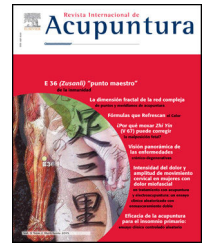




Revista Internacional de Acupuntura

www.elsevier.es/acu



Comentarios de los últimos artículos publicados

La electroacupuntura disminuye la 5-HT, el CGRP y aumenta el NPY en el eje cerebro-intestino en dos modelos de rata con síndrome de colon irritable, con predominio de diarrea (D-SCI)[☆]

Cristina Verástegui Escolano

Departamento de Anatomía y Embriología Humanas, Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz, Cádiz, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de noviembre de 2016

Aceptado el 10 de noviembre de 2016

Palabras clave:

Síndrome de colon irritable con predominio de diarrea

Eje cerebro-intestino

Electroacupuntura

5-hidroxitriptamina

Péptido relacionado con el gen de la calcitonina

Neuropéptido Y

R E S U M E N

Antecedentes: Examinar si la electroacupuntura (EA) podría disminuir la 5-hidroxitriptamina (5-HT) y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y aumentar el neuropéptido Y (NPY) en el eje cerebro-intestino (ECI) en D-SCI utilizando modelos de rata.

Métodos: Las ratas se expusieron aleatoriamente a estrés crónico impredecible durante 3 semanas, seguidas de 1 h de estrés agudo por restricción (CAS) tras 7 días de reposo, o a una decocción diaria a través de sonda de Senna (6 g/kg) más estrés de restricción crónica (durante 2 h, comenzando desde 1 h antes de aplicar la sonda) durante 2 semanas (ISC). Al final del tratamiento se examinaron los niveles de 5-HT, CGRP y NPY en el colon distal, la médula espinal y el hipotálamo.

Resultados: 1. Los dos modelos de rata mostraron características similares, por ejemplo, un mayor número de heces expulsadas en 1 h, una disminución en la ingesta de azúcar, una disminución de la distensión colorrectal, elevación del contenido de 5-HT, CGRP y disminución del NPY en el colon distal, médula espinal, hipotálamo ($p < 0,05$ frente a las ratas sanas de control). 2. Se desarrolló una serie de ecuaciones basadas en el análisis de la regresión y en la correlación. Los resultados del análisis demostraron que la 5-HT interviene en los cambios producidos en el hipotálamo, la médula espinal y el colon. La 5-HT y el CGRP de la médula espinal están estrechamente correlacionados con el comportamiento general y otros transmisores del ECI.

Conclusión: 1. En comparación con la 5-HT, el CGRP y el NPY (particularmente en la médula espinal) tenían una relación más estrecha con los síntomas de D-SCI inducidos por factores de estrés o por la decocción de Senna. 2. El tratamiento de EA podría restaurar el ECI a niveles equilibrados.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

[☆] Sun J, Wu X, Meng Y, Cheng J, Ning H, Peng Y, et al. Electro-acupuncture decreases 5-HT, CGRP and increases NPY in the brain-gut axis in two rat models of Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome(D-IBS). BMC Complement Altern Med. 2015;15:340.

Correo electrónico: cristina.verastegui@uca.es

<http://dx.doi.org/10.1016/j.acu.2016.11.002>

1887-8369/© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Electro-acupuncture decreases 5-HT, CGRP and increases NPY in the brain-gut axis in two rat models of Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome(D-IBS)

A B S T R A C T

Keywords:

Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (D-IBS)
Brain-gut axis
Electro-acupuncture
5-hydroxytryptamine
Calcitonin gene-related peptide
Neuro-peptide Y

Background: To examine whether electro-acupuncture (EA) could decrease 5-hydroxytryptamine (5-HT) and calcitonin gene-related peptide (CGRP), and increase neuro-peptide Y (NPY) in the brain-gut axis (BGA) in D-IBS using rat models.

Methods: Rats were randomly exposed to unpredictable chronic stress for 3 weeks followed by 1-hour acute restraint stress (CAS) after 7 days of rest, or daily gavage of Senna decoction (6 g/kg) plus chronic restraint stress (for a duration of 2 h, starting from 1 h prior to the gavage) for 2 weeks (ISC). The content of 5-HT, CGRP and NPY in the distal colon, spinal cord, hypothalamus was examined at the end of the treatment.

Results: 1. The two rat models exhibited similar characteristics, e.g., increased number of fecal pellets expelled in 1 h, decreased sacchar-intake, decreased CRD, elevated 5-HT, CGRP content and decreased NPY in the distal colon, spinal cord, hypothalamus ($P < 0.05$ vs. that in healthy control rats). 2. A series of equations was developed based on correlation regression analysis. The analysis results demonstrated that 5-HT mediates the changes in hypothalamus, spinal cord and colon. 5-HT and CGRP in spinal cord was closely correlated with general behavior evaluation and other transmitters in BGA.

Conclusion: 1. In comparison to 5-HT, CGRP and NPY (particularly in the spinal cord) had closer relationship with the D-IBS symptoms induced by either stress factors or Senna decoction. 2. EA treatment could restore the brain-gut axis to balanced levels.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Comentario

El síndrome de colon irritable con predominio de diarrea (D-SCI) es uno de los subtipos más comunes del SCI. Puede estar causado por estrés (psicológico y social) y/o por factores dietéticos. Los medicamentos que alteran la función del tracto gastrointestinal también pueden causar D-SCI. Los síntomas de este trastorno agravan el estrés, formándose así un círculo vicioso. Para tratar esta enfermedad se barajan varios métodos (incluyendo medicamentos), pero se ha comprobado que todos tienen eficacia limitada.

Un estudio previo de este grupo de investigación¹ demostró que la electroacupuntura (EA) podría reducir la gravedad y la frecuencia del dolor abdominal, la diarrea, la distensión abdominal y aumentar la calidad de vida en pacientes con SCI. Además, la terapia con acupuntura también demostró una buena regulación de los factores que influyen en el SCI, como la ansiedad, la restricción dietética y la respuesta social, entre otros. Según algunos trabajos sobre D-SCI parece ser que la acupuntura podría intervenir en la regulación del sistema nervioso central, el sistema inmunológico, el sistema endocrino y el tracto gastrointestinal, en particular mediante la excitabilidad de áreas funcionales cerebrales y neuronas del asta dorsal de la médula espinal². Para tratar de aclarar si el efecto de la acupuntura en el SCI es solo un efecto placebo o es un efecto curativo real —como lo demuestra el alivio de los síntomas del tracto intestinal o la regulación de los síntomas psicológicos—, los autores desarrollan dos modelos animales en los que fundamentar su hipótesis de trabajo y estudian los cambios producidos en 3 neurotransmisores que tienen

relación con el eje cerebro-intestino (ECI): 5-hidroxitriptamina (5-HT), péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y neuropéptido Y (NPY).

La serotonina o 5-HT es un transmisor importante en el ECI. Se ha demostrado que los antagonistas de sus receptores reducen la motilidad gastrointestinal y la sensibilidad de las vísceras³, por lo que representa en la actualidad un enfoque terapéutico prometedor para el SCI. El CGRP se correlaciona con la hipersensibilidad visceral. El NPY es un neurotransmisor importante en el plexo entérico y puede afectar a la transmisión colinérgica en el ganglio inferior de la mucosa intestinal y regular el estrés y el estado de ánimo al actuar a nivel del hipocampo y del hipotálamo.

Para el experimento se utilizaron 5 grupos de ratas Wistar formados por 12-16 animales por grupo (entre 100-120 g de peso, de 4 semanas de edad y de ambos sexos en una proporción de 1:1) alojados en una instalación libre de patógenos específicos (a $22 \pm 2^\circ\text{C}$), con períodos de 12/12 h de luz/oscuridad con disponibilidad de alimentos estándar para ratas y agua del grifo sin restricción. Después de una aclimatación de 1 semana, las ratas fueron expuestas aleatoriamente a una de las siguientes condiciones: estrés crónico impredecible durante 3 semanas seguido de 7 días de reposo y luego 1 h de estrés agudo por restricción (modelo de rata de estrés crónico y agudo, CAS) o a una decocción diaria de Senna mediante sonda (6 g/kg) más estrés crónico de restricción (durante 2 h, empezando 1 h antes de aplicar la sonda) durante 2 semanas (modelo de rata de sonda de Senna y estrés crónico, ISC). El estrés crónico impredecible incluyó los siguientes 7 factores de estrés en orden aleatorio: iluminación nocturna durante 12 h; entorno de 45°C durante 5 min; privación de agua durante

24 h; ambiente de 4°C durante 3 min; pinza de cola durante 1 min; vibración leve (120/min) durante 40 min, y privación de alimento durante 24 h. Las pruebas de comportamiento se realizaron entre las 8:00 am y las 12:00 am. La defecación se examinó contando el número de deposiciones fecales en un período de 1 h para evaluar la motilidad del colon. Al final de los experimentos, se analizó también el consumo de azúcar (1% de sacarosa) como respuesta a la anhedonia y el reflejo de retirada abdominal, como respuesta a la distensión colorrectal.

Una parte de las ratas recibió tratamiento de EA (a razón de 1 sesión diaria de 15 min durante 2 semanas), comenzando a partir del segundo día después de la exposición, usando los siguientes puntos: E 25 (*tianshu*), E 36 (*zusanli*) y H 3 (*taichong*), y con estímulos rectangulares densos-dispersos (2/15 Hz, 0,8-1,3 mA).

Los grupos de ratas fueron los siguientes:

- Grupo 1: modelo CAS de D-SCI sin EA.
- Grupo 2: modelo CAS de D-SCI con EA.
- Grupo 3: modelo ISC de D-SCI sin EA.
- Grupo 4: modelo ISC de D-SCI con EA.
- Grupo 5: control sano.

Tras el experimento, los animales fueron sacrificados y se extrajo el hipotálamo, la médula espinal (a nivel de L4-L6) y el colon distal (a 8 cm proximal de la unión colorrectal) para realizar el análisis del contenido de 5-HT, CGRP y NPY utilizando la técnica de inmunoensayo ELISA.

Como resultado de este ensayo, se observó que el contenido de 5-HT en el ECI se correlacionó linealmente con los síntomas tipo SCI, pero no se correlacionaron los datos de CGRP y NPY. Sin embargo, a través de la acción de 5-HT, tanto el CGRP como el NPY mostraron cambios sincrónicos en el hipotálamo y en el colon. El contenido de 5-HT, CGRP y NPY se correlacionó entre sí en el colon, pero no en el hipotálamo ni en la médula

espinal. Los cambios de 5-HT y CGRP en la médula espinal se correlacionaron estrechamente con los síntomas del SCI, lo que sugiere que estos neuropéptidos son importantes en el desarrollo del SCI.

La médula espinal es la estación de transmisión entre el cerebro y el intestino, y por lo tanto crítica para el desarrollo del mecanismo del SCI. Este trabajo apoya la hipótesis de que la médula espinal es hiperactiva en D-SCI. Esto podría explicar en parte la aparente acción terapéutica de la EA, aunque los autores no explican el porqué.

Los grupos que recibieron EA disminuyeron sus deposiciones fecales a un nivel comparable al control sano.

El tratamiento de EA aumentó la ingesta de azúcar a un nivel comparable al control sano.

En conclusión, parece demostrado que la EA tiene un efecto terapéutico en el D-SCI y que esta acción se llevaría a cabo a través del ECI y que estaría mediado por neurotransmisores como la Serotonina, el CGRP y el NPY.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

BIBLIOGRAFÍA

1. Sun JH, Wu XL, Xia C, Xu LZ, Pei LX, Li H, et al. Clinical evaluation of Soothing Gan and invigorating Pi acupuncture treatment on diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Chin J Integr Med.* 2011;17:780-5.
2. Manheimer E, Wieland LS, Cheng K, Li SM, Shen X, Berman BM, et al. Acupuncture for irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:835-47.
3. Siegert F, Nieber K. New therapeutical approaches for treatment of irritable bowel syndrome. *Med Monatsschr Pharm.* 2010;33:285-92.