12. 1.981.
- 55.- SZABO, A. Cytoprotection by Prostaglandins. Gastroenterology. 77: 761-767. 1.979.
- 56.- BOYD, S.C., SASAME, H.A y BOYD, M.R. High concentrations of glutathione in glandular stomach: Possible implications for carcinogenesis. Science. 205: 1010-1012. 1.981.
- 57.- BALINT, G.A y VARRO. V. On the cytoprotective action of sulfhydryl-containing substances. Acta Physiologica Hungarica. 60,(3): 139-142. 1.982.
- 58.- PERA, C. Cirugia: Fundamentos, indicaciones y opciones técnicas. Tomo I. Ediciones Salvat. 1.983.
- 59.- RITCHIE, W.P. Acute gastric mucosal damage induced by biles salts acid and ischaemia. Gastroenterology. 68: 699-707. 1.975.
- 60.- RITCHIE. W. P. Role of bile acid reflux in acute hemorrhagic gastritis. World. J. Surg. 5: 189-198. 1.981.
- 61.- JOHNSON, A.G y McDERMOTT, S.J. Lysolecithin. A factor in the pathogenesis of gastric ulceration. Gut. 15: 710-713. 1.974.
- 62.- OKABE. O: Screening of antiulcer agents using experimental ulcer models. Department of Applied Pharmacology, Kyoto College of Pharmacy, Kyoto, Japan. 287-292. 1.981.
- 63.- DAVID, A y BRODIE, PH.P. Progress in Gastroenterology. Gastroenterology. 55: 125-133. 1.968.

- 64.- MANN, F.C y WILLIAMSON, C.S. The experimental production of peptic ulcer. Ann. Surg. 77: 409-422. 1.923.
- 65.- SHAY, H., KOMAROUVA, S.A., FELS, S.S., MERANZE, D., GRUENSTEIN, M y SIPLET, H. Simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. Gastroenterology. 5: 43-61. 1.945.
- 66.- SHEA, S. M. Inhibition of gastric secretion in rats by some quaternary derivatives of atropine. Brit. J. Pharmacol. 11: 171-174. 1.956.
- 67.- BACK, K.C., KADATZ, T.L., KEELEY, T.N., JACOBSON y WEAVER, L.C. Pharmacological study of endobenzylamine bromide, a new cholinergic blocking agent. Toxicol. Appl. Pharmacol. 3: 411-421. 1.961.
- 68.- BIANCHI, R.G y COOK, D.L. Antipeptic and antiulcerogenic properties of a synthetic sulfated polysaccharide (SN-263). Gastroenterology. 47: 409-414. 1.964.
- 69.- ALEXANDER, F. The influence of physiologic factors upon gastrointestinal disturbances. Psychoanal. Q. 2: 501-539. 1.934.
- 70.- GROSZ, C.R y WU, K. Stress ulcers: a survey of the experience in a large general hospital. Surgery. 61: 853-857. 1.967.
- 71.- SELYE, H. Methods for stress induced ulcus. Nature. 138: 32-33. 1.936.
- 72.- WEIS, J.M. Influencias psicológicas y compartamentales en las lesiones gastrointestinales en modelos animales. En: Hasser, J.A., Seligman, MEP, ed. Modelos experimentales

- en psicopatología. Madrid. Alambra S.A. 224-259. 1.983.
- 73.- GLARIN, G.B. Restraint ulcer: history, current research and future implications. Brain. Res, Bull. (5. Suppl) 1: 51-58. 1.980.
- 74.- VINCENT, G.P., PARE, W.P y CLARIN, G. B. The effects of food deprivation on restraint induced gastric lesion in the rat. Physiol. Behav. 25: 727-730. 1.980.
- 75.- BHARGAVA, K.P., DAAS, M., GUPTA, G.P y GUPTA, M.B. Study of central neurotransmitters in stress-induced gastric ulceration albino rats. Br. J. Pharmac. 68: 765-772. 1.980.
- 76.- BRODIE, D. A y VALITSKI, L. S. Production of gastric hemorrhage in rats by multiple stresses. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 113: 998-1001. 1.963.
- 77.- AKERMAN, S. H. Premature weaning, thermoregulation, and the occurrence of gastric pathology. En: Weiner G., Hofer, MA., Suukord, A.J. ed: Brain, bahavior and bodily disease. Nueva York. Raven Press. 67-85. 1.981.
- 78.- BRODIE, D. A. Ulceration of the stomach produced by restraint in rats. Gastroenterology. 43: 107-109. 1.962.
- 79.- BONFELS, S., FERRIER, J. P y CAULIN, C. L'Ulcer de contrainte du rat blanc. Methode de pathologie expérimentale et test pharmacologique. Rev. Franc. Etud. Clin. Biol. 11: 343-356. 1.966.
- 80.- KIM, Y. S., KERR, R y LIPKIN, M. Cell proliferation during the development of stress erosion in mouse stomach. Nature (London) 213: 1180-1181. 1.967.

- 81.- HASE, T y MOSS, B. J. Microvascular changes of gastric mucosa in the development of stress ulcer in rats. *Gastroenterology*. 65: 224-234. 1.973.
- 82.- BLACK, J. V., DUNCAN, W. A. M., DURANT, C. J., GANELLIN, C. R y PARSON, E. M. Definition and antagonism of histamine H₂ receptors. *Nature*. 263: 385-390. 1.972.
- 83.- KDHLSON, G y ROSENGMEN, E. New approaches to the physiology of histamine. *Physiol. Rev.* 48: 155-196. 1.968.
- 84.- GOODMAN y GILMAN'S. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Goodman, G.A., Goddman, L.S., Rall, T.W y Murad, F. 7ª Edición. Macmillan Publishing Company. Nueva York. 1.985.
- 85.- HIERRO, J.H., SANCHEZ-BARRIGA, M.J., ALONSO, H.C., SANCHEZ-BARRIGA, R y DE LA FUENTE, M. Effect of Exogen Pentagastrin on Mastocyte Degranulation. Gastric cAMP and Intra gastric pH in Shay Rats. *Meth and Find Exptl. Clin. Pharmacol.* 7(1): 9-12. 1.985.
- 86.- SACH, G., RABON, E., HUNG, H., SHACKMAN, R., SAROV, H. H y SACCONAMI, G. In: Ist International Symposium on Hormonal Receptors in Digestive Tract Physiology. Bonfills, S., Roccelin, G y Fromageot, P. North Holland. 379-383. 1.977.
- 87.- OKABE, S. Screening of Anti-Ulcer Agents Using Experimental Ulcer Models. Department of Applied Pharmacology, Kyoto College of Pharmacy. Kyoto. Japan. 287-292. 1.981.
- 88.- ANDRE, C., MOULINIER, B., ANDRE, F y DANIERE, S. Evidence for anaphylactic reactions in peptic ulcer and varioliform

- gastritis. *Anc. Allergy*. 51: 325-331. 1.983.
- 89.- BROWN, W. R., BORTHISTLE, K.B y CHEN, S.T. Immunoglobulin E (Ig E) and Ig E-containing cells in human gastrointestinal fluids and tissues. *Clin. Exp. Immunol.* 20: 227-237. 1.975.
- 90.- CAMILLERI, J. P., BERAULT, J., PICKER, M y DIEBOLT, J. Distribution des cellules immunosecretoires dans le muqueuse gastrique humaine a l'etat normal et au cours de gastrites chroniques. A propos de 46 gastro-biopsies dirigées. *Biol gastroenterol. Paris.* 6: 231-241. 1.973.
- 91.- PISHVA, N., MANN, H., ABTAHI, F y DJAHANGUIRI, B. Decreased mitotic activity in the stomach, duodenum and colon of rats treated with high doses of histamine. *Pharmacology.* 123: 1-4. 1.975.
- 92.- TUTTON, P. J. H. The influence of histamine on epithelial cell proliferation in the jejunum of the rat. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 3: 369-373. 1.976.
- 93.- ANDRE, F., ANDRE, C y CAVAGNA, S. Role of Histamine in the Cell Turnover changes Associated With Experimental Gastric Ulceration in the Mastomys. *Gastroenterology.* 88: 452-457. 1.985.
- 94.- EZER, E., MATUZ, J., PALLAGI, K y SZPORNY, L. Gastrointestinal cytoprotection by indomethacin + sodium salicylate combination in rat. *Acta Physiologica Hungarica.* 64: 355-359. 1.984.
- 95.- MACLAURIN, B.P y CHANG, A.R. Rapid induction of gastric ulceration in guinea pigs by sequential exposure to a barrier breaker and indomethacin. *Pathology.* 15: 265-272. 1.983.

- 96.- EZER, E. Indomethacin Induced Intestinal Toxicity is Blocked by Sodium Salicylate at 24 and 48 Hours Post treatment. Arch. Toxicol. Suppl 7: 360-362. 1.984.
- 97.- WHITTLE, B.J.R. Temporal Relationship Between Cyclooxygenase Inhibition, as Measured by Prostacyclin Biosynthesis and the gastrointestinal Damage Induced by Indomethacin in the Rat. Gastroenterology. 80: 94-98. 1.981.
- 98.- GHEORGHIOV, T.H. Das experimentelle ULKUS als pharmakoklinisches and wendbares Modell. In: das peptische ULKUS, wien 2223. Ed: C. Demling. K. Moser. W. Roesch. Schattaner Verlas. Stuttgart. Nueva York. 1-16. 1.973.
- 99.- WHITTLE, B,J,R. Gastric acidity and the mechanisms by which prostaglandin preveus indomethacin induced gastric erosions. Br. J. Pharmacol. 55: 242-246. 1.975.
- 100.- HEINRICH, W. C y THIEMER, K. A Method for inducion of Cold, Indomethacin and Restraint Ulcer in Rats. Meth and Find Exptl. Clin. Pharmacol. 5(5): 315-319. 1.983.
- 101.- WEISCHER, C. H y THIEMER, K. A Method for Unduction of Cold, Indomethacin and Restraint Ulcers in Rats. Meth and Find Exptl Clin Pharmacol. 5(5): 315-319. 1.983.
- 102.- HIROSE, F., MIZUI, T., SHIMONO, N y DOTEUCHI, M. Gastric Antral Ulcers Induced by a combination of Acid, Indomethacin and Ischemia in Rats. Japan. J. Pharmacol. 38: 223-226. 1.985.
- 103.- MAEDA- HAGIWARA, M y WATANABE, K. Gastric antral ulcers produced by the combined administration of indomethacin

- with 2-deoxy-D-glucose in the rat. Eur. J. Pharmacol. 89: 243-250. 1.983.
- 104.- MERCK INDEX. The. Ed. Windholz M. Merck y Co. Inc., Rahway, N.J., USA. Niuts Edition. 59 y 965. 1.976.
- 105.- JOUNAY, J. H. Gamma-aminobutyric acid. Agressology. 2: 173-180. 1.960.
- 106.- BLOOM, F. E. Transmisión neurohumoral y sistema nervioso central. En: Las bases Farmacológicas de la terapéutica. Eds: Goodman, A., Goodman, C. S y Gilman, A. Panamericana S.A. Buenos Aires. 6ª Edición. Nueva York. 243-364. 1.981.
- 107.- MIÑANO, F. J. Fisiología y Farmacología del GABA: acción antiarritmica "In vitro" e "In vivo". Tesis de Licenciatura. Sevilla. 1.982.
- 108.- McGEER, P. L., ECCLES, J. C y McGEER, E. G. Inhibitory Amino Acid Neurones: GABA and Glycine. En: Molecular Neurobiology of the Mammalian Brain-Plenum Press. Nueva York. 199-231. 1.978.
- 109.- BOWERY, N. G., HUDSON, A. L., HILL, D. R y PRICE, G. W. Bicuculline-insensitive GABA_B receptors. The Macmillan Press LTD. 159-170. 1.984.
- 110.- MIÑANO, F. J. Análisis farmacológico de los efectos del GABA sobre la temperatura corporal de la rata. Tesis Doctoral. Sevilla. 1.985.
- 111.- CROSSMAN, A. R., LATHAM, A., PATEL, S y SLATER, P. Tritium-film autoradiography of GABA_A and GABA_B receptors in rat. Br. J. Pharmac. 80: 532 P. 1.983.

- 112.- MIÑANO, F. J., SANCIBRIAN, M., SERRANO, J. S y DURAN, J. A. Acción del GABA y valproato sódico sobre úlceras de estrés en el cobaya. J. Pharmacol. 14: 607. 1.983.
- 113.- MIÑANO, F. J., SERRANO, J. S., DURAN, J. A y SANCIBRIAN, M. Protective effect of GABA and sodium valproate on stress-induced gastric lesions in guinea-pigs. J. Pharm. Pharmac. 37: 675-677. 1.985.
- 114.- DE FEUDIS, F. V. Involvement of γ -aminobutyric acid in cardiovascular regulation. TIPS. 4: 356-358. 1.983.
- 115.- SERRANO, J. S., MIÑANO, F. J y SANCIBRIAN, M. "GABA-induced hypothermic in rats: Involvement of serotonergic and cholinergic mechanism". Gen. Pharmac. 17: 327-332. 1.986.
- 116.- DHUMAL, V. R., GULATI, O. D., RAGHUNATH, P. R y SIVARAMAKRISHNA, N. Analysis of the effects on body temperature of intracerebroventricular injection in anaesthetized dogs of gamma-aminobutyric acid. Br. J. Pharmacol. 50: 513-524. 1.974.
- 117.- SOUBRIE, PH y THIEBOT, M. H. Role des mecanismes gabaérgiques dans le controle de la prise alimentaire du rat. J. Pharmacol. 13: 209-210. 1.982.
- 118.- SERRANO, J. S., MIÑANO, F. J., SANCIBRIAN, M y DURAN, J. A. Involvement of bicuculline-insensitive receptors in the hypothermic effect of GABA and its agonists. Gen. Pharmac. 16: 505-508. 1.985.
- 119.- WILLIFORD, O. J., ORMSBEE, M. S ., NORMAN, W., HARMON, J. W., GARVEY, T.Q., DIMICCO, J. A y GILLIS, R. A. Hindbrain GABA receptors influence parasympathetic outflow to the

- stomach. Science. 214: 193-194. 1.981.
- 120.- ERDO, S. L. Peripheral GABAergic mechanisms. TRENDS. Pharmacol. Sci. 6: 205-207. 1.985.
- 121.- HILL, D. R y BOWERY, N. G. ^3H -Baclofen and ^3H -GABA bind to bicuculline-insensitive GABA_B sites in rat brain. Nature (London). 290: 149-152. 1.981.
- 122.- ERDO, S. L., RIESZ, M., KARPATI, E y SZPORNY, L. GABA_B receptor-mediated stimulation of the contractility of isolated rabbit oviduct. Eur J. Pharmacol. 99: 333-336. 1.984.
- 123.- ONG, J y KERR, D. I. B. GABA_A and GABA_B receptor mediated modification of intestinal motility. Eur. J. Pharmacol. 86: 9-17. 1.983.
- 124.- TANIYAMA, K., KUSUNAKI, M y TANAKA, C. γ -Aminobutyric acid inhibits motility of the isolated guinea pig urinary bladder. Eur. J. Pharmacol. 89: 163-166. 1.983.
- 125.- BOWERY, N. G., DOBLE, A., HILL, D. R., HUDSON, A. L., SHAW, J. S., TURNBULL, M. G y WARRINGTON, R. Bicuculline-insensitive GABA receptors on peripheral autonomic nerve terminals. Eur. J. Pharmacol. 71: 53-70. 1.981.
- 126.- STARKE, K y WEITZELL, R. Gamma-aminobutyric acid and postganglionic sympathetic transmission in the pulmonary artery of the rabbit. J. Auton. Pharmacol. 1: 45-51. 1.980.
- 127.- WU, J. Y. In Problems in GABA Research from Brain to Bacteria. Cocada, Y y Roberts, E. Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford Princeton. 40-54. 1.982.

- 128.- HUGHES, P. R., MORGAN, P. F y STONE, T. W. Inhibitory action of γ -aminobutyric acid on the excitatory but not inhibitory innervation of the rat anococcygeus muscle. Br. J. Pharmacol. 77: 691-695. 1.982.
- 129.- HARTY, R. F y FRANKLIN, P. A. GABA affects the release of gastrin and somatostatin from rat antral mucose. Nature (London). 303: 623-624. 1.983.
- 130.- ALPHIN, R. S., VOCAK, V. A., GREGORY, R. L., BOLTON, P. H y TAWES, J. W . Role of intragastric pressure, pH, and pepsin in gastric ulceration in the rat. Gastroenterology. 73: 495-500. 1.977.
- 131.- BHARGAVA, K. P., BHATTACHARYA, S. S., SRIMAL, R. C. Central cardiovascular actions of gammaaminobutyric acid. Br. J. Pharmacol. 23: 383-390. 1.964.
- 132.- WITTLE, B. J. R. Temporal relationship between cyclooxygenase inhibition and measured by prostacyclin biosynthesis and the gastrointestinal damage induced by indomethacin in the rat. Gastroenterology. 80: 94-98. 1.981.
- 133.- GIRDHAR, A., DHUMAL, V. R., GULATI, O. P., BHAVSAR, V. M y HEMAVATHI, I. G. Effect of gamma-aminobutyric acid on the rabbit isolated intestine. J. Pharm. Pharmacol. 33: 614-615. 1.981.
- 134.- DHUMAL, V. R., GULATI, O. D y BHAVSAR, V. H. Central hypotensive of gamma-aminobutyric acid in anaesthetized dogs. J. Pharm. Pharmac. 32: 724-725. 1.980.
- 135.- TATEVOSYAN, A. T., GEVORKYAS, Z. S., OGANESYAN, A. S y

- MIRZOYAN, S. A. Biochemical Fundamentals of Antiulcerous action of GABA and Sodium Hydroxybutyrate. Farmakol. Toksikol. 45: 48-52. 1.982.
- 136.- BOWERY, N. G y BROWN, D. A. Gamma-aminobutyric acid uptake by sympathetic ganglia. Nature. 238: 89-91. 1.972.
- 137.- BRODIE, D. A y HANSON, H. M. A study of the factors involved in the production of gastric ulcers by restraint techniques. Gastroenterology. 38: 353-360. 1.960.
- 138.- DAI, S y OGLE, C. W. Gastric ulcers induced by acid accumulation and by stress in pylorus occluded rats. Eur. J. Pharmac. 26: 15-21. 1.974.
- 139.- BHARGAVA, K. P., GUPTA, G. P y GUPTA, M. B. Central GABA-ergic mechanism in stress-induced gastric ulceration. Br. J. Pharmac. 84: 619-623. 1.985.
- 140.- SENAY, E. C y LEVINE, R. J. Synergism between cold and restraint for rapid production of stress ulcers in rats. Proc. Soc. Exp. Biol. 124: 1221-1223. 1.967.
- 141.- BOWERY, N. G., HILL, D. R y DUDSON, A. L. Characteristics of GABA_B receptor binding sites on rat whole brain synaptic membranes. Br. J. Pharmac. 78: 191-206. 1.983.
- 142.- KURIYAMA, K y SZE, P. Y. Blood-brain barrier to ³H-gamma-aminobutyric acid in normal and aminoxyacetic acid-treated animals. Neuropharmacology. 10: 103-108. 1.971.
- 143.- BISWAS, B y CARLSSON, A. Effect of intraperitoneally administered GABA on the locomotor activity of mice. Psychopharmacology. 59: 91-94. 1.978.

- 144.- LOSCHER, W y FREY, H. H. Transport of GABA at the blood-CSF interface. *J. Neurochem.* 38: 1072-1079. 1.982.
- 145.- BRODIE, D. A., MARSHALL, R. W y MORENO, O. M. Effect of restraint on gastric acidity in rat. *Amer. J. Physiol.* 202: 812-814. 1.962.
- 146.- HASE, R y MOSS, B. J. Microvascular changes of gastric mucosa in the development of stress ulcers in rats. *Gastroenterology.* 15: 224. 1.973.
- 147.- DEKANSKI, J. B., McDONALD, A., PARKE, D. V y SACRA, P. Effect of gasting stress and drung on gastric glycoprotein synthesis in the rat. *Br. J. Pharmacol.* 55: 387-392. 1.975.
- 148.- KITAGAWA, H., EUJIWARA, M y OSUMI, Y. Effects of water immersion stress on gastric secretion and mucosal blood flow in rats. *Gastroenterology.* 77: 298. 1.979.
- 149.- LACY, E. R y ITO, S. Microscopic analysis of ethanol damage to rat gastric mucosa after treatment with a prostaglandin. *Gastroenterology.* 83: 619. 1.982.
- 150.- BHARGAVA, K. P., GUPTA, G. P y GUPTA, M. B. Central GABA-ergic mechanism in stress-induced gastric ulceration. *Br. J. Pharmacol.* 84: 619-623. 1.985.
- 151.- BRODIE, D. A. Experimental peptic ulcer. *Gastroenterology.* 55: 125-134. 1.968.
- 152.- GOLDMAN, H y ROSOFF, C. B. Pathogenesis of acute gastric stress ulcers. *Amer. J. Pathol.* 52: 227-243. 1.968.
- 153.- DAI, S y OGLE, C. W. Effects of stress and of autonomic

blockers on gastric mucosal microcirculation in rats.

Eur. J. Pharmacol. 30: 86. 1.975.

- 154.- HARPER, A. A., REDD, J. B y SMY, J. R. Gastric blood flow in anesthetized cats. J. Physiol. 194: 795. 1.968.
- 155.- ALLEN, A y GARNER, A. Gastric mucus and bicarbonate secretion and their possible role in mucosal protection. Gut. 21: 249-262. 1.980.
- 156.- FILE, S. E y PEARCE, J. B. Benzodiazepines reduced gastric ulcers induced in rats by stress. Br. J. Pharmacol. 74: 593. 1.981.
- 157.- PFEIFFER, C. J. Histamine in Duodenal Versus Gastric Ulcer. Proceedincs IUPHAR 9TH International Congress of Pharmacology. London. 275-280. 1.984.
- 158.- OSUMI, Y. Possible Roles of Central Catecholamine in regulation of gastric functions. En: Advances in Pharmacology and Therapeutics. Ed: Yoshida, H., Hagihara, Y y Ebashi, S. Pergamon Press, Oxford. 5: 257-261. 1.981.



IX. APENDICE:

TABLAS DE DATOS ORIGINALES

Tabla XIX: Resultados obtenidos en el modelo experimental de úlceras gástricas inducidas por estrés en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº. U. TOTALES			I.U. ADAMI	I. LESIVO
		GLANDULARES	RUMENALES	< 3 3-5 > 5		
230	+	1	0	1 0 0	2	3'3
230	+	3	0	3 0 0	2	6
280	+	11	0	11 0 0	3	17'6
170	+	1	0	0 0 1	3	4'3
220	+	8	0	8 0 0	3	13'8
240	+	3	0	3 0 0	2	6
240	+	4	0	4 0 0	2	7'3

Tabla XX : Resultados obtenidos en el modelo experimental de úlceras gástricas inducidas por histamina en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº .U. TOTALES			I.U. ADAMI	I. LESIVO		
		GLANDULARES	RUMENALES					
				< 3	3-5	> 5		
240	-	5	0	3	1	1	3	9'6
240	+	2	0	2	0	0	2	4'7
250	-	5	0	5	0	0	2	8'6
260	+	6	0	3	3	0	3	10'9
240	+	3	0	3	0	0	2	6
250	+	5	0	3	2	0	3	9'6
270	+	5	0	4	1	0	3	9'6

Tabla XXI :Resultados obtenidos en el modelo experimental de úlceras gástricas inducidas por indometacina en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº.U.TOTALES			< 3	3-5	> 5	I.U.ADAMI	I.LESIVO
		GLANDULARES	RUMENALES						
200	+	31	0	27	1	3	4	36'8	
250	-	2	0	2	0	0	2	4'1	
210	-	18	0	18	0	0	3	22'1	
200	-	53	0	47	5	1	4	60'1	
230	-	12	0	12	0	0	3	15'7	
180	-	10	0	10	0	0	3	13'6	
220	+	28	12	40	0	3	3	48'5	

Tabla XXII: Resultados obtenidos en el modelo experimental de úlceras gástricas inducidas por ligadura de píloro en ratas. (Control oral).

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº.U. TOTALES			< 3	3-5	> 5	I.U. ADAMI	I. LESIVO
		GLANDULARES	RUMENALES						
250	+	1	39	39	1	0	5	48'5	
290	+	1	0	1	0	0	2	3'1	
260	+	40	0	30	10	0	5	48'5	
260	+	2	13	15	0	0	3	19'3	
260	+	0	3	3	0	0	2	5'3	
280	+	16	0	15	1	0	5	22'4	
240	+	2	0	2	0	0	2	4'2	

Tabla XXIII Resultados obtenidos en el modelo experimental de úlceras gástricas inducidas por ligadura de píloro en ratas. (Control intraperitoneal).

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº . U. TOTALES			I. U. ADAMI	I. LESIVO		
		GLANDULARES	RUMENALES	< 3			3-5	> 5
200	+	16	0	11	2	3	4	2'5
200	+	1	1	0	0	2	5	7'2
200	+	2	0	0	2	0	4	6'2
235	+	37	0	37	0	0	3	43'5
220	+	3	9	6	1	5	4	17'1
200	+	12	0	11	1	0	3	16'1
205	+	4	20	22	2	0	4	30'3

Tabla XXIV: Efecto de la administración del GABA (100 mg/kg p.o.) sobre las úlceras gástricas inducidas por estrés en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº.U.TOTALES	< 3	3-5	> 5	I.U.ADAMI	I.LESIVO
200	-	0	0	0	0	1	1
250	-	3	2	1	0	3	8,50
180	+	3	2	1	0	3	8,50
180	-	4	4	0	0	2	9,33
180	-	0	0	0	0	1	1
280	-	0	0	0	0	0	0
180	+	2	1	1	0	3	6,67

Tabla XXV: Efecto de la administración del GABA (1000 mg/kg p.o.) sobre las úlceras gástricas inducidas por estrés en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº.U.TOTALES	< 3	3-5	> 5	I.U.ADAMI	I.LESIVO
140	-	0	0	0	0	0	0
140	-	0	0	0	0	0	0
140	-	1	1	0	0	2	
170	+	0	0	0	0	1	1
140	+	0	0	0	0	1	1
170	+	0	0	0	0	1	1
170	-	0	0	0	0	0	0

Tabla XXVI Efecto de la administración del GABA (100 mg/kg i.p.) sobre las úlceras gástricas inducidas por estrés en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº.U.TOTALES	< 3	3-5	> 5	I.U.ADAMI	I.LESIVO
350	-	0	0	0	0	1	1
320	+	0	0	0	0	1	1
280	+	0	0	0	0	1	1
350	-	0	0	0	0	0	0
220	-	15	15	0	0	3	27,4
280	+	0	0	0	0	1	1
320	-	1	0	0	1	3	4,6

Tabla XXVII : Efecto de la administración del GABA (1000 mg/kg i.p.) sobre las úlceras gástricas inducidas por estrés en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº.U.TOTALES	< 3	3-5	> 5	I.U.ADAMI	I.LESIVO
140	-	0	0	0	0	0	0
150	-	0	0	0	0	0	0
150	+	0	0	0	0	1	1
160	+	0	0	0	0	1	1
150	-	0	0	0	0	0	0
150	+	0	0	0	0	1	1
150	+	0	0	0	0	1	1

Tabla XXVIII: Efecto de la administración del GABA (100 mg/kg p.o.) sobre las úlceras gástricas inducidas por histamina en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº.U.TOTALES	< 3	3-5	> 5	I.U.ADAMI	I.LESIVO
230	-	0	0	0	0	0	0
180	-	3	2	1	0	3	8,7
180	+	0	0	0	0	1	1
180	-	1	1	0	0	2	3,9
200	+	0	0	0	0	1	1
180	+	0	0	0	0	1	1
200	+	7	7	0	0	3	16,4

Tabla XXIX Efecto de la administración del GABA (1000 mg/kg p.o.) sobre las úlceras gástricas inducidas por histamina en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº.U.TOTALES	< 3	3-5	> 5	I.U.ADAMI	I.LESIVO
270	+	0	0	0	0	1	1
290	+	1	1	0	0	2	13
250	+	0	0	0	0	1	1
270	+	0	0	0	0	1	1
250	+	0	0	0	0	1	1
290	+	0	0	0	0	1	1
270	+	0	0	0	0	1	1

Tabla XXX : Efecto de la administración del GABA (100 mg/kg i.p.) sobre las úlceras gástricas inducidas por histamina en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº.U.TOTALES	< 3	3-5	> 5	I.U.ADAMI	I.LESIVO
280	+	0	0	0	0	1	1
300	+	2	1	1	0	2	5,8
220	-	2	2	0	0	2	5,8
300	+	0	0	0	0	1	1
300	-	2	2	0	0	2	5,8
320	-	1	0	1	0	3	4,9
320	-	4	4	0	0	2	9,6

Tabla XXXI : Efecto de la administración del GABA (1000 mg/kg i.p.) sobre las úlceras gástricas inducidas por histamina en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº.U.TOTALES	< 3	3-5	> 5	I.U.ADAMI	I.LESIVO
270	+	0	0	0	0	1	1
260	+	0	0	0	0	1	1
260	+	0	0	0	0	1	1
270	+	2	2	0	0	2	14
270	+	0	0	0	0	1	1
260	+	0	0	0	0	1	1
240	-	0	0	0	0	0	0

Tabla XXXII : Efecto de la administración del GABA (100 mg/kg p.o.) sobre las úlceras gástricas inducidas por indometacina en ratas

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº.U.TOTALES	< 3	3-5	> 5	I.U.ADAMI	I.LESIVO
260	-	20	14	3	3	4	25
260	-	23	21	2	0	3	27,1
280	+	47	43	3	1	3	52,3
260	+	25	24	1	0	3	29,2
220	+	35	34	0	1	3	39,7
260	+	18	17	0	1	1	21,9
300	+	37	36	1	0	3	41,8

Tabla XXXIII Efecto de la administración del GABA (1000 mg/kg p.o.) sobre las úlceras gástricas inducidas por indometacina en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº.U.TOTALES	< 3	3-5	> 5	I.U.ADAMI	I.LESIVO
270	-	5	5	0	0	2	7,6
280	+	20	18	1	1	4	26,5
250	+	23	22	1	0	3	28,8
270	-	21	21	0	0	3	26,6
280	+	0	0	0	0	1	1
300	+	0	0	0	0	1	1
240	+	12	9	3	0	4	17,5

Tabla XXXIV: Efecto de la administración del GABA (100 mg/kg i.p.) sobre las úlceras gástricas inducidas por indometacina en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº.U.TOTALES	< 3	3-5	> 5	I.U.ADAMI	I.LESIVO
120	-	15	15	0	0	3	19
130	+	32	22	6	4	4	38,3
140	+	14	11	1	2	4	19
130	+	16	13	2	1	3	20,1
140	+	34	34	0	0	3	39,4
120	-	4	4	0	0	2	6,3
130	+	26	3	21	4	4	31,8

Tabla XXXV :Efecto de la administración del GABA (1000 mg/kg i.p.) sobre las úlceras gástricas inducidas por indometacina en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº.U.TOTALES	< 3	3-5	> 5	I.U.ADAMI	I.LESIVO
130	+	0	0	0	0	1	1
130	-	8	5	2	1	3	11,9
130	-	12	12	0	0	3	16,3
130	-	4	4	0	0	2	6,4
120	-	15	11	2	2	4	20,6
140	-	14	12	1	1	3	18,5
120	+	38	36	2	0	4	46,2

Tabla XXXVI :Efecto de la administración del GABA (100 mg/kg p.o.) sobre las úlceras gástricas inducidas por ligadura de píloro en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº.U.TOTALES			I.U.ADAMI	I.LESIVO		
		GLANDULARES	RUMENALES	< 3			3-5	> 5
300	+	0	13	12	0	1	3	17'65
300	-	0	0	0	0	0	0	0
370	+	0	40	39	1	0	5	50
260	+	2	6	8	0	0	3	12
300	-	3	0	3	0	0	2	5'4
240	-	1	6	7	0	0	3	10'9
220	+	1	7	8	0	0	5	14

Tabla XXXVII: Efecto de la administración del GABA (1000 mg/kg p.o.) sobre las úlceras gástricas inducidas por ligadura de píloro en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº.U.TOTALES			I.U.ADAMI	I.LESIVO		
		GLANDULARES	RUMENALES	< 3			3-5	> 5
165	+	3	2	3	1	1	4	10'3
175	+	1	3	4	0	0	2	7
130	+	9	3	12	0	0	3	18
170	+	2	0	1	1	0	3	5'5
150	+	3	3	3	2	1	4	11'5
160	+	5	2	7	0	0	3	11'8
160	+	4	0	3	1	0	3	8

Tabla XXXVIII :Efecto de la administración del GABA (100 mg/kg i.p.) sobre las úlceras gástricas inducidas por ligadura de píloro en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº.U.TOTALES			I.U.ADAMI	I.LESIVO		
		GLANDULARES	RUMENALES					
				< 3	3-5	> 5		
110	+	0	0	0	0	0	1	1
110	-	1	6	7	0	0	3	11'6
110	+	1	6	6	0	1	3	18'6
110	+	0	25	24	0	1	4	34'8
110	-	3	1	4	0	0	2	6'9
110	+	0	0	0	0	0	1	1
110	+	0	0	0	0	0	1	1

Tabla XXXIX: Efecto de la administración del GABA (1000 mg/kg i.p.) sobre las úlceras gástricas inducidas por ligadura de píloro en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº.U.TOTALES			I.U.ADAMI	I.LESIVO		
		GLANDULARES	RUMENALES					
				< 3	3-5	> 5		
270	+	1	0	1	0	0	2	3'8
220	+	5	0	4	0	1	3	12'2
310	+	3	2	3	1	1	3	12'2
320	+	0	0	0	0	0	1	1
320	+	1	0	1	0	0	2	3'8
320	+	0	0	0	0	0	1	1
280	-	0	0	0	0	0	0	0

Tabla XL: Efecto de la administración del baclofén (1 mg/kg p.o.) sobre las úlceras gástricas inducidas por estrés en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº.U.TOTALES	< 3	3-5	> 5	I.U.ADAMI	I.LESIVO
140	+	18	18	0	0	3	25,6
135	+	4	4	0	0	2	7
140	+	0	0	0	0	1	1
135	+	1	1	0	0	2	3,6
135	+	5	4	0	1	3	9,3
135	+	7	7	0	0	3	11,8
150	+	4	4	0	0	2	7

Tabla XLI .Efecto de la administración del baclofén (10 mg/kg p.o.) sobre las úlceras gástricas inducidas por estrés en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº.U.TOTALES	< 3	3-5	> 5	I.U.ADAMI	I.LESIVO
170	+	18	15	3	0	4	26
140	-	6	5	1	0	3	10,3
170	+	4	3	0	1	3	7,9
160	+	1	0	1	0	3	4,2
160	+	11	11	0	0	3	16,4
190	+	2	2	0	0	2	4,4
150	-	3	3	0	0	2	5,7

Tabla XLII: Efecto de la administración del baclofén (1 mg/kg i.p.) sobre las úlceras gástricas inducidas por estrés en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº.U.TOTALES	< 3	3-5	> 5	I.U.ADAMI	I.LESIVO
140	+	0	0	0	0	1	1
140	-	1	1	0	0	2	0,3
140	+	4	2	0	2	3	8,1
140	+	25	24	0	1	3	35,1
140	+	0	0	0	0	1	1
140	+	5	5	0	0	2	8,4
210	+	4	0	0	0	1	1

Tabla XLIII: Efecto de la administración del baclofén (10 mg/kg i.p.) sobre las úlceras gástricas inducidas por estrés en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº.U.TOTALES	< 3	3-5	> 5	I.U.ADAMI	I.LESIVO
150	+	3	3	0	0	2	7,3
150	+	3	3	0	0	2	7,3
150	-	0	0	0	0	0	0
180	+	0	0	0	0	1	1
150	+	1	1	0	0	2	3,8
180	+	3	3	0	0	2	7,3
150	+	3	3	0	0	2	7,3

Tabla XLIV: Efecto de la administración del baclofén (1 mg/kg p.o.) sobre las úlceras gástricas inducidas por histamina en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº.U.TOTALES	< 3	3-5	> 5	I.U.ADAMI	I.LESIVO
140	-	2	2	0	0	2	4,6
130	-	3	2	1	0	3	6,9
110	+	0	0	0	0	1	1
150	+	0	0	0	0	1	1
170	+	15	15	0	0	3	22,7
140	+	10	10	0	0	3	16,1
170	+	2	2	0	0	2	4,6

Tabla XLV: Efecto de la administración del baclofén (10 mg/kg p.o.) sobre las úlceras gástricas inducidas por histamina en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº.U.TOTALES	< 3	3-5	> 5	I.U.ADAMI	I.LESIVO
140	-	1	1	0	0	2	13
140	-	0	0	0	0	0	0
160	+	0	0	0	0	1	1
160	+	0	0	0	0	1	1
160	+	0	0	0	0	1	1
160	+	0	0	0	0	1	1
160	-	0	0	0	0	0	0



Tabla XLVI: Efecto de la administración del baclofén (1 mg/kg i.p.) sobre las úlceras gástricas inducidas por histamina en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº.U.TOTALES	< 3	3-5	> 5	I.U.ADAMI	I.LESIVO
140	+	7	7	0	0	3	20
160	-	0	0	0	0	0	0
230	+	0	0	0	0	1	1
180	-	0	0	0	0	0	0
180	-	0	0	0	0	0	0
140	-	0	0	0	0	0	0
180	+	0	0	0	0	1	1

Tabla XLVII: Efecto de la administración del baclofén (10 mg/kg i.p.) sobre las úlceras gástricas inducidas por histamina en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº.U.TOTALES	< 3	3-5	> 5	I.U.ADAMI	I.LESIVO
180	+	2	2	0	0	2	5,8
180	-	2	2	0	0	2	5,8
210	+	6	5	0	1	3	14,4
200	-	0	0	0	0	0	0
230	-	1	1	0	0	2	3,9
180	-	0	0	0	0	0	0
240	+	0	0	0	0	1	1

Tabla XLVIII: Efecto de la administración del baclofén (1 mg/kg p.o.) sobre las úlceras gástricas inducidas por indometacina en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº.U.TOTALES	< 3	3-5	> 5	I.U.ADAMI	I.LESIVO
220	-	24	24	0	0	3	28,5
200	+	30	29	0	1	3	34,8
200	+	20	19	0	1	3	24,2
220	+	55	54	1	0	3	61,3
220	+	23	20	2	1	4	28,4
200	-	11	7	4	0	4	15,7
220	-	2	2	0	0	2	4,1

Tabla XLIX: Efecto de la administración del baclofén (10 mg/kg p.o) sobre las úlceras gástricas inducidas por indometacina en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº.U.TOTALES	< 3	3-5	> 5	I.U.ADAMI	I.LESIVO
120	+	11	10	0	1	3	15,7
100	+	21	14	2	5	4	28,2
100	+	12	6	1	5	4	17,8
135	+	9	9	0	0	3	13,4
150	+	7	7	0	0	3	11
120	+	4	4	0	0	2	6,6
135	-	2	2	0	0	2	4,3

Tabla L: Efecto de la administración del baclofén (1 mg/kg i.p.) sobre las úlceras gástricas inducidas por indometacina en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº.U.TOTALES	< 3	3-5	> 5	I.U.ADAMI	I.LESIVO
220	+	25	25	0	0	3	29,1
220	+	20	20	0	0	3	23,9
220	+	73	72	0	1	4	80,3
230	+	6	6	0	0	3	9,3
240	+	32	31	0	1	3	36,5
260	+	24	22	2	0	3	28,1
200	+	30	30	0	0	3	34,4

Tabla LI : Efecto de la administración del baclofén (10 mg/kg i.p.) sobre las úlceras gástricas inducidas por indometacina en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº.U.TOTALES	< 3	3-5	> 5	I.U.ADAMI	I.LESIVO
160	+	15	15	0	0	3	21,1
160	+	5	5	0	0	2	8
160	-	0	0	0	0	0	0
190	+	7	7	0	0	3	11,4
130	+	1	1	0	0	2	3,2
130	+	1	1	0	0	2	3,2
145	+	20	18	0	2	4	28,1

Tabla LII : Efecto de la administración del baclofén (1 mg/kg p.o.) sobre las úlceras gástricas inducidas por ligadura de píloro en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº .U. TOTALES			I.U. ADAMI	I. LESIVO		
		GLANDULARES	RUMENALES					
				< 3	3-5	> 5		
100	+	12	0	11	0	1	3	17'5
100	+	5	1	4	2	0	3	10'3
130	+	2	1	2	0	1	5	8'6
150	+	1	0	1	0	0	2	3'2
150	+	1	2	2	0	1	5	8'6
150	+	1	5	4	2	0	3	10'3
150	+	4	13	17	0	0	3	23'6

Tabla LIII : Efecto de la administración del baclofén (10 mg/kg p.o.) sobre las úlceras gástricas inducidas por ligadura de píloro en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº.U.TOTALES			I.U.ADAMI	I.LESIVO		
		GLANDULARES	RUMENALES					
				< 3	3-5	> 5		
150	+	0	1	0	0	1	5	6'4
150	+	5	3	5	1	2	5	15'9
150	-	0	15	13	2	0	4	24'4
130	+	1	0	1	0	0	2	3'4
150	+	0	2	2	0	0	2	4'7
150	+	0	0	0	0	0	1	1
110	+	1	0	1	0	0	2	3'3

Tabla LIV: Efecto de la administración del baclofén (1 mg/kg i.p.) sobre las úlceras gástricas inducidas por ligadura de píloro en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº.U.TOTALES			I.U.ADAMI	I.LESIVO		
		GLANDULARES	RUMENALES					
				< 3	3-5	> 5		
110	+	14	19	30	1	2	5	43'8
130	+	1	1	0	1	1	3	5'4
160	+	0	0	0	0	0	1	1
120	+	4	7	10	1	0	3	15'9
120	+	0	0	0	0	0	1	1
130	+	0	0	0	0	0	1	1
145	+	2	9	11	0	0	3	15'9

Tabla LV : Efecto de la administración del baclofén (10 mg/kg i.p.) sobre las úlceras gástricas inducidas por ligadura de píloro en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº.U.TOTALES			I.U.ADAMI	I.LESIVO		
		GLANDULARES	RUMENALES	< 3			3-5	> 5
130	+	2	2	4	0	0	2	7'8
130	+	1	0	1	0	0	2	3'5
150	+	4	0	2	2	0	3	8'8
150	+	3	4	7	0	0	3	13'2
130	+	0	0	0	0	0	1	1
120	+	0	2	1	0	1	5	5'9
130	+	2	2	4	0	0	2	7'8

Tabla LVI :Efecto de la administración de bicuculina (3 mg/kg p.o.) sobre las úlceras gástricas inducidas por estrés en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº.U.TOTALES	< 3	3-5	>5	I.U.ADAMI	I.LESIVO
140	+	7	7	0	0	3	11
150	-	1	1	0	0	2	3,1
150	+	34	34	0	0	3	41,7
130	+	0	0	0	0	1	1
140	+	19	19	0	0	3	24,6
160	+	0	0	0	0	1	1
130	+	12	11	0	1	3	16,6

Tabla LVII: Efecto de la administración de bicuculina (3 mg/kg i.p.) sobre las úlceras gástricas inducidas por estrés en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº.U.TOTALES	< 3	3-5	> 5	I.U.ADAMI	I.LESIVO
110	+	15	13	1	1	3	20,5
110	+	11	11	0	0	3	16,2
170	+	2	2	0	0	2	4,4
145	+	0	0	0	0	1	1
115	+	13	13	0	0	3	18,5
170	-	3	3	0	0	2	5,6
145	+	7	6	0	1	3	11,4

Tabla LVIII: Efecto de la administración de bicuculina (3 mg/kg p.o.) sobre las úlceras gástricas inducidas por histamina en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº.U.TOTALES	< 3	3-5	> 5	I.U.ADAMI	I.LESIVO
140	-	0	0	0	0	0	0
130	+	0	0	0	0	1	1
130	+	0	0	0	0	1	1
100	+	0	0	0	0	1	1
130	+	0	0	0	0	1	1
130	+	0	0	0	0	1	1
140	+	0	0	0	0	1	1

Tabla LIX: Efecto de la administración de bicuculina (3 mg/kg i.p.) sobre las úlceras gástricas inducidas por histamina en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº.U.TOTALES	< 3	3-5	> 5	I.U.ADAMI	I.LESIVO
130	-	5	5	0	0	2	13,3
160	+	0	0	0	0	1	1
130	+	0	0	0	0	1	1
160	+	0	0	0	0	1	1
140	+	0	0	0	0	1	1
130	+	0	0	0	0	1	1
160	+	3	3	0	0	2	8,8

Tabla LX: Efecto de la administración de bicuculina (3 mg/kg p.o.) sobre las úlceras gástricas inducidas por indometacina en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº.U.TOTALES	< 3	3-5	> 5	I.U.ADAMI	I.LESIVO
130	-	2	1	1	0	3	5,1
130	+	25	24	1	0	3	29,8
145	+	25	25	0	0	3	29,8
145	+	8	7	0	1	3	11,6
130	+	10	10	0	0	3	13,8
145	+	50	50	0	0	3	56,6
130	+	18	17	0	1	3	22,3

Tabla LXI : Efecto de la administración de bicuculina (3 mg/kg i.p.) sobre las úlceras gástricas inducidas por indometacina en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº.U.TOTALES	< 3	3-5	> 5	I.U.ADAMI	I.LESIVO
160	+	52	52	0	0	3	58,8
130	+	7	6	1	0	3	10,5
160	-	5	5	0	0	2	7,4
130	+	20	20	0	0	3	24,5
160	+	4	4	0	0	2	6,3
130	+	29	29	0	0	3	34,1
170	+	19	18	0	1	5	25,4

Tabla LXII Efecto de la administración de bicuculina (3 mg/kg p.o.) sobre las úlceras gástricas inducidas por ligadura de píloro en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº.U.TOTALES			I.U.ADAMI	I.LESIVO		
		GLANDULARES	RUMENALES					
				< 3	3-5	> 5		
130	+	9	10	15	1	3	4	24
150	-	3	27	27	3	0	4	35'7
180	+	6	3	7	2	0	4	13'5
160	+	5	55	56	4	0	4	67'3
140	+	6	1	6	1	0	3	10'4
140	+	8	16	24	0	0	3	28'3
130	+	2	30	28	1	3	4	37'8

Tabla LXIII : Efecto de la administración de bicuculina (3 mg/kg i.p.) sobre las úlceras gástricas inducidas por ligadura de píloro en ratas.

PESO (g)	HEMORRAGIA	Nº.U.TOTALES			I.U.ADAMI	I.LESIVO		
		GLANDULARES	RUMENALES					
				< 3	3-5	> 5		
110	-	15	0	12	2	1	4	20'1
130	+	17	8	12	7	6	5	31'8
130	+	13	7	12	1	7	5	26'5
130	+	8	1	3	1	5	5	14'7
130	+	10	11	14	2	5	5	27'5
130	+	5	18	23	0	0	3	27'7
120	+	5	18	22	0	1	5	29'7