

## ORIGINALS

### RELACIONES ENTRE PRESION ARTERIAL Y COAGULACION SANGUINEA

(*Hacia un concepto integral de la función enzimática de la pared vascular.*)

C. JIMÉNEZ DÍAZ, P. DE LA BARREDA, G. PANIAGUA  
y A. F. DE MOLINA

Instituto de Investigaciones Médicas de la Facultad de Medicina de Madrid. Director: Prof. C. JIMÉNEZ DÍAZ.

Los estudios realizados en nuestro Instituto han permitido demostrar que la pared vascular en determinadas condiciones segregá un fermento, al que llamamos "angiotonógeno", el cual, actuando sobre una globulina existente en el plasma, engendra una "angiotonina", cuya intervención en la regulación de la vasomotilidad y de la presión arterial nos ha parecido definitiva<sup>1-2</sup>. Por una serie de investigaciones hemos llegado a la conclusión de que esta globulina del plasma es, sin duda, el mismo hipertensinógeno de la escuela de HOUSSAY<sup>3</sup> o mediador de la angiotonina de PAGE y sus colaboradores<sup>4</sup> (véase también<sup>5</sup>). Según estos autores, el hipertensinógeno se produciría en el hígado, cosa que nos parece bastante verosímil, aunque, por nuestra parte, no ha sido investigado este punto. La excitación del cabo central del vago, que origina una hipertensión arterial, determina la secreción de este fermento angiotonógeno que, actuando sobre el hipertensinógeno del plasma, origina una "angiotonina", que no sabemos si es la misma hipertensina que se obtiene por la acción de los extractos renales o por la renina, aunque es de suponer que sí lo sea, en primer lugar, porque se comporta farmacológicamente igual, y en segundo término, porque procediendo del mismo hipertensinógeno, debe ser la misma sustancia. La diferencia está solamente en el origen del fermento, que en el caso de la "renina" procede del riñón isquémico y en el caso del "angiotonógeno" procede de la misma pared vascular. La formación de renina no es, según estos estudios nuestros, sino un caso particular de un fenómeno más general propio de los vasos, ligado a la actividad incretora de ciertas estructuras vasculares, todavía indeterminadas, quizás el órgano de GOORMAGHTIGH<sup>6</sup> y similares.

Estudios en marcha nos permiten suponer que la acción hipotensora no solamente se deba a la menor formación de sustancias hipotensoras, sino verosímilmente a cambios en la actividad del sistema formador-destructor de la acetilcolina, y, por consiguiente, en términos finales a

la liberación de mayor cantidad de acetilcolina. En el corazón, desde los estudios de LOEWI, se sabe que la acción nerviosa vegetativa se hace por una mediación química, liberación respectivamente de la sustancia vagal o simpática, actualmente filiadas, respectivamente, como acetilcolina y simpatina E. Se pueden con facilidad aceptar, en vista de nuestros resultados, que en los vasos la acción nerviosa reguladora del calibre vascular y de la presión arterial se haga de un modo similar. En uno y otro caso, en realidad, lo que se ve es que la acción nerviosa sobre los componentes del árbol circulatorio se realiza por sistemas fermentativos, demostrados, a nuestro juicio, de modo incuestionable en el caso de la acción simpatérgica, hipertensiva y verosímiles, aunque aún en estudio, en el caso de la acción hipotensora o vasodilatadora, colinérgica.

Nuestros estudios se han orientado posteriormente en el sentido de estudiar en detalle hasta donde nos fuera posible los elementos que intervienen en esta reacción. Una dificultad grande es que el angiotonógeno solamente podemos por hoy obtenerle del extracto de arterias, y la cantidad de material asequible es siempre limitado; de aquí que hayamos tratado de ver si se le puede hallar en el plasma en mayor cuantía después de hipertensiones provocadas por diferentes medios; haciendo estos intentos hemos tropezado con el hecho curioso de la relación entre presión arterial y coagulación sanguínea.

Ya habíamos observado que en los animales a los que se provoca hipertensión aguda, si no están bajo la acción de un anticoagulante (heparina, dicumarol) se producía una mayor coagulabilidad de la sangre al tiempo que la presión arterial subía. El hecho nos pareció lleno de sentido, y nos hemos dedicado a estudiarlo más sistemáticamente, siendo el objeto del presente trabajo comunicar los primeros resultados obtenidos, que nos parecen ser muy prometedores de nuevos horizontes.

#### METÓDICA.

Se han llevado a cabo estas experiencias en perros sanos de un peso entre 6 y 12 kilogramos, empleando como anestesia la asociación morfina-luminal; el registro de la presión se ha hecho canulando la arteria femoral en relación con manómetro de Hg. y químografo usual.

Los vagos fueron liberados en el cuello, procediendo seguidamente a su sección y esperando un tiempo variable de normalización antes de reanudar el registro. Para estimular se ha empleado el carrete de inducción Palmer, alimentado por una batería de 3,5 voltios y durante un tiempo medio de diecinueve segundos.

Las tomas de sangre se han hecho de vena femoral, de la extremidad contraria a la empleada para la canulación de la arteria.

#### TIEMPO DE COAGULACIÓN.

Se sigue la técnica de LEE y WITTE, tomando con jeringa seca 2 c. c. de sangre venosa, que se trasladan inmediatamente a un tubo de hemólisis químicamente limpia y seco, de 11 mm. de diámetro. Por inclinación suave del tubo, de quince segundos en quince segundos se aprecia bien el comienzo de la coagulación por los pequeños copos hialinos de fibrina que se adhieren a la pared del tubo, y el momento de la coagulación total por la inmovilidad de la sangre. El tiempo de coagulación se cronometró desde el instante en que comienza a entrar la sangre en la jeringa hasta el momento de coagulación total.

#### TIEMPO DE HOWELL.

Llamamos así abreviadamente al tiempo de coagulación del plasma citratado al recalcificarlo a 38°. Los valores que damos son la media de determinaciones triples para cada toma. Siguen sus cifras bastante paralelismo con las de los tiempos de coagulación de la sangre total, y sirven como contraste o comprobación de éstas.

#### TIEMPO DE QUICK.

Es el tiempo que tarda en coagular el plasma citratado, al que se adicionó un exceso de tromboplastina (extraída de cerebro fresco de conejo), al agregarle una cantidad óptima de calcio a 38°. Nuestras cifras son la media de determinaciones triples concordantes para cada toma, y representan tiempo de protrombina con las reservas que este sencillo método clínico merece.

#### RESULTADOS.

##### 1) EXPERIENCIA 124.—Perro con cánula en la femoral, vagos separados y cortados, excitaciones del cabo central.

Número de toma	T. coagulación	T. Howell	T. Quick	Presión arterial	Observaciones
1.....	5'	2'20"	14"	80 mm.....	Basal.
2.....	3'	1'30"	14"	80 mm.....	Basal.
3.....	1'30"	1'	15"	220 mm.....	Excitación del vago central
4.....	1'	1'30"	15"	85 mm.....	Intervalo.
5.....	1'5"	1'50"	15"	150 mm.....	Excitación del vago central
6.....	1'45"	2'	16"	30 mm.....	Excitación del vago periférico.

Más objetivamente se representan estos resultados en la figura 1, donde así como en este cuadro se observa cómo la excitación del vago al

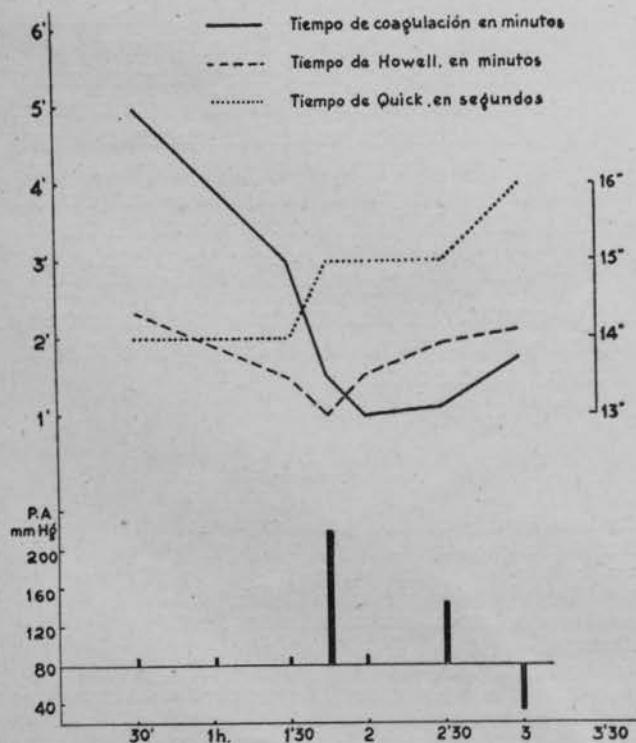


Fig. 1.—Experiencia 124.

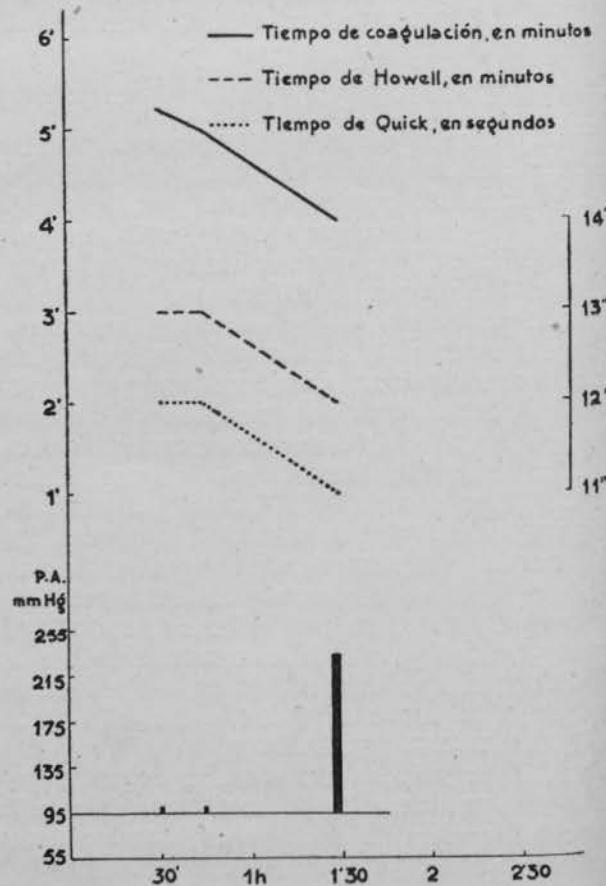


Fig. 2.—Experiencia 126.

tiempo que produce un aumento de la presión arterial origina una disminución del tiempo de coagulación, al tiempo que un aumento ligero del tiempo de protrombina.

2) EXPERIENCIA 126.—*Similares condiciones.*

Número de toma	T. coagulación	T. Howell	T. Quick	Presión arterial	Observaciones
1.....	5'15"	3'	12"	95 mm.....	Basal.
2.....	5'	3'	12"	95 mm.....	Basal.
3.....	4'	2'	11"	235 mm.....	Excitación del vago central.

El resultado, exactamente similar al anterior (véase figura 2), pero la experiencia no pudo ser continuada por mala tolerancia del preparado.

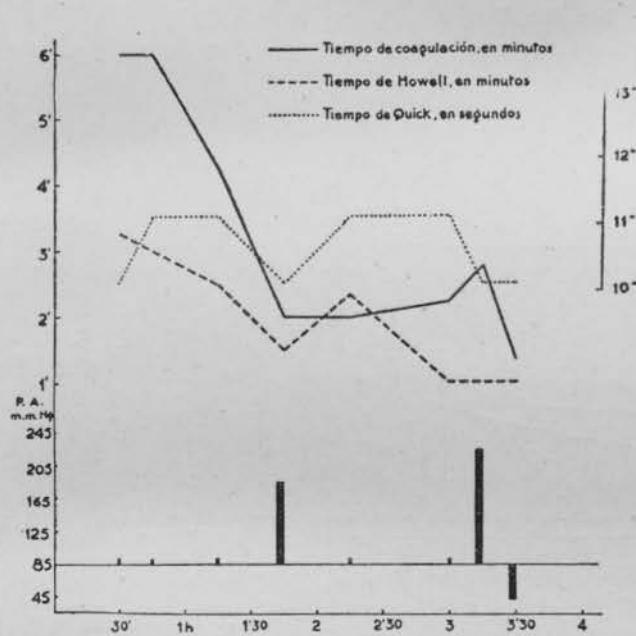


Fig. 3.—Experiencia 127.

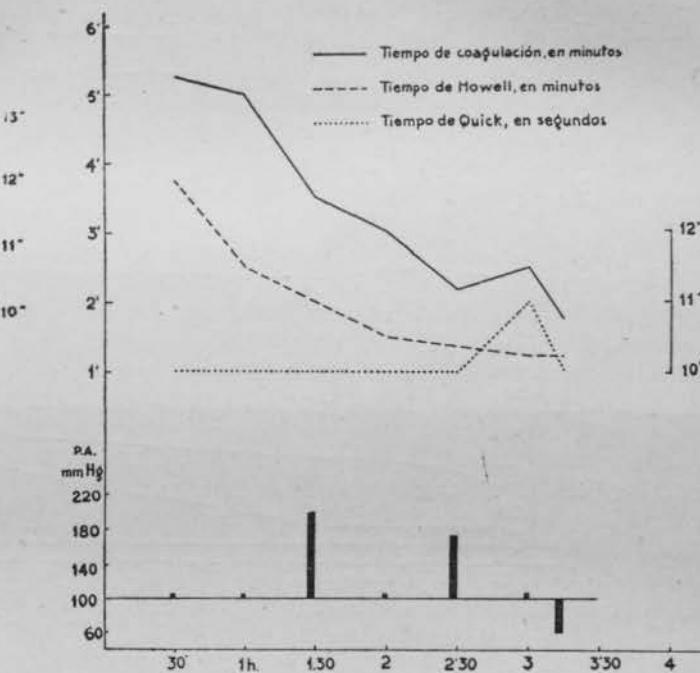


Fig. 4.—Experiencia 129.

3) EXPERIENCIA 127.—*Similares condiciones a las anteriores.*

Número de toma	T. coagulación	T. Howell	T. Quick	Presión arterial	Observaciones
1.....	6'	3'15"	10"	85 mm.....	Basal.
2.....	6'	3'	11"	85 mm.....	Basal.
3.....	4'15"	2'30"	11"	85 mm.....	Basal.
4.....	2'	1'30"	10"	185 mm.....	Excitación del vago central.
5.....	2'	2'20"	11"	85 mm.....	Intervalo.
6.....	2'5"	1'40"	11"	85 mm.....	Intervalo.
7.....	2'10"	1'	11"	85 mm.....	Intervalo.
8.....	2'45"	1'	10"	225 mm.....	Excitación del vago central.
9.....	1'20"	1'	10"	45 mm.....	Excitación del vago periférico.

En esta experiencia se observa el mismo fenómeno del aumento de rapidez de coagulación aún con mayor claridad que en las anteriores (véase fig. 3), confirmándose asimismo que di-

cha acción se prolonga bastante tiempo después de suspendida la excitación y restaurada la presión al nivel primitivo.

## 4) EXPERIENCIA 129.—Hecha en condiciones superponibles a las de las anteriores.

Número de toma	T. coagulación	T. Howell	T. Quick	Presión arterial	Observaciones
1.....	5'15"	3'40"	10"	100 mm.....	Basal.
2.....	5'	2'30"	10"	100 mm.....	Basal.
3.....	3'30"	2'	10"	200 mm.....	Excitación del vago central.
4.....	3'10"	1'30"	10"	100 mm.....	Intervalo.
5.....	2'10"	1'20"	10"	170 mm.....	Nueva excitación.
6.....	2'30"	1'15"	11"	100 mm.....	Intervalo.
7.....	1'40"	1'30"	10"	60 mm.....	Fase final.

En esta experiencia (v. fig. 4) se confirma del mismo modo la acción que en las anteriores, viéndose también la persistencia del efecto. De todos modos nos pareció necesario exceptuar

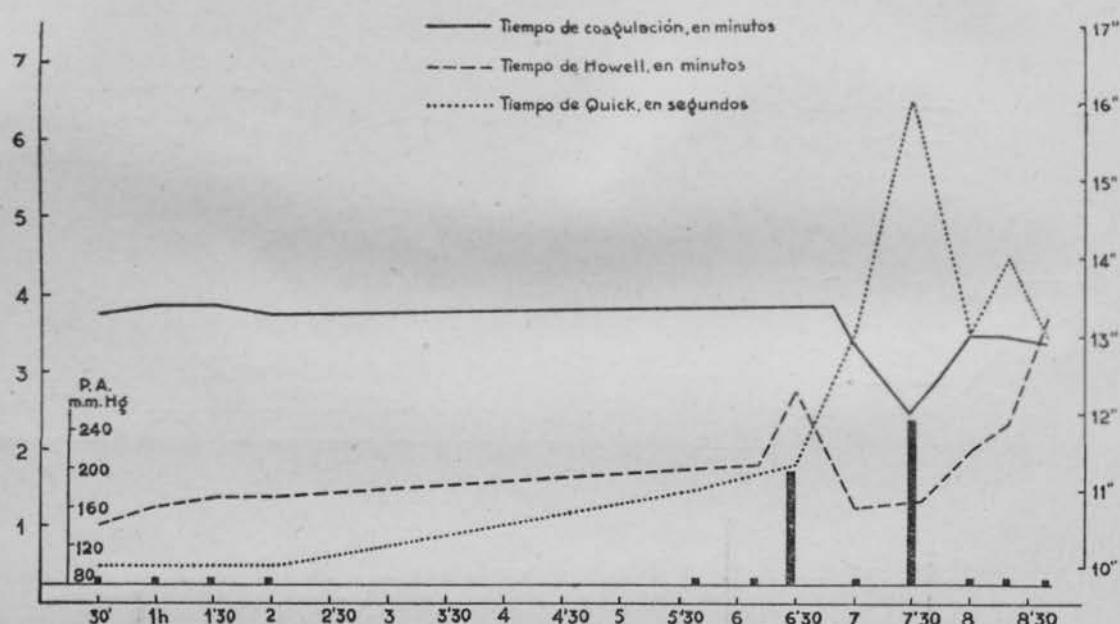


Fig. 5.—Experiencia 131.

un posible aumento de la coagulación simplemente por el tiempo transcurrido en la experiencia, y que no fuera sino espontáneo y, por con-

siguiente, independiente de las variaciones de la presión arterial. Así se instituyó la siguiente experiencia.

## 5) EXPERIENCIA 131.—En la que se hicieron observaciones sucesivas durante seis horas, en las que se seguía el registro, pero sin hacerle nada al animal. Los datos obtenidos en este tiempo se ven a continuación.

Número de toma	T. coagulación	T. Howell	T. Quick	Presión arterial	Observaciones
1.....	3'45"	1'	10"	80 mm.....	Basal.
2.....	3'50"	1'15"	10"	80 mm.....	Basal.
3.....	3'50"	1'20"	10"	80 mm.....	Basal.
4.....	3'45"	1'20"	10"	80 mm.....	Basal.
5.....	3'50"	1'30"	11"	80 mm.....	Basal.
6.....	3'50"	1'45"	11"	80 mm.....	Basal.
7.....	3'50"	1'50"	11"	80 mm.....	Basal.
8.....	3'55"	1'55"	11"	80 mm.....	Basal.
9.....	3'55"	2'50"	13"	200 mm.....	Excitación del vago.
10.....	3'20"	1'15"	11"	80 mm.....	Intervalo.
11.....	2'30"	1'20"	17"	250 mm.....	Excitación del vago.
12.....	3'	2'	13"	80 mm.....	Intervalo.
13.....	3'30"	2'20"	14"	80 mm.....	Intervalo.
14.....	3'20"	3'50"	13"	80 mm.....	Intervalo.

Esta experiencia sirvió para demostrar que no se producen variaciones espontáneas aún dejando el preparado hasta seis horas (v. la fig. 5), y confirmar que la excitación central del vago, al tiempo que eleva la presión, irroga una modificación en el sistema de coagulación de la sangre, acelerándola, cuyo efecto persiste algún tiempo después de haber cesado la excitación y haberse regularizado de nuevo la presión sanguínea.

#### DISCUSIÓN.

Demuestran las experiencias que hemos relatado, de un modo uniforme y constante, el aumento de la coagulación sanguínea que acompaña a la hipertensión arterial. El hecho está siendo estudiado actualmente por nosotros bajo determinados aspectos, pero nos parece suficientemente sugeridor de algunas consideraciones.

Es posible que a la par que se segregan el fermento angiotonógeno bajo la acción de la excitación del vago se produzca alguna sustancia que actúe sobre la coagulación de la sangre. A pesar de lo mucho que sobre la coagulación de la sangre se ha trabajado, y a pesar de que se conocen algunos elementos seguros del sistema, es indudable que intervienen más factores que aún nos son desconocidos. Entre estos factores es evidente que hay algo segregado por la pared de los capilares y verosímilmente de las arteriolas. Estas sustancias, producto, según se viene creyendo, de la secreción del endotelio vascular, actuarían acelerando la coagulación, pero cómo actuarían, sobre qué paso de la cadena, es todavía muy incierto y discutido. Parece posible que sean simplemente zimoplásticas, es decir, actuando como acelerantes de la formación del coágulo, aunque algunos suponen que tienen un efecto activador sobre las plaquetas y, por consiguiente, sobre la liberación del "citozima" en la terminología de BORDET. Pero si actúan sobre el proceso fermentativo, ¿lo hacen sobre la formación de la trombina, o de la protrombina? ¿O son más bien cofermentos en el sistema trombina-trombokinasa? Nuestras experiencias, en lo que se refiere al aumento de coagulación por excitación vagal, eliminan una acción sobre la formación de protrombina, que más bien aparece retardada.

De uno u otro modo parece que cuando se produce una hipertensión por excitación vagal central (afección simpática), la pared vascular segregá, a la par que el fermento liberador de hipertensina, fermentos que aceleran la coagulación de la sangre; ahora bien, ¿son sustancias distintas, o son las mismas? Es decir, la respuesta del vaso a la excitación, ¿tiene a la vez dos efectos, uno vasoconstrictor y otro de aumento de coagulación?

Es interesante hacer algunas reflexiones. En primer término, el paralelismo; el hígado forma una globulina, el fibrinógeno que circula por el plasma, y sobre él actúa un sistema fermentati-

vo, uno de cuyos elementos procede de la pared vascular para formar fibrina, es decir, coagular la sangre. El hígado forma otra globulina, el hipertensinógeno, sobre el cual actúan ciertos fermentos, la renina, y entre ellos uno procedente de la pared vascular, el angiotonógeno, que produce vasoconstricción y, por consiguiente, hipertensión arterial. ¿No es natural aceptar o que sea una misma o que sean dos sustancias distintas las que producen este efecto, y se trate de una acción coordinada? A este respecto es también interesante evocar, como en los estados de hipertensión aguda, como en el choque anafiláctico, al tiempo bajar la presión arterial y se disminuye la coagulabilidad de la sangre, siendo posible hallar un aumento de heparina en la sangre circulante.

La congruencia de ambas respuestas aparece clara cuando se reflexiona en el mecanismo de cohibición de la hemorragia. Juegan aquí su papel, aparte de la formación del trombo plaquetario, la rapidez de coagulación y la retracción del vaso lesionado. Una herida de un vaso produce al tiempo constricción del mismo para disminuir la solución de continuidad y para impedir la llegada de sangre a presión a la zona lesionada; en seguida en esa zona, que queda casi sin circulación, la sangre remansada se coagula y se forma el trombo de plaquetas, seguramente porque de la pared afecta se segregan a la par sustancias de acción zimoplástica y sustancias de acción vasoconstrictora. Tales sustancias no salen preformadas, sino que se producen fermentos de acción rápida que las originan actuando sobre las globulinas del plasma.

Así concebido el proceso, resultaría que la función vascular debe ser tomada más ampliamente; el vaso es un órgano, una de cuyas funciones es mantener regulado el curso de la sangre e impedir su extravasación. Tal cometido se llena por la secreción de fermentos activos sobre el plasma, que engendran sustancias reguladoras del tono y presión arterial, y asimismo de la rapidez de coagulación. La importancia de estos hechos para una mejor comprensión y quién sabe si terapéutica de las hipertensiones arteriales y diátesis hemorrágicas parece indudable.

#### RESUMEN.

Los autores demuestran cómo la excitación del cabo central del vago, que origina una hipertensión arterial, produce simultáneamente una aceleración de la coagulación sanguínea. Uno y otro efecto serían debidos a la suelta por la pared vascular de fermentos activos; el angiotonógeno que origina la hipertensina al actuar sobre una globulina, el hipertensinógeno del plasma y enzimas, cuya naturaleza aún no es conocida, aunque su existencia sea universalmente aceptada, que influyen sobre la coagulación. El vaso reacciona al tiempo con vasoconstricción y aumento de coagulación bajo ciertos influjos, contribu-

yendo así a los dos factores de la cohibición de las hemorragias; las trombosis y las isquemias arteriales pos-traumáticas son así explicables. La importancia de esta función asociada parece evidente y es objeto de actual estudio.

#### BIBLIOGRAFIA

1. BARREDA, JIMÉNEZ DÍAZ y MOLINA.—Rev. Esp. Cardiol., 1, 1, 1947.
2. JIMÉNEZ DÍAZ, BARREDA y MOLINA.—Rev. Clin. Esp., 24, 417, 1947.
3. BRAUN MENÉNDEZ, FESTIOL, LEOIR, MUÑOZ, TAQUINI.—Hipertensión arterial nefrógénica. Ed. El Ateneo. Buenos Aires, 1943.
4. PAGE y HELMER.—J. Exp. Med., 71, 29, 1940.
5. KOHLSTAEDT, HELMER y PAGE.—Proc. Soc. exp. Biol. N. Y., 39, 214, 1938.
6. GOERMAGHTIGH.—La fonction endocrine des arterioles rénales. Ed. Fontyn. Lovaina, 1944.

#### SUMMARY

The authors demonstrate how the excitation of the central termination of the vagus which causes an arterial hypertension, simultaneously produces an acceleration of blood coagulation. Both effects should be due to the liberation by the vascular wall of active ferments; the angiotonogen, which produces hypertensin on acting upon a globuline, the hypertensinogen of the plasma, and enzymes whose nature is not yet known although their existence is universally accepted, which influence the coagulation. The blood vessel reacts at the same time by vasoconstriction and increase of coagulation under certain influences, thus contributing to the two factors which inhibit haemorrhage. Thrombosis and post-traumatic arterial ischaemias are thus explicable. The importance of this associated function seems evident and is the object of the present investigation.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Die Verfasser zeigen, dass die Reizung des zentralen Vagusendes, die einen arteriellen Hochdruck erzeugt, gleichzeitig eine Beschleunigung der Blutkoagulation zur Folge hat. Beide Wirkungen kommen dadurch zustande, dass aus der Gefässwand aktive Fermente frei werden, nämlich ein Angiotonogen, das durch Einwirkung auf ein Globulin (die Hypertensinogen des Plasmas) die Hypertensin erzeugt und, ausserdem Enzyme, deren Charaktere noch nicht bekannt sind, wenn auch ihre Existenz allgemein angenommen wird. Diese haben einen Einfluss auf die Koagulation. Das Gefäss reagiert gleichzeitig mit Vasokonstriktion und Erhöhung der Gerinnung und trägt so zur Verstärkung der beiden Faktoren bei, welche die Blutungen hemmen. So erklären sich die Thrombose und arteriellen Ischämien nach Operationen. Der Wert dieser assoziierten Funktion ist deutlich und wird im Moment weiter untersucht.

#### RÉSUMÉ

Les A. A. démontrent comment l'excitation du bout central du vague qui provoque une hypertension artérielle, produit simultanément une accélération de la coagulation sanguine. L'un et l'autre effet seraient dûs à un écoulement dans la paroi vasculaire de ferments actifs; l'angiotonogène qui amène l'hypertensine, en agissant sur une globuline, l'hypertensinogène du plasma et enzymes dont la nature n'est pas encore connue, bien que leur existence soit universellement acceptée, qui influent sur la coagulation.

Le vase réagit en même temps avec vasoconstriction et augmentation de la coagulation sous certaines influences, contribuant de la sorte aux deux facteurs de la répression des hémorragies. Les tromboses et les ischémies arterielles post-traumatiques sont ainsi explicables. L'importance de cette fonction associée semble évidente et elle est l'objet de l'étude actuelle.

#### EL DEPOSITO GRASO DEL HIGADO EN LA OBSTRUCCION EXPERIMENTAL DEL COLEODOCO

H. CASTRO-MENDOZA y C. JIMÉNEZ DÍAZ

Instituto de Investigaciones Médicas. Director: Profesor C. JIMÉNEZ DÍAZ.

Anteriormente hemos publicado ya nosotros la composición del hígado de ratas con obstrucción completa e incompleta del colédoco<sup>1</sup>.

Actualmente, en esta breve nota deseamos presentar los datos últimamente obtenidos en una nueva serie de animales que fueron ligados y en los que se produjo una persistente ictericia; en estos animales se comprobó asimismo la hiperlipemia e hipercolesterinemia.

#### TÉCNICA.

Todos los animales eran del sexo femenino y de igual peso, habiendo estado sometidos antes y después de la intervención a una alimentación variada y mixta. La ligadura del colédoco fué hecha como habitualmente, y el animal en el acmé de la ictericia sacrificado, tomándose la sangre para análisis, y todo el hígado, que era inmediatamente pesado y sometido a las extracciones.

Las determinaciones de los lípidos fueron hechas por los mismos métodos que en comunicaciones anteriores hemos expresado.

#### RESULTADOS.

Hemos reunido todos los datos de esta serie en el cuadro I.