

## RESUMÉ

Los autores realizan una nueva étude du phénomène de la toxiepilepsie, étudiant le mécanisme en vertu duquel una inyección préalable d'alloxane rend indifférent le chien à des doses diabétogènes ultérieures.

Il est évident que la dose produit une lésion des cellules  $\beta$  suivie de régénération aux dépens des épithéliums résistants pour des doses plus élevées.

Il s'agit du même mécanisme analysé auparavant dans les épithéliums rénaux et compris dans le procès général "d'immunisation des épithéliums".

# LA ACTIVIDAD DE FERMENTOS DE LA PARED ARTERIAL EN LA HIPERTENSION EXPERIMENTAL DE LA RATA

J. G. VILLASANTE, C. JIMÉNEZ DÍAZ y J. NUÑO.

Instituto de Investigaciones Médicas y Clínicas.

La demostración por nosotros<sup>1</sup> de la existencia de una increción de noradrenalina y adrenalina desde la pared arterial nos hizo juzgar interesante el estudio en diferentes maniobras hipertensivas (inyección de noradrenalina y de adrenalina y estímulo del vago) de actividad mono-amino-oxidasa (M. A. O.) de los vasos, descubierta por THOMSON y TICKNER<sup>2</sup>, y de la posible existencia en ellos de colinesterasa (C. E.). Los resultados de tales experiencias fueron objeto de una comunicación anterior<sup>3</sup>.

Ellos, unidos a la observación clínica de cómo en ocasiones la extirpación de un riñón anormal, que parecía ser la causa de una hipertensión, o la extirpación de un cromafinoma, no mejoraban la tensión arterial, o lo hacían de modo efímero, nos hizo pensar si la situación hipertensiva, sea cualesquiera su origen, quedaría inmodificable por la anormal actividad metabólica de la propia pared arterial.

Averiguar si en las hipertensiones experimentales de alguna duración se producen o no alteraciones de las funciones metabólicas de las arterias, es el objeto de este trabajo. Comunicamos en él los resultados del estudio de la M. A. O., C. E. y actividad respiratoria ( $QO_2$ ) de la pared arterial de animales hechos hipertensos por una dieta hiperproteica-hipersalina e inyectados con D. O. C. y D. O. C. más renina.

## METÓDICA.

Los animales de experimentación han sido ratas blancas de nuestra colonia estable, de peso oscilante entre 100 y 150 gr., divididas en los cuatro grupos siguientes:

A) Nefrectomía unilateral, dieta basal y agua "ad libitum".

B) Nefrectomía unilateral y dieta hiperproteica 97 (caseína, 25 por 100; almidón, 48 por 100; aceite de olivas, 10 por 100; levadura seca, 10 por 100; mezcla salina, 5 por 100; aceite de hígado de bacalao, 2 por 100) — hipersalina (bebían solución de cloruro sódico al 1 por 100).

C) Igual que el B más inyección, durante veintidós días, de 2,5 mg. diarios de acetato de desoxicortico-esterona Abelló.

D) Lo mismo que el C, pero inyectadas además durante los tres últimos días anteriores al sacrificio con tres dosis diarias de 1,5 unidades de renina.

El efecto fué juzgado por la determinación de la presión arterial mediante canulación directa de la aorta abdominal bajo anestesia con uretano inmediatamente antes del sacrificio del animal y por el peso del corazón y riñón conservado. Las técnicas para el estudio del M. A. O., C. E. y  $QO_2$  han sido las mismas utilizadas en trabajos anteriores con el aparato de Warburg<sup>4</sup>.

## RESULTADOS.

## I) Efecto hipertensivo.

Las modificaciones de la presión arterial, medida directamente, se ven en forma resumida en el cuadro I, y en detalle, en la tabla I del protocolo final.

CUADRO I

VALORES MEDIOS (MMS. MERCURIO) DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN CADA GRUPO EXPERIMENTAL (Las cifras entre paréntesis indican el número de determinaciones.)

Grupo	Presión	Desv. st.
A.	37,3 (13)	± 10
B.	36,6 (16)	± 8,7
C.	62,5 (14)	± 11,6
D.	58,3 (19)	± 13,8

Las modificaciones de peso del corazón y riñón se reproducen en sus valores medios en los cuadros II y III y detalladamente en las tablas II y III del protocolo final.

CUADRO II

VALORES MEDIOS DEL PESO DEL CORAZÓN EN LOS CUATRO GRUPOS EXPERIMENTALES

Grupo	Peso corazón	Desv. st.
A.	0,478 gr. (32)	± 89,3
B.	0,556 " (31)	± 207,5
C.	0,565 " (42)	± 83,4
D.	0,636 " (29)	± 130,2

CUADRO III

VALORES MEDIOS DEL PESO DEL RIÑÓN EXTIRPADO Y DEL CONSERVADO

Grupo	Peso riñón extirpado	Desv. st.	Peso riñón conservado	Desv. st.
A.	0,549 gr. (10)	± 32,1	0,653 gr. (16)	± 99
B.	0,528 " (10)	± 135,2	0,845 " (19)	± 200
C.	0,517 " (10)	± 51,4	0,907 " (19)	± 352
D.	0,517 " (10)	± 51,4	1,022 " (19)	± 199

## CUADRO IV

## VALORES MEDIOS DE ACTIVIDADES ENZIMATICAS DE LA PARED ARTERIAL

Grupo	QO <sub>2</sub>			M. A. O.			C. E.		
A.	26,7	(11)	= ± 45	350	(20)	= ± 394	6.178	(19)	= ± 1.244
B.	86,3	(13)	= ± 111	380	(23)	= ± 383	7.547	(21)	= ± 2.192
C.	63,4	(17)	= ± 84	270	(20)	= ± 152	7.802	(21)	= ± 1.773
D.	25,5	(14)	= ± 35	446	(21)	= ± 628	7.786	(20)	= ± 2.531

(QO<sub>2</sub> = mms. c. O<sub>2</sub>/hora y gramo de tejido fresco).(M. A. O. = diferencia entre QO<sub>2</sub> y QO<sub>2</sub> en presencia de tiramina).(C. E. = mms. c. CO<sub>2</sub>/hora y gramo de tejido fresco).

Los resultados reproducidos en estos tres cuadros demuestran a primera vista que el simple aumento de proteínas y sal en la dieta, en el tiempo de experiencia (22 días), no produce modificaciones de la presión arterial. En cambio, la inyección de D. O. C. combinada a aquella dieta origina una evidente hipertensión que se ve también, aunque no tan marcadamente, en el grupo que recibió además renina. El cálculo estadístico (tabla VII) confirma esa primera impresión.

El corazón pesó, comparativamente con el grupo A, un 16 por 100 más en el grupo B, un 18 por 100 más en el C y un 33 por 100 más en el D. La significación matemática de estos incrementos de peso del corazón (tabla VII) indican que la simple sobreingestión de sal y proteínas da lugar a una hipertrofia cardíaca que no se acentúa por la D. O. C., pero sí por la renina.

Los riñones aumentaron de peso lo correspondiente a una regeneración del 18 por 100 del

riñón extirpado en el grupo A, un 60 por 100 aproximadamente en el B, 75 por 100 en el C y 97 por 100 en el D, con significación estadística similar a la obtenida para el corazón (tabla VII).

TABLA II

PESO DEL CORAZON (en miligramos).

GRUPOS			
A	B	C	D
457	670	565	510
593	535	650	600
478	430	530	600
450	625	570	595
550	500	535	655
420	450	530	580
600	620	630	635
600	590	570	520
500	530	545	605
550	550	670	750
600	650	570	700
500	620	550	720
590	555	670	650
610	530	620	580
605	590	550	785
575	650	500	610
413	620	700	670
437	625	640	700
397	690	740	685
395	501	616	618
417	563	650	540
408	538	716	670
391	505	605	633
391	548	634	583
493	474	698	759
455	543	623	648
403	528	629	573
398	478	581	612
441	520	476	666
410	504	422	
452	531	466	
388		458	
		482	
		427	
		495	
		488	
		512	
		497	
		482	
		535	
		466	
		464	
Media....	478	556	565
			636

TABLA I

PRESION ARTERIAL (en mms. de mercurio bajo anestesia con uretano).

GRUPOS			
A	B	C	D
40		94	50
28		72	54
46		62	52
46	30		38
30	22	60	32
18	18		38
24	31	50	48
42	30	68	72
38	30	60	72
32	36	62	86
47	44	58	57
51	33	56	73
43	33	46	71
	45	54	57
	43	72	59
	34	62	60
	39		60
	45		60,5
	44		69,5
Media....	37,3	36,6	62,5
			58,3

TABLA III  
PESO DE LOS RINONES (en miligramos).

GRUPOS								
A		B		C		D		
R. extirpado	R. conservado	R. extirpado	R. conservado	R. extirpado	R. conservado	R. extirpado	R. conservado	
475	502	508	805	553	840	554	840	
484	538	453	730	489	1.030	511	935	
561	562	512	615	556	730	617	970	
561	545	584	840	516	810	515	910	
542	630	311	730	495	870	485	780	
633	500	592	580	534	830	461	790	
571	900	464	895	598	880	558	825	
592	740	578	830	513	940	510	915	
534	595	551	770	485	800	446	845	
	670		950		1.010		1.150	
	835		1.060		950		1.280	
	655		1.010		920		1.350	
	670		1.000		1.025		1.050	
	770		780		975		920	
	670		885		995		1.380	
	670		975		1.075		890	
			890		1.070		1.260	
			820		1.150		1.080	
			905		1.335		1.260	
Media....	549,5	653	528	845	517	907	517	1.022

TABLA IV

QO<sub>2</sub>

GRUPOS			
A	B	C	D
86	105	53	0
136	181	184	71
41	44	0	66
31	81	0	77
	193	40	0
		0	0
		0	0
		0	0
		0	
		110	
		268	
0	0	40	0
0	0	202	77
0	0	101	0
0	0	0	0
0	364	0	66
0	0	80	0
0	154		
	0		
Media,...	26,7	86,3	63,4
			25,5

TABLA V

M. A. O.

GRUPOS				
A	B	C	D	
258	315	141	128	
164	132	37	121	
94	227	97	322	
272	196	336	266	
317	59	419	110	
176	63	396	305	
0	66	431	233	
204	107	211	154	
0	380	299	250	
351	210	224	123	
0	429	171	250	
855	318	478	241	
1.557	300	191	419	
874	482	401	189	
104	674	434	335	
590	605	462	85	
429	1.196	77	1.177	
28	888	382	1.462	
439	811	3	1.578	
296	1.339	203	1.300	
	164		313	
	108			
	79			
Media....	350	380	270	446

## II) Funciones enzimáticas de la pared arterial.

Los valores medios de las actividades M. A. O., C. E. y QO<sub>2</sub> en los cuatro lotes de ratas experimentados se reúnen en el cuadro IV y por separado en la tabla IV.

El cálculo matemático de los valores de la

tabla IV, expresado en la tabla VII, muestra:

a) Que aunque las cifras medias de respiración de las ratas difieren entre algunos de los distintos lotes, no tienen significación estadística dada la amplia dispersión de los valores.

b) Por iguales motivos carecen de validez las diferencias de las medias de actividad M. A. O.



TABLA VI

Q<sub>CE</sub>

## GRUPOS

A	B	C	D
7.242	5.644	7.679	4.845
7.251	6.791	7.941	3.683
4.786	3.727	5.218	6.070
6.709	4.719	7.029	7.366
7.029	4.473	7.258	5.857
4.719	5.237	6.100	7.941
5.917	3.845	8.391	9.331
		4.839	
4.260	9.265	5.294	
3.050	9.573	4.521	3.430
	6.675	5.429	3.596
	8.330	4.721	3.636
	8.460	3.409	3.022
			7.881
6.070	8.400	9.890	8.940
5.990	8.200	10.470	9.620
6.680	7.820	9.800	9.660
5.960	8.580	11.160	12.110
5.780	9.510	13.450	11.120
5.320	10.430	10.060	14.300
5.210	10.200	9.520	11.760
8.450	9.580	11.680	11.570
8.240	8.940		
8.080			
Media....	6.178	7.547	7.802
			7.786

c) Solamente la colinesterasa experimenta un pequeño aumento que como demuestra el cálculo del valor de "t" de Fisher (tabla VII) es imputable simplemente al régimen y no se modifica por las otras condiciones experimentales sobreañadidas.

## CONCLUSIÓN.

La hipertensión provocada por la inyección de D. O. C. o D. O. C. más renina a las ratas sometidas a un régimen hiperproteico-hipersalino no se acompaña de modificaciones sensibles del consumo de oxígeno, actividad monoamino-oxidásica ni actividad colinesterásica de la pared arterial de los citados animales de experimentación.

Damos las gracias al doctor P. DE LA BARREDA por habernos suministrado la renina empleada en estas investigaciones. También a la señorita MARÍA DEL CARMEN CAMPOS por su eficaz ayuda técnica.

Igualmente expresamos nuestra gratitud a la liberalidad con que la *Fábrica de Productos Químico-Farmacéuticos Abelló* y, a través de la amabilidad del doctor MANGADA, la firma "Roche" nos ha proporcionado el acetato de desoxicorticoesterona y el clorhidrato de tiramina, respectivamente, consumidos en estas experiencias.

TABLA VII

VALORES DE "t" DE FISHER

Grupos de comparación	Presión arterial	Peso del corazón	Peso del riñón	QO <sub>2</sub>	M. A. O.	C. E.
A/B	0,2	1,9	3,4	1,6	0,21	2,3
A/C	6	4,3	2,7	1,3	0,84	3,3
A/D	4,8	5,6	6,8	0,0	0,58	2,1
B/C	7,1	0,2	0,65	0,63	0,70	0,41
B/D	5,7	2,0	2,7	1,96	0,13	0,28
C/D	0,95	2,8	1,2	1,5	1,21	0,0

## BIBLIOGRAFIA

1. C. JIMÉNEZ DÍAZ, P. DE LA BARREDA y A. F. DE MOLINA en Ciba Symposium on Hypertension, pág. 58, año 1954.
2. R. H. S. THOMPSON y A. TICKNER.—J. Physiol., 115, 34, 1951.
3. J. G. VILLASANTE, C. JIMÉNEZ DÍAZ, P. DE LA BARREDA, A. F. DE MOLINA y J. NUÑO.—Rev. Clín. Esp., 4, 230, 1954.

## SUMMARY

Hypertension induced by the injection of D. O. C., or D. O. C. plus renin into rats kept on a high protein, high salt diet is not associated with detectable changes in oxygen consumption, monoamine oxidase activity or cholinesterase activity of the arterial wall in the experimental animal.

## ZUSAMMENFASSUNG

Der Hochdruck, der durch eine Injektion von D. O. C. oder D. O. C. mit Rhenin erzeugt

wurde bei Ratten, die mit einer Hyperproteischen-hypersalinen Diät ernährt wurden, weist keine deutliche Veränderung des Sauerstoffkonsums auf. Ebensowenig beobachtet man eine Aktivität im Sinne einer Monoaminoxidase oder der Cholinesterase der Arterienwand der besagten Untersuchungstiere.

## RÉSUMÉ

L'hypertension provoquée par l'injection de D. O. C., ou de D. O. C. plus rénine, chez les rats soumis à un régime hyperprotéique-hypersalin, ne s'accompagne pas de modifications sensibles dans l'utilisation d'oxygène, activité mono-amino-oxydasique ni activité cholinestérasiqne, de la paroi artérielle de ces animaux d'expérimentation.