

# Efectos del veneno del *Buthus eupeus*, sobre la secreción gástrica

Effects of *Buthus eupeus* venom upon gastric secretion

GROSSPIETSCH John<sup>1</sup>, ZAVALETA Alfonso<sup>1,2,3</sup> Grishin Eugene<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Laboratorio de Farmacología, Departamento Académico de Ciencias Fisiológicas, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

<sup>2</sup>Dirección de Investigación Epidemiológica de Enfermedades Transmisibles, Instituto Nacional de Salud, Lima, Perú.

<sup>3</sup>Instituto de Investigación en Productos Naturales, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

<sup>4</sup>Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry, U.S.S.R., Academy of Sciences, Moscú, Rusia.

## SUMMARY

The administration of *B. Eupeus* scorpion venom by the intravenous route (at a dose of 0.25 mg/kg) increases the gastric secretion of acid and pepsinogen in the rat, without influencing the secreted volume. Both acid and pepsinogen secretion were inhibited by atropine and vagotomy. The gastric acid secretion was increased by scorpion venom and this effect was reduced by cimetidine and hexamethonium treatment. The effects of *B. Eupeus* scorpion venom upon rat gastric secretion is due to a neurotoxic effect at pre and postganglionic parasymphathetic level. (*Rev Med Hered* 1993;4(2):58-61)

**KEY WORDS:** Scorpion venom, *Buthus eupeus*, gastric secretion.

## RESUMEN

La administración intravenosa del veneno del escorpión *B. eupeus* (a dosis de 0.25 mg/kg) incrementa la secreción gástrica de ácido y pepsinógeno en la rata, sin influenciar el volumen secretado. Ambas secreciones de ácido y pepsinógeno fueron inhibidas por la atropina y la vagotomía. La secreción gástrica de ácido fue incrementada por el veneno de escorpión y este efecto fue disminuido por el tratamiento con cimetidina y hexamethonium. Los efectos del veneno de *B. eupeus* sobre la secreción gástrica de la rata son debidas a un efecto neurotóxico a nivel pre y postganglionar parasimpático. (*Rev Med Hered* 1993; 4(2): 58-61)

PALABRAS CLAVE: Veneno de escorpión, *Buthus eupeus*, secreción gástrica.

## INTRODUCCIÓN

Los venenos de escorpión poseen una variedad de neurotoxinas polipeptídicas de bajo peso molecular, que alternan la transmisión del potencial de acción en una variedad de células excitables (neuronas, células cardíacas y otras) (1). Sobre el sistema nervioso, estas toxinas actúan a nivel presináptico impidiendo la inactivación de los canales de sodio de la membrana neuronal (2). Los efectos farmacológicos resultantes de la picadura de escorpión incluyen diversos tipos de desórdenes respiratorios, circulatorios, digestivos, urinarios y hasta sensoriales (1), atribuibles a la acción de las neurotoxinas presentes en el veneno. Los venenos de escorpiones de los géneros *Tityus*, *Androctonus*, *Centruroides* y *Buthus* entre otros, provocan variados desórdenes digestivos que incluyen náuseas, vómitos, salivación excesiva (1,3), incremento en el volumen del jugo gástrico y de los niveles de ácido y enzimas liberados (4,5), así como la estimulación de los movimientos peristálticos (1). Igualmente afectan diversos sistemas enzimáticos, repercutiendo en una variación en los niveles de histamina (6), de glucosa (7,8), de catecolaminas y de insulina circulantes (9). En este trabajo se estudian los efectos *in vivo* del veneno de escorpión *Buthus eupeus* sobre la secreción gástrica de la rata.

## MATERIAL Y MÉTODO

El veneno liofilizado de *B. eupeus* (Asia central), fue obtenido en el Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry, U.S.S.R. Academy of Sciences y los ejemplares de referencia se encuentran depositados en el museo del Instituto. Para el estudio se emplearon ratas Holtzman machos adultos de 250 a 350g de peso. En un experimento típico se anestesia a la rata con pentobarbital sódica (30mg/kg,ip); y a continuación se inyecta 0.1 ml de salino (0.9% ClNa) o de veneno liofilizado resuspendido en salino (0.25 mg/kg) por vía intravenosa, utilizando un catéter insertado previamente en la vena derecha. Treinta minutos después, y aún bajo efecto del anestésico, el animal es sacrificado mediante decapitación y el estómago se liga a nivel del cardis y del píloro y se retira de la cavidad abdominal. El contenido estomacal se vierte en un beacker; su volumen se determina con una pipeta de vidrio de 0.1 ml, y se separan dos alícuotas de 0.05 ml cada una para determinar la acidez y la actividad enzimática de pepsina. Para la titulación, el volumen de la muestra se enrasa a 0.5 ml con agua destilada y se titula con NaOH 0.01N empleando como indicador una mezcla 1:1 de 0.1% rojo neutral en etanol y 0.1% azul de metileno en etanol (pI=7). El resultado final es expresado en mEq de HCl liberados. La cantidad relativa de pepsina en el jugo gástrico es determinada según el método descrito por Herriott en 1955, y se expresa en moles de triptofano liberado (10). Los resultados se evaluaron estadísticamente mediante la prueba t de Student.

Para el estudio de la acción de los inhibidores, las ratas fueron pretratadas 10 minutos antes de inyectarse el veneno con: atropina (1 mg/kg, iv) ó cimetidina (5mg/kg,iv) ó hexametonio (10 mg/kg,iv). El grupo control de ratas tratadas con inhibidores recibió 0.1ml de salino en lugar de veneno. Un grupo de seis ratas fue sometido a una vagotomía subdiafragmática

bilateral y alimentado durante 7 días con dieta líquida. Posteriormente se inyectó salino o veneno de *B. eupeus* según el procedimiento descrito anteriormente.

## RESULTADOS

Los resultados obtenidos son mostrados en la [Tabla 1](#). No se registraron diferencias en el volumen del contenido gástrico entre ninguno de los grupos control, ni entre aquellos en que se aplicó el veneno versus sus respectivos controles inyectados con salino; sin embargo, el veneno de escorpión incrementó significativamente los niveles de ácido y pepsina liberados (t student,  $p < 0.05$ ). El efecto sobre la liberación de ácido no se manifestó en aquellos animales que habían sido pretratados con atropina, cimetidina, hexametonio o vagotomía. En cambio el efecto sobre la liberación enzimática dejó de observarse sólo en los animales pretratados con atropina o previamente operados (Tabla 1).

## DISCUSIÓN

Orlov et al, informaron que dosis de 2.5mg/kg ip de veneno de *B. eupeus* desencadenaban hiperinsulinemia en ratas, seguida de hiperglicemia (9) por lo que se podría postular que la liberación de insulina inducida por el veneno incrementaría la actividad de la histidina-decarboxilasa en las células ECL, siendo éstas fuentes de histamina para la célula parietal (11,12). Por otro lado, la acción neural del veneno estimularía la secreción de ácido de modo directo a través del nervio vago o de neuronas intramurales (2,11,13), o de modo indirecto por acción sobre células G y ECL (11,14,16) incrementando la secreción ácida del estómago por una doble vía (neuronal y hormonal, [Figura 1](#)). Nuestros resultados apoyan la hipótesis de que el efecto del veneno de *B. eupeus* sobre la secreción ácida gástrica se debe principalmente a un efecto parasimpático preganglionar, ya que es sensible a la vagotomía subdiafrágica bilateral y sobre todo a la acción del hexametonio (Tabla 1), aunque no pueda descartarse la posibilidad de otras vías de acción.

La liberación de pepsinógeno se ve estimulada por la presencia de ácido en el estómago mediante neuronas intramurales que hacen sinapsis con receptores muscarínicos de la célula principal (17). Si el efecto del veneno de escorpión fuese sólo preganglionar (efecto nicotínico), no hubiese podido estimular la secreción de pepsinógeno mediante el incremento en la liberación de ácido cuando ésta se vio inhibida por cimetidina o hexametonio. Así mismo, la acción del veneno sobre la liberación de pepsinógeno sólo se ve inhibida por presencia de atropina, o por vagotomía (Tabla 1). Otro mecanismo ha sido estudiado por Lundell y Svensson (18) empleando bolsas de Pavlov en ratas vagotomizadas, donde la gastrina estimula la secreción de pepsinógeno. Investigaciones futuras podrían explicar la aparente contraindicación de la acción del veneno sobre la célula parietal (preganglionar) y sobre la célula principal (intramural)

### Agradecimiento:

A R. León Barúa por la revisión crítica del manuscrito. Este trabajo fue financiado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONCYTEC) del Perú, y se llevó a cabo en el marco del convenio de cooperación suscrito entre el Instituto Nacional de Salud del Perú, y

la Universidad Peruana Cayetano Heredia. A. Zavaleta es beneficiario de Apoyo al Investigador que patrocina el CONCYTEC del Perú.

### **Correspondencia:**

Dr. Alfonso Zavaleta

Laboratorio de Farmacología, Departamento Académico de Ciencias Fisiológicas. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Av. Honorio Delgado 430, San Martín de Porres. Lima, Perú.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

- 1.Zavaleta A. Veneno del escorpión: Bioquímica y Farmacología. Boletín de Lima 1983; 30:75.
- 2.Catterall W.A. Neurotoxins that act on voltaje sensitive sodium channels in excitable membranas. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1980; 20:15.
- 3.Batholomew C. Acute scorpion pancreatitis in Trinidad. British Medical Journal 1970; 1:666.
- 4.Gonzaga H.M.S Alzamora J.K. Cunha-Melo, & L. Freire-Maia. Gastric secretion induced by scorpion toxin. Toxicon 1979; 17:316.
- 5.Cunha-Melo, J.K, Gonzaga H.M.S., Alzadora F & L. Freire-Maia. Effects of purified scorpion toxin 1983; 21(6):843.
- 6.Ismail M, Osman O.H & EL-Asmar M.F. Pharmacological studies of the venom from the scorpion *Buthus minax*. Toxicol 1973; 11:15.
- 7.Venkateswarlu K.V, Surendra Reddy K.V & Susura Babu. Effect of the scorpion *Heterometrus fulvipes* (L.Koch) venom on some enzyme system in rat (albino) tissues. Toxicon 1978; 31(2):143.
- 8.Orlov B.N, Egorov V.V, Gelashvili % Omarav Sh. Pharmacology of venom from the scorpion *Buthus eupeus*. Farmakol. Toksikol (Moscú) 43(6):730.
- 9.Orlov B.N, Gelashvili D.B, Egorov V.V, Sidney B.N & Potemkima T.Y. Disorders of neurohumoral regulation in rats affected by venom of the scorpion *Buthus eupeus*. Biology. Nauki (Moscú) 1983; 4:16.
- 10.Herriott R.M, Swine pepsin and pepsinogen p:3-7 IN: Colowick S.P.& N.O. Kaplan. (ed).Methods in enzimology. Vol 2. Academic Press Inc. Publishers Nueva York. 1955.
- 11.Hakanson R & G. Lledberg. The role of endogenous gastrin in the activation of gastric histidine decarboxilase in the rat. European Journal of Gastroenterology 1970; 12(1):94.
- 12.Soll A.H, & Wlash J.H.Regulation of gastric acid secretion. Ann Rev Physiol 1979;41-35.
- 13.Soll A.H, Lewis K.J & Beaven A. Isolation of histamine containing cells from rat gastric mucosa:Biochemical & morphologic differences from mast cells. Gastroenterology 1981; 80(4):717.
- 14.Tache Y, Maski W, Rivier J, Vale W & Brown M. Central nervous system inhibition of gastric section in the rat by gastrin-releasing peptide, a mammalian bombesin. Gastroenterology 1981; 81(2):298.
- 15.Schuberth M.L. & Makhlof G.M. Regulation of gastrin and somatostin secretion by intramural neurons.gastroenterology 1982; 83(3):626.

16. Hakanson R, Vallgren S, Ekelund M, Rehfeld J.F & Sundler F. The vagus exert trohic control of the stomach in the rat. *Gastroenterology* 1984; 86(1):28.
17. Johnson, L.R. Pepsin stimulated by tropical hydrochloric and acetic acids. *Gastroenterology* 1972;62(1):33.
18. Laudell, L & Svenson S.E. Alteration in secretory patterns following vagotomy in rats with pavlon or Heidenhain pauches. *Journal of Physiology* 1973;234:703.