

## DISCUSIÓN.

Realmente, nuestros hallazgos experimentales en la clínica humana pueden superponerse a los hallazgos obtenidos por U. S. v. EULER, en cuanto a porcentajes superiores a los normales, y a cifras de valores normales. El citado autor no trata de establecer ninguna conexión entre estos valores aumentados y la historia de los enfermos, que desconoce en la mayoría de los casos. Nosotros hemos estudiado muy cuidadosamente las historias de nuestros hipertensos con eliminación aumentada de catecoles en la orina y no hemos podido encontrar ningún lazo de unión entre todos ellos, pues ni siquiera la posibilidad de una hiperplasia suprarrenal clínicamente demostrable, o al menos anamnesticamente sospechable, estaba presente en todos los casos, aunque sí en un buen número de ellos.

Como prueba funcional de la bondad de la técnica seguida, queremos indicar el caso del extracto número 17, el cual, procedente de una enferma con un evidéntísimo tumor suprarrenal, no arrojó ante nuestra extrañeza cifras altas de catecoles. Intervenido la enferma, falleció, y en la sección se pudo objetivar un enorme tumor suprarrenal, pero en él la más minuciosa búsqueda anatomopatológica no permitió encontrar tejido cromafín alguno.

Realmente, la correcta interpretación de los resultados de la eliminación de catecoles en la orina se nos escapa por el momento; pero el hecho sigue en pie, y es interesante señalar que debe de existir alguna razón para que estos individuos tengan una eliminación de catecoles superior a la normal, lo cual indica que los valores de los mismos en la sangre circulante tienen que ser superior a los ordinarios. Estas determinaciones en sangre, como las obtenidas por MANGER y cols.<sup>8</sup> y <sup>10</sup> con la modificación de la técnica de WEIL-MALHERBE y BONE<sup>6</sup> y <sup>7</sup>, son muy dudosas, hasta el extremo de ser poco seguros los resultados obtenidos por dichos investigadores dada la dificultad técnica que encierra el método.

El problema es, pues, apasionante y requerirá indudablemente ulteriores y pacientes investigaciones si queremos interpretarlo correctamente.

## RESUMEN.

Se estudia la eliminación de catecoles en enfermos afectos de hipertensión arterial y se comparan con los valores obtenidos en sujetos sanos. Se puede objetivar cómo en algunos hipertensos la eliminación de catecoles es superior a los normales. Se discute la dudosa significación de este hecho.

## BIBLIOGRAFIA

1. C. JIMÉNEZ DÍAZ, P. BARREDA y R. ALCALÁ.—Rev. Clin. Esp. (en prensa).
2. E. OSTLUND.—Acta Phys. Scand., 31, Supl. 112, 1954.
3. B. HÖKFELT.—Acta Phys. Scand., 25, Supl. 92, 1951.
4. MCC GOODALL.—Acta Phys. Scand., 24, Supl. 85, 1951.

5. U. S. V. EULER, S. HELLNER y A. PURKHOLD.—Scand. J. Clin. and Invest., 6, 54, 1954.
6. H. WEIL-MALHERBE y D. D. BONE.—Biochem. J., 51, 311, 1952.
7. W. HAAB y W. GIGEL.—Circulation, 4, 593, 1955.
8. M. MANGER, E. J. BALDES, E. V. FLOCK, J. L. BOLLMAN y J. BERKSON.—Proc. Staff of the Mayo Clinic, 28, 526, 1953.
9. H. WEIL-MALHERBE y A. D. BONE.—Lancet, 1, 974, 1953.
10. W. M. MANGER, E. V. FLOCK, J. BERKSON, J. L. BOLLMAN, G. M. ROTH, E. J. BALDES y M. JACOB.
11. M. GOLDBERG, I. SERLING, T. EDWARDS y M. M. RAPPORT. Amer. J. Med., 16, 310, 1954.

## SUMMARY

The excretion of catechols was studied in patients suffering from arterial hypertension. The values were compared with those found in normal subjects. It was proved that the excretion of catechols was higher than normal in some hypertensive patients. The significance of this fact is discussed.

## ZUSAMMENFASSUNG

Man untersuchte die Catecholausscheidung bei Patienten mit Hochdruck und verglich die Resultate mit den bei Gesunden erhaltenen Werten, wobei beobachtet werden konnte, dass die Catecholausscheidung bei einigen Hochdruckkranken grösser war als bei Normalen. Die Bedeutung dieser Tatsache wird besprochen.

## RÉSUMÉ

Etude de l'élimination de catécoles chez des malades atteints d'hypertension artérielle, comparant les valeurs obtenues chez des sujets normaux. On peut observer comment chez certains hypertendus l'élimination de catécoles est supérieure que chez les normaux. On discute la signification de ce fait.

## APLICACION DEL FOTOMETRO DE LLAMA A LA DETERMINACION CUANTITATIVA DE MINERALO-CORTICOIDES, EN ESPECIAL DOCA

J. GARCÍA-LLAURADÓ (\*).

Ex Ayudante de la Cátedra de Patología Médica (Profesor: GIPERT-QUERALTÓ) de la Universidad de Barcelona.

La importancia que durante los últimos años ha ido adquiriendo el metabolismo del sodio y potasio en el organismo y sus mecanismos reguladores, entre los que descuella por su preponderante papel la corteza suprarrenal, no necesita ser recalada aquí, pues es de sobra conocida. Al estudiar la función del cortex suprarrenal parece ser útil mantener, aunque con ciertas precauciones en cuanto a su alcance, la

(\*) Dirección actual: "Lecturer" en Cirugía Experimental en la Universidad de Otago, Dunedin, Nueva Zelanda.

división<sup>14</sup> entre los esteroides corticales que actúan predominantemente sobre el metabolismo de los electrolitos y aquellos que lo hacen especialmente sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. Estos últimos tienen su mejor método de valoración en las pruebas de depleción del glicógeno hepático en animales suprarrenalectomizados<sup>11</sup>, mientras que los primeros son valorados biológicamente por medio de las modificaciones que producen en la excreción de sodio o potasio en animales también suprarrenalectomizados. De todos los métodos propuestos<sup>4, 5, 6, 9, 10, 17 y 18</sup> para la valoración de mineralo-corticoides, el que reúne, a nuestro entender, las óptimas características es el descrito por SIMPSON y TAIT<sup>15</sup>, basado en la desviación del cociente  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  en la orina de ratas adrenalectomizadas recogida durante un período prefijado de tiempo. Las ventajas de este método pueden resumirse de la siguiente manera:

1. Evita la mensuración de pequeños volúmenes de orina. La recogida y medida exactas del volumen de orina emitido por una rata durante un cierto tiempo es un proceder laborioso y cargado de inexactitudes a causa del pequeño volumen, cantidad perdida por evaporación, etcétera. Valorando, en cambio, el cociente  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , éste es completamente independiente de la cantidad total de orina.

2. Aumenta la sensibilidad del método. En efecto, los mineralo-corticoides ejercen un doble efecto sobre el túbulo renal: por una parte, aumentan la reabsorción del sodio, por lo cual éste se halla disminuido en la orina recogida al final, y por otra parte, disminuyen la reabsorción, y tal vez favorezcan la secreción de potasio, por cuyo motivo éste aumenta en la orina. Se comprende, por tanto, que desde un punto de vista matemático los valores de la variable  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  sufrirán cambios más ostensibles que los valores aislados de  $\text{Na}^+$  o  $\text{K}^+$ .

3. Nosotros<sup>2</sup> hemos usado también este método para valorar la actividad sobre el metabolismo de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  de diversos extractos de orina humana. Es fácil entender que cualquier factor desconocido en los extractos que pueda ser tóxico al riñón y causar un trastorno en su función, influirá probablemente en la excreción del sodio por una reacción no específica, mientras que es sumamente improbable que tal factor ejerza una acción inespecífica sobre  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  en sentido inverso sobre cada uno de ellos. De valorarse sólo el  $\text{Na}^+$  o el  $\text{K}^+$ , siempre queda la duda de si se trata de una acción específica o inespecífica.

El método original de SIMPSON y TAIT consiste en el uso de  $\text{Na}^{24}$  y  $\text{K}^{42}$  radioactivos. En un anterior trabajo nuestro<sup>2</sup> hemos usado una modificación de este método empleando material radioactivo. En el curso del mismo, pensamos que sería en extremo útil repetir las mismas experiencias con sodio y potasio ordinarios, determinar el contenido de éstos en la orina por

el fotómetro de llama y comparar estos resultados con los obtenidos usando material radioactivo. Este estudio comparativo y detallado, con una detenida interpretación matemático-estadística de los resultados, es objeto de otra publicación<sup>3</sup>. Como corolario de la misma se llegó a la conclusión de que el mismo grado de exactitud en los resultados, con mayor sensibilidad aún, se puede obtener con el uso de sodio y potasio ordinarios en vez de los correspondientes isótopos. Como la fotometría de llama es un método que ya se aplica en España<sup>8 y 12</sup> y su uso ha sido divulgado<sup>13</sup>, hemos creído que podría ser de interés exponer aquí el método que en la actualidad seguimos para la valoración de sustancias con acción sobre el metabolismo del sodio y potasio.

#### TÉCNICAS PREPARATORIAS.

En el experimento usamos ratas blancas jóvenes (alrededor de 4-5 semanas de edad) cuyo peso es de 60-80 gr. Es indistinto usar machos o hembras, pero en una misma serie de experimentos todos los animales deben ser del mismo sexo. Se practica adrenalectomía bilateral por vía lumbar, con una incisión longitudinal cutánea y dos musculares bajo anestesia etérea. Una vez se ha perfeccionado el entrenamiento es posible efectuar esta operación en 36 ratas en menos de dos horas y media. Se ha de tener sumo cuidado en extraer las suprarrenales enteras. En la actualidad no tenemos ninguna dificultad en extraerlas íntegras. Al principio de practicar la técnica, en algunos casos rompimos las adrenales y estos animales fueron descartados de la prueba. Las ratas son colocadas colectivamente en jaulas después de la operación sin ningún otro cuidado especial que cambiar el agua de bebida por solución isotónica de  $\text{ClNa}$ , que ayuda por cierto tiempo a la supervivencia de los animales suprarrenalectomizados. La prueba se lleva a cabo el cuarto día después de la adrenalectomía a fin de dar tiempo suficiente a los animales para recobrase del shock operatorio y del stress que representa la brusca privación de los corticoides endógenos.

#### PRUEBA PROPIAMENTE DICHA.

Para cada serie de experimentos se toman cinco grupos de 6-7 ratas. Uno de los grupos sirve de control. Los otros cuatro se inyectan subcutáneamente con diferentes cantidades de acetato de desoxicorticosterona (o de extracto de la corteza suprarrenal u otros esteroides o preparaciones que se quieran valorar). Las inyecciones deben prepararse de tal manera que tengan un volumen de 0,1 ml. y el solvente es una mezcla al 20 por 100 de alcohol etílico en agua. El grupo destinado a control recibe solamente el solvente. Habitualmente, por como-

didad (!), practicamos la inyección a las diez de la mañana. En este momento se retira la comida y líquido de bebida de las jaulas. Una hora más tarde se obliga a las ratas a orinar para vaciar por completo su vejiga urinaria. Esto se consigue fácilmente, sujetando la rata como indica la figura 1, y aplicando un recep-



Fig. 1.—Método de vaciar la vejiga de ratas.

táculo (un simple vasito de precipitados) con un pedazo de algodón empapado de éter al hocico del animal. Con esto se consigue una ligera anestesia y se produce emisión de orina. Si ésta se retrasa unos segundos en aparecer, aplicamos con el dedo índice de la otra mano una suave presión en la región suprapúbica del animal. Con ambos procedimientos combinados se obtiene 100 por 100 de éxito con esta maniobra. La eficacia de este método en vaciar completamente la vejiga ha sido demostrada por ADDIS y colaboradores<sup>1</sup>, que han practicado varios centenares de necropsias después de haber sacrificado el animal acto seguido de haber aplicado la antedicha técnica. Esta orina es despreciada a los efectos del experimento.

Inmediatamente después de esto se practica subcutáneamente una inyección de 1 ml. de volumen acuoso conteniendo 1 mg. de  $\text{Na}^+$  y 10 mg. de  $\text{K}^+$  como cloruros. Las ventajas de dar precisamente esta proporción de sodio y potasio ha sido objeto de un previo estudio<sup>3</sup>. Inmediatamente después de cada inyección, cada rata es colocada en una *jaula metabólica* construida de la siguiente manera: a un vaso corriente de precipitados de 500-800 ml. de volumen (según el tamaño de las ratas) se le adosa una tela metálica en forma de plataforma suspendida por tres alambres (fig. 2) y se cubre con una tapadera de la misma tela metálica con un marco de madera. Es superfluo insistir en que estos vasos de precipitados deben haber sido lavados con sumo cuidado con ácido crómico y agua destilada repetidas veces.

Tres horas después de la inyección se obliga

de nuevo a las ratas a orinar por el mismo método, pero esta vez se sujeta al animal de tal forma que toda la orina se recoge en la jaula metabólica. En algunas ocasiones algún animal aparece muerto o se muestra muy débil al final de la prueba; en este caso, este animal no es tenido en cuenta al computar los resultados. Las paredes de la jaula metabólica y la plataforma metálica se lavan cuidadosamente con 10 ml. de agua destilada, proyectada contra las paredes por medio de una jeringa y su correspondiente aguja.

El fluido recogido (orina diluida) se deposita en una botellita. El contenido en sodio y potasio se analiza por medio del fotómetro de llama. La sensibilidad del fotómetro de llama utilizado por nosotros es tal que la dilución necesaria de esta orina diluida para llevar la concentración de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  a los niveles adecuados para el fotómetro de llama es del 1/100. Excepcionalmente se encuentra que esta dilución es demasiado débil y requiere entonces otra dilución al 1/200 ó 1/50, respectivamente. Por otra parte, las concentraciones relativas de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  en la orina de estas ratas suele ser tal que la misma dilución sirve para ambos análisis.

Una vez hallados los valores particulares de las concentraciones de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  (los valores absolutos de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  no se manejan con este método) se halla el cociente  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  para cada muestra. El valor para cada uno de los grupos



Fig. 2.—Jaula metabólica de fácil y barata construcción en el laboratorio.

se obtiene calculando la media aritmética de los resultados parciales de los seis o siete animales usados. La complejidad de variables en este método de valoración biológica es tal que no debe sorprender el que se observara en el curso de sucesivos experimentos que el valor de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  para el grupo control variaba de una sesión a otra. Sin embargo, la razón entre este grupo control y los otros grupos se mantenía constante dentro del error biológico. Por este motivo adoptamos también el criterio de tomar



el resultado del control como 100 y expresar los resultados de los otros grupos como porcentajes de este valor (ver tabla I). De esa manera hay correspondencia entre los valores obtenidos durante pruebas en diferentes sesiones.

TABLA I

EXPRESION DE LOS RESULTADOS COMO PORCENTAJE DEL CONTROL

Grupo	Valor verdadero del cociente $\text{Na}^+/\text{K}^+$	Valor expresado como
Control	a	100
B	b	100 b/a
C	c	100 c/a
D	d	100 d/a
E	e	100 e/a

Si una sustancia ejerce una acción de tipo córticoadrenal sobre el metabolismo del  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ , producirá una disminución de la excreción de  $\text{Na}^+$  y un aumento de la excreción de  $\text{K}^+$  en la orina de las ratas sometidas al experimento. Por este motivo, el cociente  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  disminuirá y, paralelamente, el porcentaje. Por tanto, la actividad de sustancias con poder retentivo de sodio se medirá por el *descenso* en el porcentaje, significando un *mayor descenso en el porcentaje una mayor actividad*.

## VALORACIÓN DEL ACETATO DE DESOXCORTICOSTERONA.

Cuando empezamos a desarrollar estas investigaciones la única sustancia conocida con poderosa acción sobre el metabolismo de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  era el acetato de desoxicorticosterona (DOCA). Hoy en día se conoce la auténtica "hormona de la sal", llamada aldosterona (cuya fórmula química ha sido dada a conocer recientemente por un grupo de investigadores británicos y suizos que han mancomunado sus esfuerzos<sup>16</sup>, consistiendo en un esteroide muy similar a la corticosterona, pero con una función aldehído en el carbono 18), si bien, como todavía no ha sido sintetizada químicamente, no se puede utilizar ampliamente en clínica. En esta experiencia hemos utilizado cinco dosis de DOCA y para obtener una curva patrón con sólidas garantías, especialmente en el sector comprendido entre 5 y 10  $\mu\text{g}$ . (microgramos),

hemos usado numerosos animales, repitiendo las determinaciones en diversas sesiones. Los valores pertenecientes a estas diversas sesiones han sido agrupados y la media aritmética de todos ellos hallada. Los resultados se hallan presentados en la tabla II. En la misma hay una casilla para el *coeficiente de variación*. Este es un valor estadístico bastante simple, que consiste en expresar la desviación tipo de los valores medios como porcentaje de estos últimos. En la actualidad, cuando se expresan numéricamente los resultados de un trabajo experimental, no es suficiente poner los valores de la media aritmética de un grupo de determinaciones individuales, porque esto no da ninguna idea acerca del grado de uniformidad o de dispersión de los resultados, sino que hay que juntarlo con otro guarismo que represente una determinación de la desviación tipo. En el presente caso hemos puesto el coeficiente de variación. En este tipo de valoraciones de tipo biológico, coeficientes no muy superiores a 25 se consideran como excelentes.

TABLA II

RESULTADOS DE LAS DETERMINACIONES DE CINCO DIFERENTES DOSIS DE DOCA

Dosis de DOCA (en $\mu\text{g}$ .)	Núm. de animales usados		Porcentaje de desviación de $\text{Na}^+/\text{K}^+$	Coeficiente de variación
	Control	DOCA		
5	17	17	75,37	24,56
7	14	14	56,32	31,27
10	42	48	50,54	25,39
20	8	9	37,14	21,41
25	8	8	25,80	29,96
Valor medio del coeficiente de variación.....				26,51

En la figura 3 se hallan representados gráficamente los resultados. Habitualmente la respuesta biológica a dosis crecientes de una sustancia no sigue una relación lineal simple, sino logarítmica. Tomando en uno de los ejes de coordenadas una escala logarítmica, entonces se obtiene de forma aparente la relación lineal. En la figura 3 en abscisas se hallan representadas las dosis de DOCA en escala logarítmica y en ordenadas el porcentaje de actividad sobre el cociente  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , considerando 100 como la actividad del grupo control (en realidad, significa no actividad). La sensibilidad del método no termina en 5  $\mu\text{g}$ . de DOCA, sino que puede extenderse a dosis menores y hemos hecho experiencias incluso con dosis de 3,5 y 2  $\mu\text{g}$ . con resultados significativos.

## COMENTARIO.

La ventaja del método expuesto en este trabajo estriba en que tomando todas las ventajas del método propuesto por SIMPSON y TAIT, añade la de no requerir isótopos radioactivos, que no son todavía fácilmente obtenibles en nuestra patria. Por otra parte, su uso no está exento de peligros; requiere sumos cuidados y precauciones en su manejo para evitar la contaminación del utensilio y personal. De esta manera, en este trabajo se describe por vez primera la aplicación del cociente  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  utilizando material no radioactivo a la determinación de mineralo-corticoides.

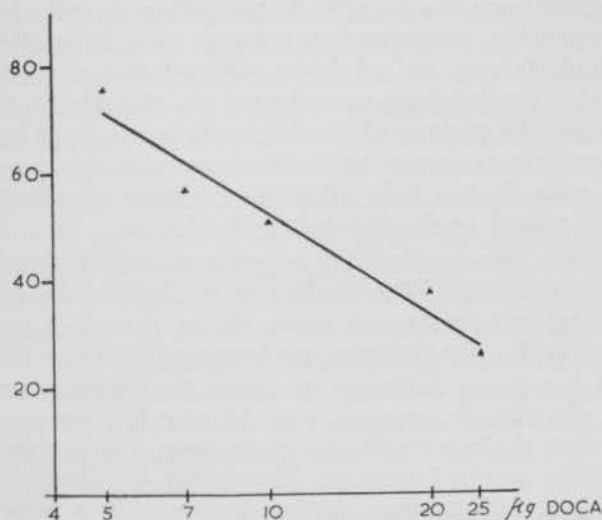


Fig. 3.—Ordenadas: Porcentaje de actividad sobre el cociente  $\text{Na}/\text{K}$ . Abscisas: Logaritmo de la dosis de DOCA usada. Existe una relación lineal entre respuesta de los animales y dosis de DOCA. Obsérvese que el efecto inducido por dosis crecientes de DOCA (abscisas) es traducido por un descenso en el porcentaje del cociente  $\text{Na}/\text{K}$  (ordenadas).

Además, la sensibilidad del método usando  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  ordinarios en vez de radioactivos aumenta. En efecto, si se usan isótopos, sólo pequeñas dosis (73  $\mu\text{g}$ . de  $\text{Na}^{24}$  y 295  $\mu\text{g}$ . de  $\text{K}^{42}$ ) deben administrarse a cada animal. Estas dosis acarrearán una radioactividad de aproximadamente 60  $\mu\text{c}$ , la cual no ejerce ningún efecto letéreo sobre el animal. Se comprende que si se aumenta la dosis de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ , la radioactividad también aumenta con grave riesgo para el animal y el experimentador. Naturalmente, estas pequeñas dosis en peso son insuficientes para producir de por sí una redistribución de los electrolitos en los fluidos del animal, y como consecuencia con pequeñas dosis de DOCA (inferiores a 5  $\mu\text{g}$ . por animal) se ha obtenido paradójicamente un efecto favorecedor de la excreción de  $\text{Na}^+$  en el animal. Este resultado sorprendente ha sido publicado con COPE<sup>2</sup> y<sup>3</sup> y ha sido observado también en ratones por FORSYTH<sup>7</sup> independientemente. En cambio, dando 1 mg. de  $\text{Na}^+$  y 10 mg. de  $\text{K}^+$  corrientes, estas cantidades cuentan en la redistribución de electrolitos en los fluidos del animal y, como hemos dicho, incluso con dosis de 2  $\mu\text{g}$ . de DOCA se

obtiene el efecto corriente de retención de sodio.

El método puede aplicarse, como es natural, a otras sustancias con acción sobre el metabolismo de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ . Nosotros<sup>2</sup> lo hemos aplicado para determinar la actividad de extractos de la corteza suprarrenal y el contenido en mineralo-corticoides de extractos de orina humana.

## RESUMEN.

Se describe un método basado en el cociente  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  para la determinación cuantitativa de pequeñas cantidades de DOCA. Esencialmente consiste en la recogida, durante un período de tres horas, de orina de ratas adrenalectomizadas a las que se ha inyectado la dosis correspondiente de DOCA. El contenido en  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  de esta orina es analizado por medio del fotómetro de llama y el resultado expresado en función del cociente  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ .

Existe una relación lineal entre actividad sobre el cociente  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  y el logaritmo de la dosis de DOCA usada. El método es susceptible de aplicación a toda clase de sustancias con actividad sobre el metabolismo del  $\text{Na}^+$  y del  $\text{K}^+$ .

## BIBLIOGRAFIA

1. ADDIS, T., BARRET, E., BOYD, R. I. y URBEN, H. J.—J. Exp. Med., 89, 131, 1949.
2. COPE, C. L. y GARCÍA-LLAURADÓ, J.—Brit. Med. J., 1, 1.290, 1954.
3. COPE, C. L. y GARCÍA-LLAURADÓ, J.—(Trabajo en prensa).
4. DEMING, Q. B. y LUETSCHER, J. A., Jr.—Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y., 73, 171, 1950.
5. DORFMAN, R. I.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 70, 732, 1949.
6. DORFMAN, R. I., POTTS, A. M. y FÖHL, M. L.—Endocrinology, 41, 464, 1947.
7. FORSYTH, B. T.—Endocrinology, 52, 65, 1953.
8. GARCÍA-LLAURADÓ, J.—Med. Clin., 21, 250, 1953.
9. JOHNSON, B. B.—Endocrinology, 54, 196, 1954.
10. KAGAWA, C. M., SHIPLEY, E. G. y MEYER, R. K.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 80, 281, 1952.
11. NISSIM, J. A.—Endocrinology, 52, 611, 1953.
12. PÓLIT, I. y GARCÍA-LLAURADÓ, J.—An. Fis. Quim. A., 49, 296, 1953.
13. PÓLIT, I. y GARCÍA-LLAURADÓ, J.—Biochem. Z., 323, 418, 1953.
14. SELYE, H.—Stress, Acta Inc. Montreal, 1950.
15. SIMPSON, S. A. y TAIT, J. F.—Endocrinology, 50, 150, 1952.
16. SIMPSON, S. A., TAIT, J. F., WETTSTEIN, A., NEBER, R., V. EUW, J., SCHINDLER, O. y REICHSTEIN, T.—Exper., 10, 132, 1954.
17. SPENCER, A. G.—Nature, 166, 32, 1950.
18. WIRZ, H.—Helv. Physiol. Acta, 8, 186, 1950.

## SUMMARY

A method based on the  $\text{Na}/\text{K}$  ratio is described for the quantitative assay of small amounts of DOCA. Roughly the procedure is as follows; the urine of adrenalectomised rats which received a certain amount of DOCA by injection is collected for 3 hours. The  $\text{Na}$  and  $\text{K}$  contents of urine are assayed by means of a flame photometer and the results are given as function of the  $\text{Na}/\text{K}$  ratio.

There is a linear relationship between the  $\text{Na}/\text{K}$  ratio and the logarithm of the amount of DOCA used. The method may be used with all substances capable of acting on the  $\text{Na}$  and  $\text{K}$  metabolism.

## ZUSAMMENFASSUNG

Beschrieben wird eine Methode zur quantitativen Bestimmung von kleinen Mengen DOCA auf der Basis des Na/K Quotienten. Sie besteht im Grunde in der Auffangung des Urins von adrenalectomisierten Ratten in der Zeitspanne von 3 Stunden; den Tieren war vorher eine bestimmte Menge DOCA injiziert worden. Der Uringehalt an Na und K wird mit Hilfe des Flammenphotometers analysiert und das Resultat als Funktion den Na/K Quotienten ausgedrückt.

Es besteht eine lineare Beziehung zwischen dem Na/K Quotienten und dem Logarithmus der angewandten DOCA menge. Die Methode kann bei allen Substanzen, die Einfluss auf den Na-u. K-Stoffwechsel haben, angewandt werden.

## RÉSUMÉ

Description d'une méthode basée sur le cocient Na/K pour la détermination quantitative de petites quantités de DOCA. Elle consiste essentiellement dans le prise, pendant 3 heures, d'urine de rats adrénalectomisés auxquels on aurait injecté la correspondante dose de DOCA. Le contenu en Na et K de cette urine est analysé au moyen du photomètre de flamme et le résultat exprimé en fonction du cocient Na/K.

Il existe un rapport linéaire entre activité sur le cocient Na/K et le logarithme de la dose de DOCA employée. La méthode est susceptible d'application à toutes les substances ayant une activité sur le métabolisme du Na et du K.

# TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE CONTINUO PREVENTIVO DE EMBOLIAS EN LA ESTENOSIS MITRAL DE PRIMER GRADO

J. VARELA DE SEIJAS AGUILAR.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas.

Instituto Nacional de Cardiología.

Los avances terapéuticos solucionan problemas importantes, pero plantean otros en los que no se hubiese pensado nunca de no haber existido tales progresos. El problema que hoy nos ocupa no representaba ninguna preocupación antes de la entrada en la clínica de la terapéutica anticoagulante y de la cirugía de la válvula mitral. Precisamente, la posibilidad de tratar quirúrgicamente el defecto anatómico, o médicamente la tendencia a la formación de trombos, es la que crea problemas al tratar de escoger en cada caso la solución más apropiada.

En la clasificación clínica de los enfermos afectos de estenosis mitral, establecían HARKEN, ELLIS, DEXTER, FARRAND y DICKSON<sup>1</sup>, así como HARKEN, DICKSON y OTTOSEN<sup>2</sup> el grupo I como compuesto de enfermos de curso benigno, que si bien presentan signos auscultatorios de estenosis mitral, tienen apenas, o no tienen en absoluto, síntomas y signos de hipertensión pulmonar. La evolución de estos enfermos puede ser benigna indefinidamente o sufrir empeoramiento, en cuyo caso pasan a formar parte de otro grupo. Tales enfermos, según estos autores, no sólo no necesitan operación, sino que su estado constituye a ese respecto una contraindicación. La intervención puede serles incluso dañosa por los riesgos y molestias de una intervención innecesaria; porque cabe la posibilidad de que se originen alteraciones perjudiciales en el futuro para la propia válvula, y, finalmente, porque el sacrificio de la orejuela auricular representa un serio inconveniente para el caso de que más adelante se haga necesaria una nueva operación sobre la válvula.

Por otra parte, del estudio estadístico que emprendieron WALSH, BLAND y JONES<sup>3</sup> se deducía que aunque el curso de la estenosis mitral podía ser benigno, no menos del 33 por 100 de los casos fallecían a causa de embolias en la circulación general y el 11 por 100 por embolias en la circulación pulmonar. De los primeros, según LENEGRE, TATIBOUET y PARIS<sup>4</sup>, el 35 por 100 mueren en las horas o días inmediatos al accidente y sólo el 50 por 100 alcanzan una recuperación total.

Otras estadísticas dan cifras semejantes oscilantes alrededor del 20 por 100 (LEONARD y COGAN<sup>5a</sup>, JANTON, GLOVER, O'NEILL, GREGORY y FROIO<sup>6b</sup>, MCGOON y HENLY<sup>7c</sup>). Por otra parte, un episodio embólico puede ser único, pero generalmente va seguido de otros varios por término medio con un intervalo de seis meses (DALEY, MATTINGLY, HOLT, BAND y WHITE<sup>8d</sup>). La benignidad de la lesión mitral del grupo I se refiere, pues, a la poca repercusión de la estenosis valvular sobre la presión en el árbol pulmonar, pero en modo alguno a otro tipo de accidentes o complicaciones. Desde luego, es admitido generalmente que la formación de trombos auriculares que al desprenderse dan lugar a los accidentes embólicos, es más frecuente en aurículas muy grandes, en lesiones de larga duración y en enfermos con actividad reumática o con síntomas intensos de estasis pulmonar, todo lo cual favorece la aparición de la fibrilación auricular, arritmia que durante su existencia, o al instaurarse o al desaparecer, es principal favorecedora de la formación de trombos en el interior de la orejuela o de la aurícula y de su desprendimiento ulterior. Por ello puede deducirse que la proporción de fibrilación auricular y embolias es más frecuente en los enfermos de otros grados que en los del grupo I. Sin embargo, no puede mantenerse en modo al-