

Acción protectora del dipiridamol frente a la intoxicación por gas del alumbrado

J. L. Ojeda-Sahagun

Cátedra de Anatomía
Facultad de Medicina
Valladolid (España)

(Recibido el 18 de mayo de 1971)

J. L. OJEDA-SAHAGUN. *Effect of Dipyridamole on the Domestic Gas Intoxication*. R. esp. Fisiol., 27, 305-310. 1971.

The authors have studied in adult albino rats the effect of Dipyridamole on the domestic gas intoxication. The drug has shown a protective action.

The domestic gas reduces the micropynocitocic vesicle number in the capillary endothelium and changes the heart mitochondria structure as well as the heart myofilament arrangement. These alterations are not shown by the previously treated rats (10 mg of Dipyridamole for kg weight).

El dipiridamol ejerce su acción antian-ginosa por dos mecanismos distintos. Por un lado, actúa sobre las arterias coronarias produciendo su dilatación (4, 11); este efecto coronario-dilatador se realiza a través de la adenosina y sus derivados (1, 13), ya que inhibe la adenosindesaminasa (6, 7, 12). Por otro lado, el dipiridamol, por un mecanismo no bien precisado, ejerce una acción directa sobre el metabolismo cardíaco, puesto que disminuye el consumo de oxígeno (5) y aumenta la glucólisis aerobia (8).

En el presente trabajo nos proponemos contribuir al estudio del efecto metabólico del dipiridamol, investigando, por medio de la microscopía electrónica, si existe una acción protectora de este fármaco

frente a un tóxico celular como es el gas del alumbrado.

Material y métodos

Se utilizan ratas macho Wistar de un peso entre 200-220 g. Las ratas se dividen en tres lotes de seis animales cada uno.

Los animales del lote A (control) recibieron durante siete días una inyección intramuscular de 1 ml de suero fisiológico.

El lote B recibió el mismo tratamiento que el A y, además, diariamente y por espacio de siete días se introdujo a los animales en una atmósfera de gas del alumbrado el tiempo necesario para que

perdiesen la conciencia y presentasen convulsiones.

El lote C recibió el mismo tratamiento que el B, pero en vez de suero fisiológico, se les inyectó dipiridamol a la dosis de 10 mg/kg de peso.

Al cabo de los siete días de tratamiento los animales fueron sacrificados por decapitación. Se tomaron fragmentos de unos 2×2 mm de ventrículo izquierdo a nivel de la punta del corazón, que se fijaron en tetróxido de osmio al 1% (9). Las piezas se deshidrataron en acetona y se incluyeron en araldita. Se empleó un ultramicrotomo LKB y un microscopio electrónico Zeiss.

De todas las piezas se realizaron cortes de 1μ de grosor que se tiñeron con azul de toluidina para su estudio con microscopio fotónico.

Resultados

Comportamiento de los animales. Durante el tratamiento con gas del alumbra-do se pudo observar que los animales de los lotes B y C se comportaban de manera distinta. En primer lugar, el tiempo necesario para que los animales perdiesen la conciencia y presentasen convulsiones es ligeramente superior en el lote C que en el B. En segundo lugar, el tiempo de recuperación fue más largo en el lote B que en el C; este hecho es más acusado que el anteriormente señalado. Por último, tanto en el lote B como en el C, se observó que los animales se hacían más resistentes al tratamiento, a medida que transcurrían los días.

Capilares. En el lote B el citoplasma de las células endoteliales es muy pobre en vesículas de micropinocitosis (fig. 1); por el contrario, en las ratas tratadas con dipiridamol (lote C) las pequeñas vesículas de 600 \AA a 700 \AA de diámetro son extraordinariamente numerosas (fig. 2) y, con frecuencia, se encuentran asociadas

con vesículas mayores, de un diámetro que oscila entre los 3.500 \AA y los 2.000 \AA . Las vesículas de micropinocitosis se abren preferentemente en la superficie basal de las células endoteliales.

La membrana basal de los capilares, en el lote B, está ligeramente engrosada, cosa que no ocurre en los animales tratados con dipiridamol.

En ninguno de los cortes estudiados hemos encontrado capilares colapsados.

Mitocondrias. El número de mitocondrias con respecto al de sarcómeras está ligeramente aumentado, tanto en los animales del lote B como en los del C.

En los animales del lote B las mitocondrias son grandes y, con frecuencia, aparecen varias fusionadas (fig. 3), lo que da como resultado mitocondrias gigantes. Además, en algunos puntos, las crestas mitocondriales aparecen disgregadas y han perdido su típica disposición paralela. En algunas zonas de la mitocondria la doble membrana ha desaparecido y, en su lugar, se observa una sustancia amorfa densa. La matriz mitocondrial muestra zonas de baja densidad electrónica.

En los animales del lote C, las mitocondrias son de tamaño normal y no se observan fusiones. Sólo en algunas mitocondrias pueden observarse crestas disgregadas, en cuyo caso la densidad de la matriz aumenta. Un dato muy constante y llamativo consiste en un aumento notable del número de crestas mitocondriales (figura 4) que se disponen paralelamente entre sí.

En ninguno de los lotes estudiados hemos observado imágenes multilaminares de tipo mielínico.

Miofibrillas. En los animales del lote B las miofibrillas muestran una serie de alteraciones muy características (figura 5). La banda Z es borrosa y estrecha, la banda I tiene una anchura próxima a la de la banda Z y sus límites son difíciles de determinar. Las bandas H y M



Fig. 1. Lote B. Capilar sanguíneo. Notable disminución de vesículas de micropinocitosis. Ligeramente engrosamiento de la membrana basal (a) (7.500×4).



Fig. 3. Lote B. Fusión de varias mitocondrias con aparición de gigantismo mitocondrial (12.500×4).



Fig. 2. Lote C. Capilar sanguíneo. El citoplasma de las células endoteliales es muy rico en vesículas de micropinocitosis. Asociación de varias vesículas a una vesícula mayor (a). Las vesículas de micropinocitosis se abren, preferentemente, en la superficie basal (b) (7.500×4).

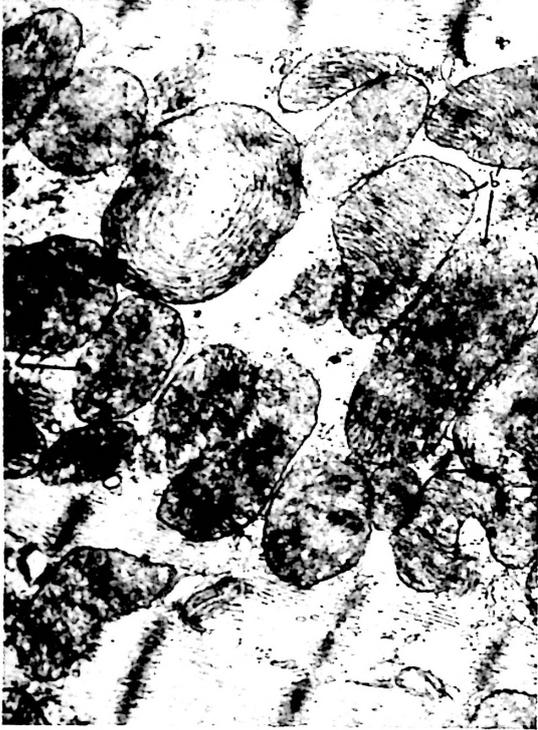


Fig. 4. Lote C. Se observa un aumento del número de mitocondrias con respecto al de sarcómeras. Aumento de la densidad en la matriz mitocondrial (a). Aumento notable del número de crestas (b) (12.500×4).



Fig. 6. Lote C. Aspecto de las miofibrillas. Mitocondrias con aumento del número de crestas (a). Tubo T (b) (16.000×4).

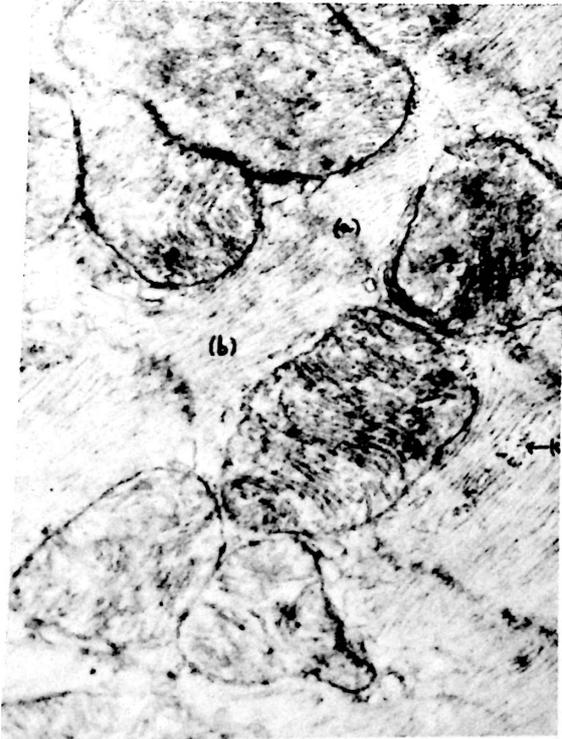


Fig. 5. Lote B. Aspecto borroso de la banda Z (a). Desorganización de los miofilamentos (b). Glucógeno (c) (16.000×4).

han desaparecido. Los miofilamentos aparecen un tanto desorganizados y borrosos.

En los animales del lote C las miofibrillas muestran el típico aspecto de la relajación.

Sarcoplasma. Tanto en los animales del lote B como en los del C el sarcoplasma no muestra alteraciones en su matriz. Pueden observarse (fig. 5) granulaciones densas, que corresponden a glucógeno; el número de estas granulaciones no parece estar sensiblemente modificado en ninguno de los casos.

En los animales del lote B los túbulos del retículo sarcoplasmático, así como los tubos T, aparecen ligeramente dilatados. En los animales del lote C sólo algunos túbulos muestran esta alteración y, en algunos casos, hemos observado que los tubos T y las cisternas terminales (fig. 6) del retículo sarcoplasmático formaban tríadas.

En el resto de los componentes celulares no hemos observado modificaciones apreciables.

Discusión

La resistencia de los animales tratados con dipiridamol frente a la intoxicación por el gas del alumbrado coincide con el hecho (3) de que este fármaco aumenta significativamente la dosis letal de cianuro.

El mayor número de vesículas de picnocitosis que se observan en los capilares de los animales estudiados es de difícil interpretación, ya que está en desacuerdo con las observaciones de BAHR y JENNINGS (2), según las cuales, en los corazones asfícticos aumenta el número de tales vesículas. Sin duda estas vesículas están en relación con el transporte de algunas sustancias a través de la pared capilar, por lo que nuestras imágenes sugieren que el dipiridamol es capaz de estimular dicho transporte. Consideramos que el esclarecimiento de este hecho puede ser de gran

interés para comprender el mecanismo de acción del dipiridamol.

Las alteraciones que hemos observado en las mitocondrias de los animales tratados con gas del alumbrado son semejantes a las descritas por diferentes autores en la hipoxia y, probablemente, se deben a alteraciones en la cadena respiratoria por el CO contenido en el gas del alumbrado, ya que alteraciones iguales se han descrito por efecto de desoxygenantes (9).

El hecho de que el dipiridamol impida, al menos en gran parte, la aparición de alteraciones mitocondriales, parece indicar claramente que, además de su indudable acción dilatadora coronaria, este fármaco influencia de manera directa el metabolismo del miocardio.

Resumen

Se ha estudiado, en ratas, el efecto protector del dipiridamol sobre la intoxicación por el gas del alumbrado.

El gas del alumbrado reduce el número de vesículas de micropicnocitosis en el endotelio capilar y altera las mitocondrias y la disposición de los miofilamentos; estas alteraciones no se observan en las ratas tratadas con dipiridamol (10 mg/kg de peso).

Bibliografía

1. AFONSO, S. y O'BRIEN, G. A.: *Circulat. Res.*, **20**, 403, 1967.
2. BAHR, G. F. y JENNINGS, R. B.: *Lab. Invest.*, **10**, 548, 1961.
3. BEDATE, H., SAINZ, C., BRUGGER, A. y ESPUGUES, J.: *R. esp. Fisiol.*, **22**, 25, 1966.
4. BRETSCHNEIDER, H. J., FRANK, A., BERNARD, U., KOCHSIEK, K. y SCHELER, F.: *Arzneimittel-Forschung*, **9**, 49, 1959.
5. BRUGGER, A., SAINZ, C. y SOTO, L.: *Rev. Clin. Esp.*, **107**, 217, 1967.
6. BUNAG, R. D., DOUGLAS, C. R., IMAIS, S. y BERNE, R. M.: *Fed. Proc.* **22**, 642, 1963.
7. DEUTICKE, B. y GERLACH, E.: *Arch. Pharm. Exp. Path.*, **225**, 107, 1966.

8. KUNZ, W., SCHMIDT, W. y SIESS, M.: *Arzneimittel Forschung*, **12**, 1098, 1962.
9. LEHNINGER, A. L.: *J. Biol. Chem.*, **234**, 2187, 1959.
10. MILLONING, G.: *J. Appl. Phys.*, **32**, 1637, 1961.
11. MORATO, F., BELLIDO, J. y SOPENA, M.: *Med. Clin.*, **48**, 154, 1967.
12. SOPENA, M., VIÑA, J., CALDERÓN, J., PALLARDO, F., RODRIGO, F., CANÓS, F. y CABO, J.: *R. esp. Fisiol.*, **26**, 303, 1970.
13. STAFFORD, A.: *Nature*, **214**, 390, 1967.