

Cátedra de Patología Médica
Facultad de Medicina
Madrid
(Profesor M. Díaz Rubio)

Acción del dipiridamol sobre el consumo de oxígeno hepático *in vitro*

por

A. Velasco-Martín y C. Perezagua-Clamagrand

(Recibido para publicar el 26 de mayo de 1967)

El dipiridamol es un vasodilatador coronario de síntesis con acción directa sobre el miocardio, que no creemos sea específica. De la misma manera que los mejores estudios sobre el mecanismo de acción de cardiotónicos han sido realizados sobre eritrocitos y células renales, demostrándose su capacidad de alterar los procesos de transporte activo en todo tipo de células y tejidos sin ninguna especificidad sobre corazón, igualmente pensamos que el dipiridamol tendría una acción general, interviniendo probablemente en el acoplamiento oxidación fosforilación (7-10, 12, 13).

Por este motivo, hemos comenzado estudiando los efectos del dipiridamol que mejora el rendimiento energético cardíaco (3, 6, 14), sobre la captación de oxígeno del tejido hepático. Para facilitar la difusión de la droga se ha destruido la membrana celular mediante homogeneización.

Material y métodos

Se han utilizado ratas hembras de un peso medio de 70 g, muertas por decapitación y desangradas. El hígado se homogeneizaba en una solución salina, conteniendo ClNa (Sol. 0,154 M) 100 ml, ClK (Sol. 0,154 M) 4 ml y 20 ml de una solución buffer fosfato 0,1 M a pH 7,4. La solución de homogeneizado era al 10 % (16). En cada matraz de Warburg se depositaban 0,2 ml de KOH al 20 % (pocillo), 2 ml de suspensión de homogeneizado y 0,5 ml de glucosa isotónica, que contenía 1,25 mg, 0,22 mg o nada de dipiridamol (*).

El consumo de oxígeno se mide en un aparato de Warburg circular, a 37° C

(*) Los autores agradecen a la Casa Boehringer Sohn Ingelheim, S.A.E., el haberles facilitado el producto necesario para la realización del trabajo.

Tabla I
Efectos del dipiridamol sobre el consumo de O₂ hepático «in vitro»

	Número de experimentos	Dipiridamol mg/matraz	Consumo de O ₂ en µl/200 mg de tejido fresco				Coeficiente de correlación
			15 minutos	30 minutos	45 minutos	60 minutos	
Control	20	—	25,025 ± 1,260	47,875 ± 1,428	60,320 ± 1,155	74,655 ± 1,806	0,9904
Experimentales	20	0,22	23,230 ± 0,798	36,790 ± 1,575	44,190 ± 2,058	53,390 ± 2,205	0,9907
	20	1,25	19,620 ± 0,609	33,890 ± 0,735	40,230 ± 1,218	47,830 ± 2,688	0,9801

En esta tabla se expresan los valores medios de consumo con su correspondiente intervalo de confianza con una significación de un 95 por ciento.

Análisis de significación de promedios

Concepto	Diferencia de promedios	t	% de significación
Control—experimental 0,22 mg a los 15 minutos	1,795	2,50	95,00
Control—experimental 0,22 mg a los 60 minutos	21,460	16,10	99,99
Control—experimental 1,25 mg a los 15 minutos	5,400	8,30	99,99
Control—experimental 1,25 mg a los 60 minutos	26,820	17,60	99,99
Experimental 0,22 mg-Exper. 1,25 mg a los 15 minutos	3,610	7,60	99,99
Experimental 0,22 mg-Exper. 1,25 mg a los 60 minutos	5,560	3,40	99,99

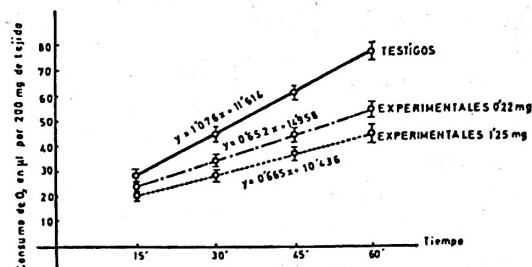


FIG. 1. Representación gráfica del efecto inhibitor del dipiridamol sobre la captación de O₂ hepático; en abscisas se representan tiempos en minutos y en ordenadas consumo de O₂ en microlitros por 200 mg de tejido fresco.

con agitación de 110 oscilaciones p.m. y con lecturas cada 15 minutos, durante una hora (15).

Se comprueba la homogeneidad de datos, con arreglo a un análisis de varianza según el test de Snedecor, calculándose a continuación el coeficiente de correlación y las rectas de regresión para la representación gráfica de los resultados (tabla I y fig. 1). Se estudia después la existencia de diferencias significativas entre testigos y experimentales y en experimentales entre sí, mediante análisis significativos de promedios (11).

Discusión

A la vista de los resultados anteriormente expuestos, puede deducirse que el dipiridamol disminuye la captación de oxígeno por el hígado, de una manera significativa y notoria.

Estos datos parecen estar de acuerdo con las observaciones de ESPLUGUES, BRUGGER y col. (1, 4, 5) que han encontrado que el persantin produce una disminución de oxígeno cardíaco a consumir, demostración hecha por el aumento del contenido de este gas en sangre extraída del seno venoso, mediante la técnica gasométrica de Van Slyke.

Nuestras observaciones están de acuerdo también con los resultados de LAU-

DAHN (12), que encontró que el dipiridamol, a una concentración de 1×10^{-4} y 1×10^{-5} , incrementa la relación P/O₂ en sarcosomas aislados normales y patológicos; este autor utilizó como sustrato ácido succínico y ácido beta hidroxibutírico. De la lectura de su trabajo se deduce claramente que el aumento de la relación P/O₂ se debe fundamentalmente a un incremento de la captación de fósforo, pero la droga también produce una discreta disminución de la captación de oxígeno.

HOCKERTS (7) encontró que el dipiridamol incrementa el contenido de ATP miocárdico, modificando, muy ligeramente, el contenido sanguíneo de ATP.

KADATZ (8), con una concentración del producto problema de 5.9×10^{-5} , no encontró modificaciones significativas en el consumo de oxígeno en miocardio de ratón.

Estas observaciones experimentales, así como la acción inotrópica positiva de la droga, nos hace más patente, que la acción de ésta es directamente sobre el corazón, mejorando principalmente el rendimiento del mismo, y teniendo capacidad de protección contra la anoxia producida por el óxido de carbono y contra la anoxia histotóxica por cianuro. BEDATE, ESPLUGUES y BRUGGER han encontrado que el persantin produce un significativo aumento de la dosis letal de cianuro potásico en el animal de experimentación. Protege, asimismo, frente a la anoxia anóxica consecutiva a la inmersión (2).

Igualmente el dipiridamol se ha mostrado como protector de la anoxia local miocárdica desencadenada por la ligadura de los vasos coronarios.

Por último, de nuestro trabajo puede deducirse que el dipiridamol también actúa directamente sobre el tejido hepático, produciendo un ahorro del consumo de oxígeno con un aumento del rendimiento energético celular hepático.

Conclusiones

El dipiridamol produce una disminución significativa de la captación de oxígeno por el tejido hepático, *in vitro*, utilizando glucosa como sustrato.

Esta disminución del consumo de oxígeno está en relación directa con la concentración.

Resumen

Se observa un efecto inhibidor del dipiridamol sobre la captación de oxígeno en homogeneizados hepáticos mediante técnica manométrica de Warburg a unas concentraciones de 0,22 y 1,25 mg.

Summary

Action of the Dipyridamol on respiration of hepatic homogenates *in vitro*

The authors observe a inhibitor effect or dipyridamole on O₂ captation in hepatic homogenates by manometric techniques at a concentration of 0.22 and 1.25 mg.

Bibliografía

1. BEDATE, H., SÁINZ, G., BRUGGER, A. y ESPLUGUES, J. : *R. esp. Fisiol.*, **22**, 25, 1966.
2. BELMONT, A. y MONFORT, R. : *R. esp. Fisiol.*, **22**, 61, 1966.
3. BRETSCHNEIDER, H. F. : *Arzneim.-Forsch.*, **1**, 49, 1959.
4. BRUGGER, A., LLUCH, S., MARCO, F. y ESPLUGUES, J. : *R. Clin. Esp.*, **93**, 6, 1966.
5. ESPLUGUES, J., TORMO, V., ALGARRA, F., BRUGGER, A., HUESO, E., SOTO, L., CEBOLLA, R. y PERIS, R. : *R. Clin. Esp.*, **83**, 210, 1961.
6. HOCHREIN, H., SCHNEIDER, K. W. y SELL, R. : *Arch. exp. Path. und Pharmacol.*, **243**, 119, 1962.
7. HOCKERTS, T. y BÜGELMANN, G. : *Arzneim.-Forsch.*, **1**, 47, 1959.
8. KADATZ, R. : *Arzneim.-Forsch.*, **9**, 39, 1959.
9. KINSELLA, D. : *Am. Heart J.*, **63**, 146, 1962.
10. KUNZ, M., W. SCHMID y M. SIESS : *Arzneim.-Forsch.*, **12**, 1098, 1962.
11. LAMOTRE, M. : *Estadística Biológica*. Editorial Toray Mason, Barcelona, 1965.
12. LAUDAHN, G. : *Experientia*, **17**, 415, 1961.
13. SIESS, M. : *Arzneim.-Forsch.*, **12**, 683, 1962.
14. SPITZBARTH, H. : *Arzneim.-Forsch.*, **1**, 59, 1959.
15. UMBREIT, W. W., BURRIS, R. H. y STAUFFER, J. F. : *Manometric Techniques*. Minneapolis Burgess Publ. Co., 1957.
16. VELASCO-MARTÍN, A. : Tesis Doctoral. Madrid, 1966.