

Departamento de Investigación Laboratorio PEVIA
Barcelona

Acciones de la lipoxidasa sobre la presión arterial. I.

por

F. G. Valdecasas, J. Laporte y P. Puig Muset

(Recibido para publicar el 15 de febrero de 1960)

Con el fin de contribuir al conocimiento de la farmacología de los procesos de peroxidación en el metabolismo animal hemos investigado ciertas acciones de la lipoxidasa, enzima que induce específicamente la producción de hidroperóxidos a partir de los ácidos grasos poliinsaturados. En anteriores comunicaciones (1) hemos señalado la similitud existente entre ciertas acciones de las radiaciones ionizantes y las obtenidas con la administración de lipoxidasa. En ambos casos existe una formación de lipoperóxidos.

Asimismo nos hemos ocupado anteriormente de las acciones de la lipoxidasa sobre ciertos procesos metabólicos y de la prolongación del tiempo de supervivencia del ratón sometido a una asfixia experimental mediante su reclusión en recipiente cerrado (2) (3). Las dosis de lipoxidasa utilizadas en este último caso variaban entre 150 y 500 mg/kg

En la presente nota describimos la acción hipotensora ejercida por la lipoxidasa en el gato con dosis de 10-20 mg/kg. En otros estudios en curso hemos observado efectos análogos en otras especies de animales, empleando, asimismo, dosis pequeñas, lo que puede tener interés en cuanto a una eventual utilización terapéutica del producto.

Material y métodos

La lipoxidasa empleada ha sido ya descrita en otros lugares (2, 3). Se la administra por inyección lenta en la vena

safena del animal en forma de una solución obtenida disolviendo el enzima liofilizado con sueros fisiológicos.

Han sido utilizados gatos adultos de ambos sexos, anestesiados previamente con cloralosa por vía intraperitoneal. En ocasiones fueron seccionados los vagos del animal. Se registró la presión arterial por medio de una cánula introducida en la carótida y los movimientos respiratorios con cánula traqueal. En total se han utilizado 25 animales.

Cuando se trabajó con animales espinales, éstos fueron previamente anestesiados con éter, siguiendo después con respiración artificial sin anestesia una vez intervenido el animal.

Resultados

Variaron según el tipo de animales estudiado. Por ello los describimos separadamente.

a) *Animales anestesiados con cloralosa.* — Han sido empleados un total de 16 gatos en este grupo. En ellos, dosis de 2 mg/kg no producen alteraciones sensibles. Con dosis de 5 mg/kg y 10 mg/kg se observa inmediatamente un descenso. Por ejemplo, uno de los gatos (fig. 1) después de dar 10 mg/kg se produce un marcado descenso de la presión arterial que de 140 mm Hg antes de la inyección pasa a 80 mm Hg una hora después de la misma siguiendo en este nivel durante dos horas. Por otra parte, la respuesta a la oclusión carotídea se vuelve cada vez menor, si bien posteriormente se observa una tendencia a su recuperación. Por el contrario, la acción de la adrenalina se potencia. Por ejemplo, en un caso una dosis de 10 mcg de adrenalina antes de la inyección de lipoxidasa producía un aumento tensional de 70 mm Hg. Este ascenso se hizo cada vez más marcado hasta alcanzar 130 mm Hg unos 60 minutos después de la inyección de lipoxidasa. Este fenómeno es constante.

El ritmo cardíaco no sufre variación apreciable y no se observaron alteraciones electrocardiográficas. No hay taquicardia durante la hipotensión.

Cuando se dan 20 mg/kg de lipoxidasa (fig. 2) la hipotensión observada tiende a ser mayor. En este caso se puede apreciar un descenso al 50 por 100 del nivel de antes de la inyección al cabo de una hora de dar el enzima, si bien se observa una considerable recuperación tensional pasadas dos horas. El comportamiento de las respuestas a la oclusión carotídea y a la inyección de adrenalina es comparable al observado en experimentos llevados a cabo con dosis menores.

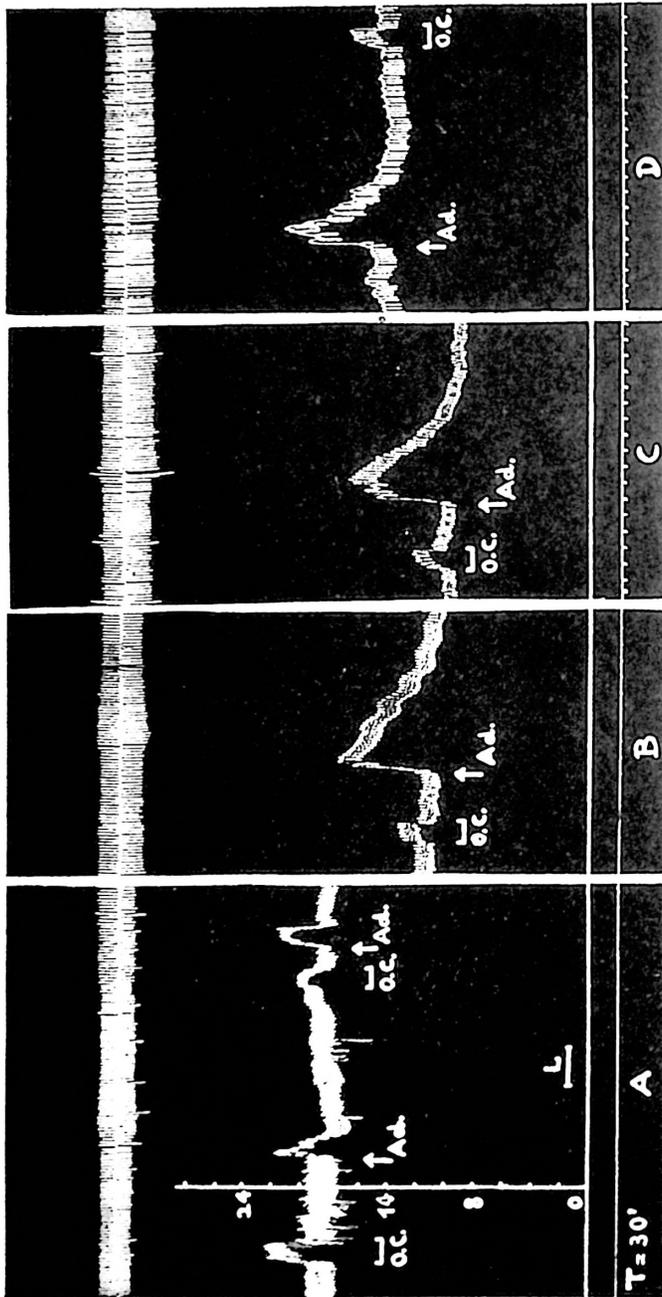


Fig. 2

Gato n.º 6. — ♂. — Peso 4,6 kg. — Cloralosa IP

O.C. = Oclusión carotídea.

B: 30' después de L.

Ad. = 10 gammas adrenalina.

C: 1 hora después de L.

L = Lipoxidasa: 20 mg/kg; 10 c. c.

D: 2 horas después de L.

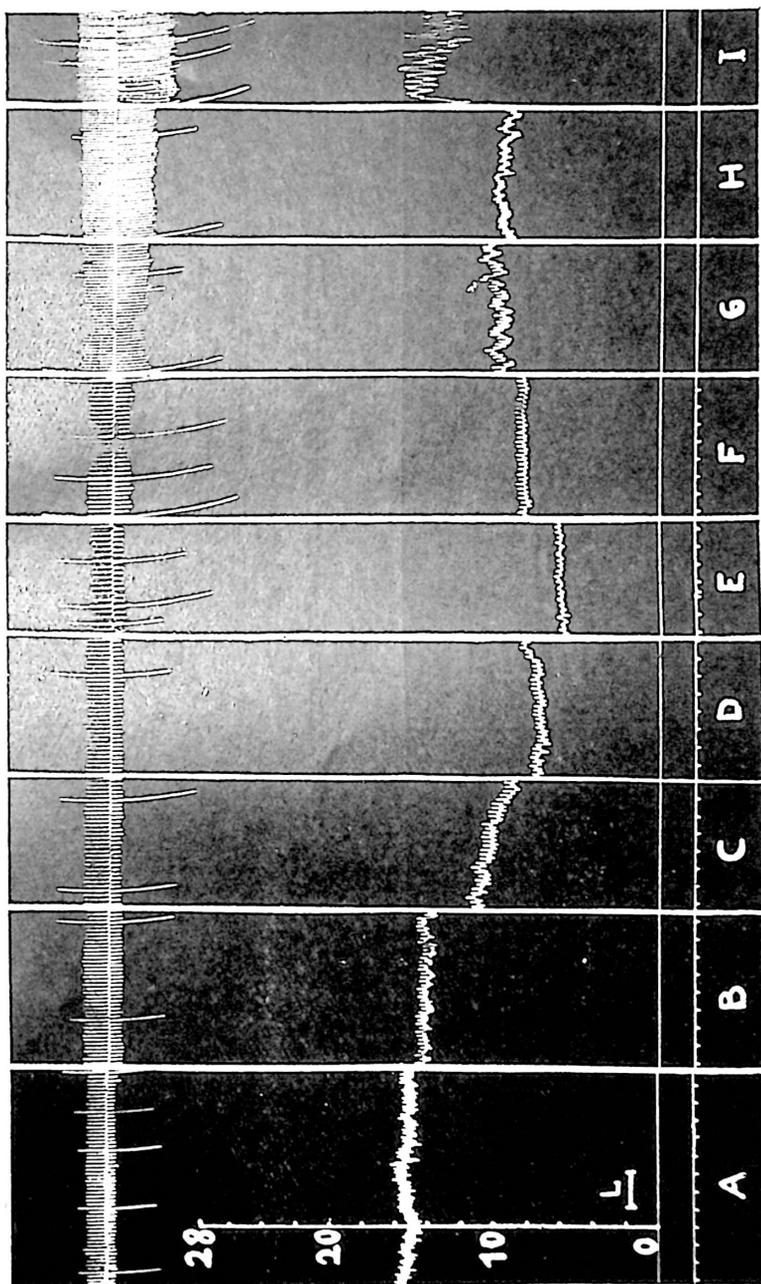


Fig. 3

Gato. --- 5', --- Peso 3.2 kg. --- Cloralosa IP. --- Vagos intactos
 E: A las 15 horas.
 F: A las 16 horas.
 G: A las 17 horas 30'.
 H: A las 19 horas 15'.
 I: A las 20 horas 15'.
 A: A las 13 horas 5'.
 L = Lipoxidasa: 10 mg/kg; 5 c.c.
 B: A las 13 horas 20'.
 C: A las 13 horas 35'.
 D: A las 14 horas 5'.

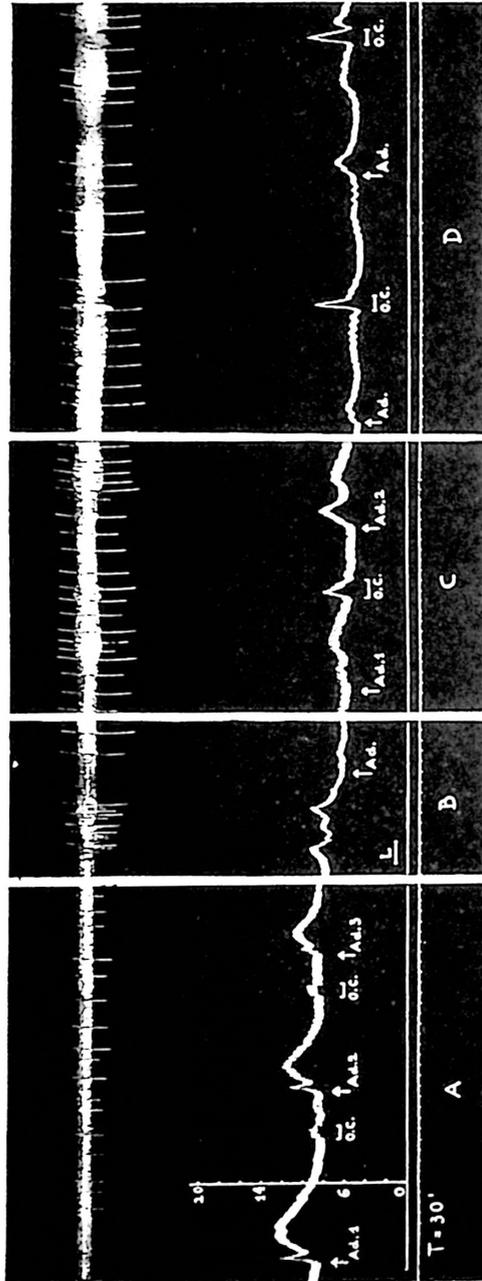


Fig. 4

Gato. — ♀. — Peso 3.35 kg. — Cloralosa IP. — Atropinizado (2 mg/kg IM)

O.C. = Oclusión carotídea.

A: Ad. 1. = 1.0 gammas adrenalina.

Ad. 2. = 0.5 gammas adrenalina.

Ad. 3. = 0.2 gammas adrenalina.

B: L = Lipoxidasa 20 mg/kg.

Ad. = 0.2 gammas adrenalina.

C: 30' después de L.

Ad. 1 = 0.2 gammas adrenalina.

Ad. 2 = 1.0 gammas adrenalina.

D: 1 hora después de L.

Ad. = 1.0 gammas adrenalina.

En general, la acción hipotensora de la lipoxidasa alcanza el máximo entre los 60 y los 150 minutos después de su administración intravenosa. Algunas veces se observa a las 3 horas una tendencia a la recuperación tensional y a las cinco o seis horas del comienzo de la experiencia las cifras tensionales se acercan a sus valores iniciales (fig. 3).

Las alteraciones observadas en los movimientos respiratorios son variables y escasas. Sólo en un caso se presentó una marcada bradípnea seguida de una vuelta espontánea a la normalidad. En los restantes animales se observó un discreto aumento de la amplitud respiratoria sin variaciones en su ritmo.

En un grupo de animales en los que previamente se habían seccionado los vagos los resultados fueron en esencia iguales, quizás de menor intensidad, en especial en lo referente a la potenciación de la adrenalina.

b) *Animales anestesiados con cloralosa y atropinizados.* — A otro grupo de animales se les inyectaron 2 mg/kg de sulfato de atropina, 30 minutos antes del comienzo del experimento. Los resultados fueron distintos a los esperados. Una

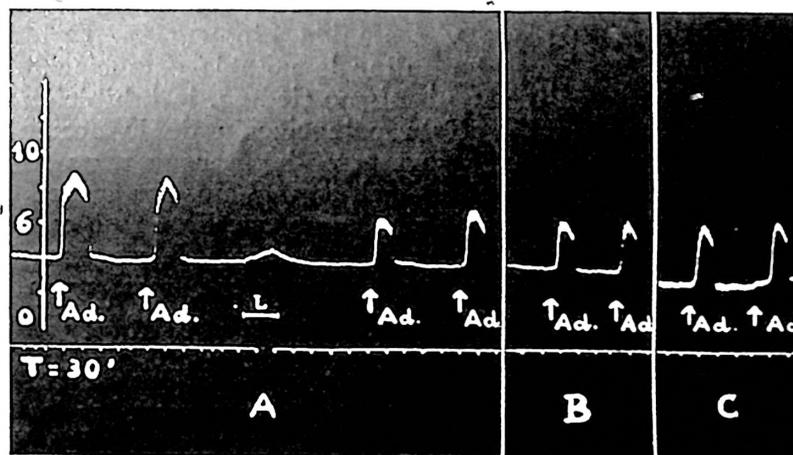


Fig. 5

Gato n.º 10. — Espinal. — P. — Peso 2.2 kg.

A: Ad. = 5 gammas adrenalina.

L = Lipoxidasa: 20 mg/kg; 5 c.c.

B: 30' después de L.

Ad. = 5 gammas adrenalina.

C: 1 hora después de L.

Ad. = 5 gammas adrenalina.

dosis de 20 mg/kg de lipoxidasa (fig. 4) fue seguida de una hipotensión menos marcada que la observada en los animales no atropinizados. La respuesta a la oclusión carotídea en lugar de mostrar una inhibición fue decididamente positiva y se potenció claramente. Por otra parte, tras la inyección de lipoxidasa, la respuesta a la adrenalina en lugar de potenciarse resulta inhibida. Esta inhibición alcanza su máximo unas horas después de la inyección. Dos horas después aparece una tendencia a su normalización.

c) *Animal espinal*. — En dos gatos espinales las reacciones observadas fueron paralelas a las que se presentan en los gatos anestesiados con cloralosa y atropinizados. Tras la administración de lipoxidasa la presión arterial muestra un ligero y poco significativo descenso. La respuesta a las inyecciones de adrenalina resultó más bien inhibida (fig. 5).

Discusión

Debe señalarse en primer lugar la marcada acción ejercida sobre la presión arterial por pequeñas dosis de un enzima proteico obtenido a partir de fuentes vegetales, en especial si se tiene en cuenta que tal acción no parece ser inespecífica.

Además de la marcada y sostenida hipotensión producida por el enzima debe hacerse resaltar la notable potenciación de la acción de la adrenalina y, al mismo tiempo, la inhibición del reflejo del seno carotídeo. Esta potenciación de la acción de la adrenalina, muy conocida para otros hipotensores, no se encuentra, sin embargo, en el animal espinal, lo que indica que no se debe a un efecto periférico como sucede en el caso de la reserpina, extensamente estudiada por uno de nosotros (4).

En otras comunicaciones ya hemos hecho resaltar la similitud existente entre determinadas acciones de la lipoxidasa y de las radiaciones y hemos relacionado esta similitud con un efecto bioquímico común: la producción de peróxidos. En relación con los datos expuestos es interesante recordar los resultados de diversos investigadores [PROSSER y *col.* (5); WEBER y STEGGERDA (6); BEDURFTIG y GRUSSNER (7)], que han observado una marcada hipotensión en ratas, conejos y en pacientes humanos tras la irradiación. Asimismo esta hipotensión postirradiación no se observa en la rata espinal [MONTGOMERY y WARREN (8)].

Finalmente, debemos señalar que los fenómenos más marcados se observan en el animal anestesiado e intacto, siendo algo menores los que se presentan en el gato con vagos seccionados y ya de diferente signo en el animal atropinizado y en

el gato espinal. Parece paradójico obtener diferentes resultados en el animal con ambos vagos seccionados y en el atropinizado si tenemos en cuenta que habitualmente ambos preparados se consideran equivalente. Con referencia a esto señalemos únicamente que un efecto paradójico hasta cierto punto semejante ha sido observado con la atropina en la hipotensión postirradiación [STRAUSS y ROTHER (9)].

Resumen

La inyección de 10 mg/kg ó 20 mg/kg de lipoxidasa al gato, anestesiado con cloralosa, produce un marcado y sostenido descenso de la presión arterial junto con una inhibición del reflejo del seno carotídeo y una marcada potenciación de la hipertensión provocada por la adrenalina.

Por el contrario, en animales previamente atropinizados, al igual que en el gato espinal, la hipotensión producida por la lipoxidasa es menos marcada y la potenciación de la acción de la adrenalina no se presenta. Por el contrario, hay más bien una tendencia a la inhibición.

Se considera brevemente los resultados de estas experiencias, en particular las diferentes respuestas observadas en los animales vagotomizados. Finalmente se señalan las estrechas semejanzas existentes entre ciertas reacciones vasculares de dos animales tratados con lipoxidasa y las comunicadas por varios autores en animales sometidos a la acción de las radiaciones.

Summary

Action of the lipoxidase on the blood pressure. I.

The injection of 10 mg/kg or 20 mg/kg of lipoxidase to the cat, anesthetized with chloralose, induces a marked decrease in the blood pressure together with the inhibition of the reflex effects of the carotidial occlusion and a marked potentiation of the hypertension induced by epinephrine. On the contrary, in animals previously atropinized, as in the spinal cat, the hypotension induced by lipoxidase is less marked and the potentiation of epinephrine does not occur. There is, instead, a tendency to inhibition.

The results of these experiments are briefly considered. Particularly so that different responses observed in vagotomized and in atropinized animals. Also, the similitudes observed in the vascular reactions of the animals observed with lipoxidase and those reported by several authors in animals submitted to radiations are also pointed out.

Bibliografía

- (1) PUIG MUSET, P., MARTÍN ESTEVE, J., and VALLS MATEU, S.: *Nature*, 184, 1506, 1959; Com. V. Journadas Bioq. Latinas. Barcelona, may 1959. *Medicina Clin.*, 32, 184, 1959.

- (2) PUIG MUSET, P.: *Com. Soc. Franc. Therapeut. Pharmacodyn.* Paris october 21, 1959; *Therapie*, 15, 199-216, 1960.
- (3) PUIG MUSET, P., LAPORTE, J., VALLECASAS, F. G., and VALLS J.: Com. V Reunión de la Soc. Esp. de Ciencias Fisiológicas. Madrid. 1959.
PUIG MUSET, P., ORIOL BOSCH, A., FERNÁNDEZ, N., and MARTÍN, J.: Com. V Reunión de la Soc. Esp. de Ciencias Fisiológicas. Madrid. 1959.
- (4) VALDECASAS, F. G., and col.: *Therapie*, 11, 496, 1954; *Arzneimittelferch.*, 6, 575, 1956.
- (5) PROSSER, E. E., LISCO, H., BRUES, A. M., JACOBSON, L. O., and SEIFT, M. N.: *Radiology*, 49, 299, 1947.
- (6) WEBER, R. F., and STEGGERDA, F. R.: *Proc. Soc. Exp. H. Biol. Med.*, 70, 261, 1949.
- (7) BEDURFTIG, G., and GRUSSNER, F.: *Strahlentherapie*, 78, 445, 1949.
- (8) MONTGOMERY, P. O., and WARREN, S.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 77, 803, 1951.
- (9) STRAUSS, O., and ROTHER, J.: *Strahlentherapie*, 18, 37, 1924.