

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA ACCION DE LA
EFETONINA EN SUJETOS NORMALES E
HIPERTENSOS*

por el doctor

ALBERTO C. TAQUINI**

Una serie de investigaciones han demostrado de una manera firme que la hipertensión experimental nefrógica se debe al paso a la sangre de una substancia presora de origen renal (Houssay y Fasciolo¹, Houssay y Taquini² y³, Taquini⁴, Braun Menéndez y Fasciolo⁵). Esta substancia que ha resultado ser la misma descrita en 1898 por Tigersted y Bergmann⁶ actúa sobre las globulinas de la sangre y origina una nueva substancia, la "hipertensina" responsable directa de la hipertensión arterial (Kohlstaedt y Page⁷, Leloir, Muñoz, Braun Menéndez y Fasciolo⁸, Braun Menéndez, Fasciolo, Leloir y Muñoz⁹).

El estudio farmacológico experimental de esta nueva substancia, ha demostrado que ella sufre una potenciación cuando se la asocia a la efedrina, efetonina o veritol (Braun Menéndez, Fasciolo, Leloir y Muñoz¹⁰).

En lo que respecta a la hipertensión humana, existen un gran número de argumentos acumulados que hacen pensar que ella tiene la misma patogenia que la hipertensión experimental (Butler¹, Weiss y Parker¹², Barker y Walters¹³, etc.). Sin embargo las tentativas de aislar substancias presoras en la sangre de sujetos hipertensos han fracasado o no son concluyentes hasta el momento actual. A pesar de ello desde un punto de vista teórico puede admitirse que en la sangre de la circulación general de los sujetos hipertensos existe hipertensina y que ella no ha podido ser dosada hasta ahora debido a que se encuentra demasiado diluída para ser puesta en evidencia por los procedimientos utilizados, o a que se destruye *in vitro*.

De acuerdo a este criterio, hemos considerado de interés estudiar comparativamente en sujetos normales e hipertensos, las modificaciones tensionales derivadas de la inyección de efetonina, droga

* Trabajo del Instituto de Clínica Médica (III Cátedra).

** Director de la Fundación V. F. Grego para Investigaciones Cardiológicas.

que como hemos dicho tiene una acción potenciadora de la hipertensina, con el objeto de encontrar un argumento más en favor del origen común de la hipertensión nefrógica experimental y la hipertensión humana.

MATERIAL Y TÉCNICA

El estudio ha sido realizado en 15 sujetos hipertensos y 10 sujetos normales.

Los sujetos hipertensos fueron seleccionados entre un gran número que concurre a nuestro servicio del Hospital Alvear. Todos estaban bajo nuestra observación desde tiempo atrás por su hipertensión arterial. En todos ellos se eliminó el origen nervioso o endocrino de la hipertensión.

De los 15 sujetos hipertensos empleados en este estudio 7 eran hombres y 8 mujeres. La edad osciló entre 34 y 81 años, el peso entre 60 y 92 kilos.

De los 10 sujetos normales 5 eran hombres y 5 mujeres. La edad de estos últimos osciló entre 16 y 56 años; el peso entre 58 y 84 kilos.

El método empleado para la determinación de la presión arterial fué el auscultatorio con columna de mercurio (aparato baumanómetro).

Tanto en los sujetos normales como en los hipertensos se procedió de igual manera. Los sujetos concurrían a nuestro servicio por la mañana en ayunas y descansaban por lo menos 15 minutos antes de iniciar la prueba. Pasado este tiempo se registraba la presión arterial una serie de veces, hasta que la cifra obtenida era constante. Se inyectaba entonces medio centímetro cúbico (0,025 grs.) de efetonina por vía endovenosa y se procedía a la lectura de la presión arterial a los 1, 2, 3, 4 y 5 minutos continuando en adelante cada 2 minutos hasta que la presión volvía a su cifra inicial o se estabilizaba en una cifra determinada por un largo período de tiempo.

RESULTADOS

Como puede verse en el cuadro y gráficos (Figs. 1 y 2), tanto en los sujetos normales como en los hipertensos la inyección de efetonina produjo un inmediato aumento de la presión arterial. La evolución de los cambios de presión muestra en cambio diferencias entre unos y otros por lo que analizaremos los resultados por separado.

En la serie de 15 enfermos hipertensos el ascenso máximo de presión observado fué de 60 mms. Hg; el mínimo de 5 mms. de Hg. El término medio en los 15 sujetos fué de 27,6 mms. de Hg.

Ahora bien, de acuerdo al comportamiento de la presión arterial antes de la inyección de efetonina, el grupo de hipertensos puede ser dividido en dos grupos: uno que comprende los 10 enfermos cuya presión arterial mostró oscilaciones menores de 10 mms. de

EFETONINA EN NORMALES E HIPERTENSOS

GRUPO	SEXO	EDAD	PESO	P. A. DESPUES DE LA INYECCION DE EFETONINA (Minutos)																					
				INICIAL	1	2	3	4	5	7	9	11	13	15	17	20									
HIPERTENSOS CON P. A. ESTABLE	M.	35	78	260	258	280	275	265	260	258	260	260	260	260	260	260	260	258	258	260	258	258	260	258	
	H.	52	80	210	212	225	220	212	210	208	190	190	190	190	190	190	190	192	192	190	192	195	202	210	210
	M.	62	79	220	225	245	240	232	228	224	224	224	224	224	224	224	224	220	220	224	220	220	218	220	220
	H.	81	62	220	225	235	252	252	238	232	232	232	232	232	232	232	232	220	220	232	220	218	220	220	220
	M.	54	92	215	210	232	215	210	205	200	200	205	205	205	205	205	205	210	210	205	210	210	215	215	215
	M.	54	76	175	170	210	210	210	195	185	182	170	170	170	170	170	170	165	165	170	165	168	168	170	170
	H.	45	60	240	240	245	245	235	235	235	240	240	240	240	240	240	240	240	240	238	240	240	240	240	240
	M.	55	68	166	160	180	178	178	172	164	160	162	162	162	162	162	162	160	160	162	162	160	160	160	160
	H.	48	74	210	210	230	230	225	225	215	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210
	M.	52	76	170	174	190	178	178	178	174	174	174	174	174	174	174	174	170	170	170	170	170	170	170	170
HIPERTENSOS c/P.A. Variable	H.	50	70	225	190	250	230	210	205	202	198	200	200	200	198	200	190	190	190	200	190	190	190	190	192
	M.	56	75	185	170	200	208	195	188	182	180	170	170	170	180	170	170	168	170	170	170	170	170	170	170
	H.	63	62	235	210	222	224	214	208	206	202	198	198	198	202	198	192	192	192	198	196	196	200	200	205
	M.	52	70	225	205	238	222	208	205	206	198	196	196	196	198	196	198	200	200	196	205	205	202	202	205
	H.	34	62	290	270	320	320	310	300	300	295	290	290	290	295	290	280	270	270	290	270	270	272	272	270
NORMALES	M.	30	38	114	134	130	130	128	130	130	130	120	120	130	120	122	122	122	120	120	120	116	114	114	
	H.	38	80	126	138	135	135	135	135	134	136	135	135	135	136	134	134	132	132	135	132	132	132	130	
	M.	31	60	110	140	140	140	140	134	132	128	124	124	124	128	124	124	124	124	124	124	124	124	122	
	H.	21	68	125	146	146	146	146	142	140	138	136	136	136	138	136	132	130	130	130	128	128	125	125	
	M.	38	74	110	130	122	122	118	114	110	112	110	110	110	112	110	114	110	110	110	110	110	110	110	
	H.	50	64	110	122	118	118	116	115	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110	
	M.	32	69	138	162	162	162	154	154	152	146	144	144	144	146	144	142	142	142	144	142	138	138	138	
	H.	56	80	110	115	125	125	120	118	118	112	110	110	110	112	110	110	110	110	110	110	110	110	110	
	M.	16	62	130	150	150	150	150	148	144	140	140	140	140	140	140	140	138	136	136	136	135	130	130	
	H.	44	68	115	142	142	142	140	136	136	130	125	125	125	130	130	117	117	115	115	115	115	115	115	

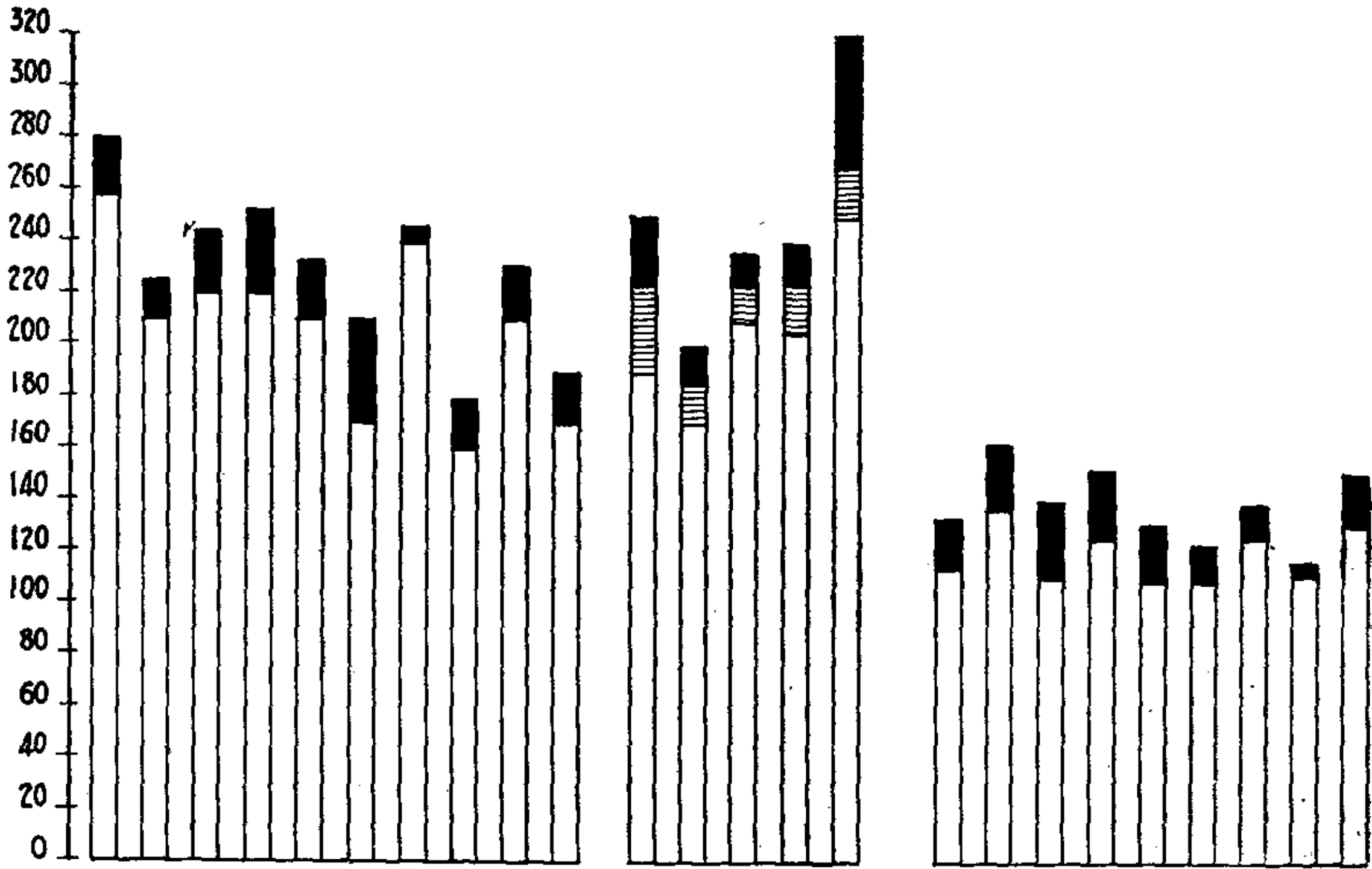


FIG. N° 1. — Cada columna representa la P.A. de un enfermo. En blanco: P.A. antes de la inyección de efetonina. En rayado: oscilación de la P.A. observada antes de la inyección. En negro: ascenso observado después de la inyección.

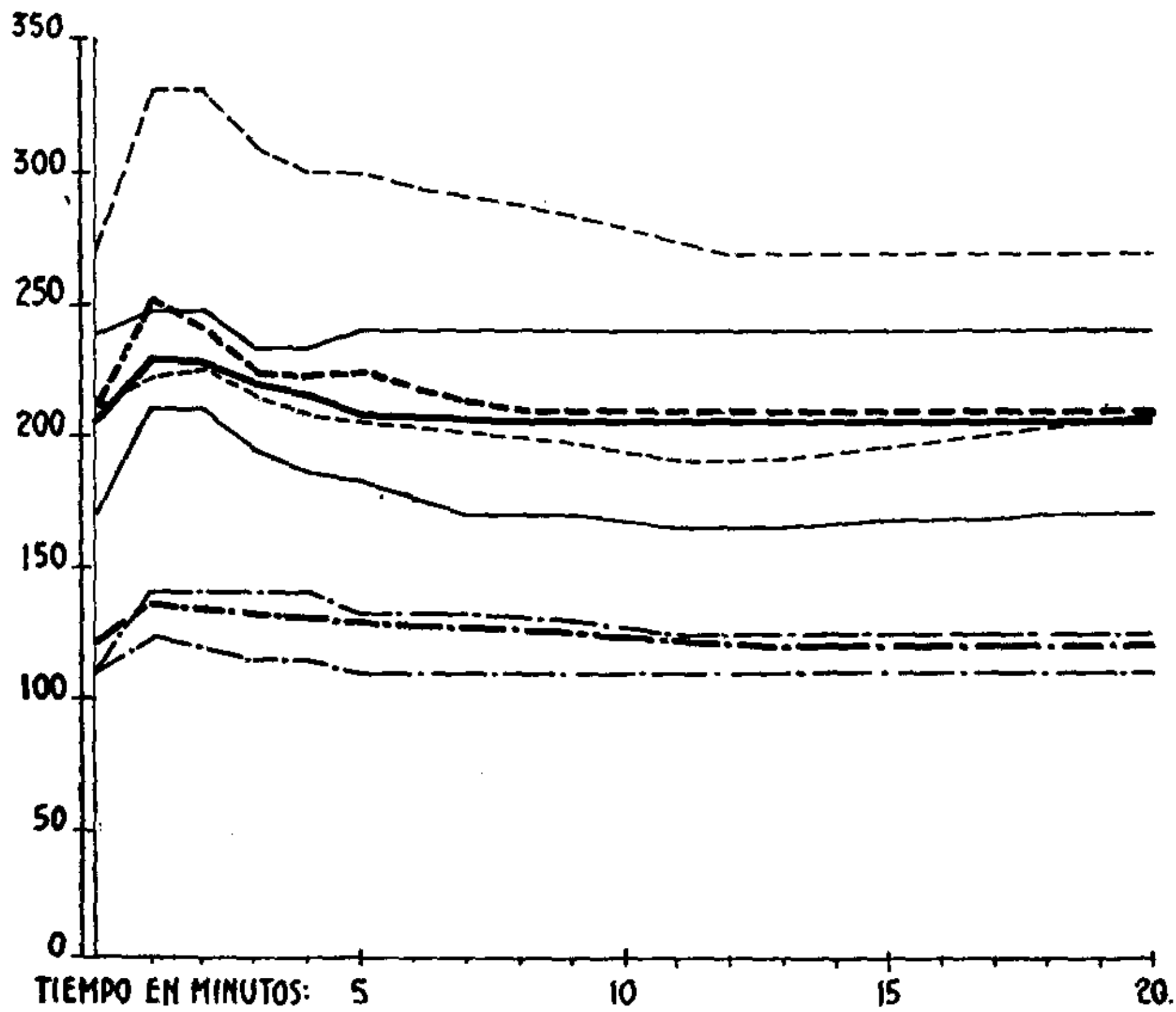


FIG. N° 2. — Variaciones de la P.A. después de la inyección de efetonina:
 - - - - - Sujetos normales.
 - - - - - Hipertensos con P.A. oscilante.
 - - - - - Hipertensos con P.A. fijada.
 Rayas finas: Casos con Mx. y Mn. variación.
 Rayas gruesas: Término medio de cada grupo.

Hg. y un segundo, que comprende aquellos en los que la presión arterial sufrió oscilaciones espontáneas mayores de 15 mms. de Hg. Si se observa la respuesta a la inyección de efetonina en estos dos subgrupos surge una clara diferencia entre ellos. La variación máxima de presión observada en el grupo de hipertensos que podríamos llamar con presión estable, fué de 40 mms. de Hg; la mínima de 5, y el término medio de 21,9 mms. de Hg. En los 5 enfermos que componen el grupo con presión arterial que podríamos llamar oscilante el ascenso máximo de presión producido por la inyección de efetonina fué de 60 mms. de Hg., el mínimo de 14 y el promedio de 39 mms. de Hg.; vale decir casi el doble del promedio observado en el grupo anterior.

En el grupo de los 15 hipertensos la duración del ascenso de presión que sigue a la inyección de efetonina osciló entre 2 y 7 minutos, no habiéndose notado diferencias apreciables entre uno y otro subgrupo.

Pasado el ascenso, la presión arterial volvió a sus cifras iniciales en 10 de los sujetos hipertensos. En los 5 restantes la presión cayó por debajo de la cifra inicial manteniéndose así por espacio de algunos minutos para luego ascender nuevamente.

En el grupo de 10 sujetos normales la inyección de efetonina produjo también como queda dicho un rápido ascenso de la presión arterial. El ascenso máximo observado fué de 30 mms. de Hg., el mínimo de 12. El término medio en los sujetos estudiados fué de 20,1 mms. de Hg. La duración de este primer ascenso fué de 3 a 7 minutos cayendo luego la presión a su cifra inicial en 4 de los 10 sujetos. En los 6 restantes, contrariamente a lo observado en los sujetos hipertensos, la presión arterial se mantuvo por encima de la presión inicial por un tiempo más o menos largo.

Ni en el grupo de sujetos hipertensos ni en el de normales se observó una relación entre las cifras de presión inicial y el ascenso producido por la efetonina. Tampoco existió una relación con el peso del individuo, hecho que podría esperarse dado que siempre se inyectó la misma dosis. En todos los casos la inyección fué perfectamente tolerada. Sólo en dos casos los enfermos acusaron palpitaciones.

DISCUSIÓN

De los datos analizados se desprende que en el estudio com-

parativo de los cambios de presión producidos por la inyección de efetonina endovenosa, en sujetos normales e hipertensos, deben considerarse dos momentos: uno que sigue inmediatamente a la inyección y otro alejado algunos minutos de la inyección.

En el período que sigue de inmediato a la inyección de efetonina se observa en todos los casos un rápido ascenso de la presión arterial. Esta elevación es menor en el grupo de sujetos normales, que en el grupo de hipertensos tomados en conjunto. En cambio, si se compara el promedio de las elevaciones de presión de los 10 sujetos normales con los promedios obtenidos en los dos subgrupos de hipertensos, los resultados difieren en uno y otro caso. En efecto, el promedio de elevación obtenido en el subgrupo con presión constante es casi superponible al de los sujetos normales (21,9 y 20,1 mms. Hg. respectivamente), mientras que el obtenido en el grupo de los 5 hipertensos con presión variable casi llega a duplicar estas cifras (39 mms. de Hg).

Si se examina ahora el comportamiento de la presión arterial después de pasados los primeros minutos que siguen a la inyección, aparecen nuevas diferencias entre el grupo de hipertensos y normales. Del grupo de 15 hipertensos, en 10 la presión arterial vuelve rápidamente a la cifra inicial y en 5 cae durante algunos minutos por debajo de ellas. En cambio, sólo en 4 de los 10 normales la presión arterial después del rápido ascenso vuelve a la normal, mientras que en las 6 restantes, contrariamente a lo observado en los hipertensos, se mantiene algunos minutos por encima de la cifra inicial.

Frente a estos hechos es necesario en primer término, decir si realmente debe considerarse que la efetonina produce una elevación mayor de la presión arterial en los sujetos hipertensos que en los normales; y, segundo, si existen hechos suficientes como para negar o probar la existencia de hipertensina en la sangre de los hipertensos.

Los resultados obtenidos prueban que prácticamente la respuesta a la efetonina es igual en los sujetos normales que en los hipertensos con presión arterial constante y que la desproporción sólo aparece en aquellos hipertensos que muestran oscilaciones espontáneas de su presión.

Es necesario, sin embargo, tener en cuenta que ello no es un argumento suficiente para negar la existencia de hipertensina en la

sangre de los hipertensos. En efecto, Heymans, Bouckaert y Glaudt han demostrado que en los animales hipertensos existe un aumento del tono de los frenadores de la presión arterial. Es posible que en el grupo de sujetos con hipertensión estable exista igualmente un aumento del tono moderador, capaz de limitar la respuesta a la efetonina. La poca variación de la presión arterial observada en este grupo antes de la inyección de efetonina apoyaría en parte esta hipótesis. El rápido descenso de la presión arterial a la cifra inicial o por debajo de ella contrariamente a lo observado en los sujetos normales también estaría de acuerdo con esta manera de pensar.

De acuerdo a esto la acción potenciada de la hipertensina y la efetonina no se exteriorizaría porque el juego de los frenadores compensaría la acción de estas sustancias. La elevación de presión mucho mayor observada en los 5 sujetos hipertensos con presión oscilante en los que el tono de los frenadores debe sospecharse menor que en el grupo anterior, desde que es incapaz de mantener la presión en una cifra más o menos constante, sería también un argumento en favor de esta hipótesis.

Sin embargo, estas consideraciones no pasan de ser teóricas y de la misma manera podría contrariamente decirse, que la respuesta observada en el grupo de sujetos con presión arterial constante representa una reacción normal del sistema vascular a la efetonina, mientras que en el grupo con presión arterial oscilante, la respuesta mayor se debería a la coacción de otros factores, el emotivo por ejemplo, factor que sería el determinante de las oscilaciones tensionales observadas antes de la inyección.

CONCLUSIONES

1º — La inyección de efetonina produce en sujetos normales e hipertensos un rápido aumento de la presión arterial.

2º — El ascenso observado en los sujetos normales y en los hipertensos con presión arterial poco variable es prácticamente superponible.

3º — El ascenso de presión observado en sujetos hipertensos con presión arterial variable llega casi a duplicar el observado en los sujetos normales.

4º — El aumento de presión producida por la efetonina en los hipertensos desaparece más rápidamente que en los sujetos normales.

5° — La efetonina administrada a la dosis de 0,025 grs. ($\frac{1}{2}$ cm.³) endovenosa ha sido perfectamente tolerada por todos los sujetos estudiados.

BIBLIOGRAFIA

1. Houssay, B. A. y Fasciolo, J. C. — "Rev. Soc. Argent. Biol.", 1937, 13, 284.; "C. R. Soc. Biol.", 1937, 127, 147.
2. Houssay y Taquini, A. C. — "Rev. Soc. Argent. Biol.", 1938, 14, 5; "C. R. Soc. Biol.", 1938, 128, 1125.
3. Houssay, B. A. y Taquini, A. C. — "Rev. Soc. Argent. Biol.", 1938, 14, 86; "C. R. Soc. Biol.", 1938, 129, 850.
4. Taquini, A. C. — "Rev. Soc. Argent. Biol.", 1938, 14, 422 y '70; "Amer. Heart J.", 1940, 19, 513.
5. Braun Menéndez, E. y Fasciolo, J. C. — "Rev. Soc. Argent. Biol.", 1939, 15, 161; "C. R. Soc. Biol.", 1940, 133, 324.
6. Tigerstedt, R. y Bergmann, P. G. — "Skand. Arch. Phys.", 1898, 8, 223.
7. Kohlstaedt, K. G. y Page, I. H. — "Proc. Soc. Exper. Biol. Med.", 1940, 43, 136.
8. Leloit, L. F., Muñoz, J. M., Braun Menéndez, E. y Fasciolo, J. C. — "Rev. Soc. Arg. Biol.", 1940, 16, 75.
9. Braun Menéndez, E., Fasciolo, J. C., Leloit, L. F. y Muñoz, J. M. — "Rev. Soc. Arg. Biol.", 1939, 15, 420.
10. Braun Menéndez, E., Fasciolo, J. C., Leloit, L. F. y Muñoz, J. M. — "Rev. Soc. Arg. Biol.", 1940, 16, 398.
11. Butler, A. M. — "Clin. Invest.", 1937, 16, 889.
12. Weiss, S. y Parker, F. — "Medicine", 1939, 18, 221.
13. Barker, N. W. y Walters, W. — "Proc. Meet. Mayo Clinic", 1940, 15, 475.
14. Heymans, C., Bouckaert, J. J. y Glout. — "Bull. Acad. Med. Berg.", 1939, 6, 441, citado en B. G. Phyu E. Phm., 1940, 121, 77.

RÉSUMÉ

Comme l'éphétonine renforce chez le chien l'effet presseur de l'hypertensine l'on supposa que son injection aux malades avec hypertension devait produire des élévations tensionnelles plus accentuées que chez les sujets normaux si dans le sang des hypertendus il y a de l'hypertensine.

L'injection intraveineuse d'éphétonine (0.025 grs.) produit chez 10 sujets normaux et 15 hypertendus une rapide augmentation de la prèssion artérielle étant parfaitement tolérée par tous les sujets en question. Chez 10 des hypertendus avec chiffres de la prèssion artérielle plus où moins constants, l'augmentation de la prèssion fut similaire à celle observée chez les dix sujets normaux. (21.9 et 20.1 mm. Hg. respectivement); chez les 5 hypertendus avec grandes oscillations spontanées de la prèssion artérielle pendant le repos, les élévations tensionnelles produites par l'éphétonine furent beaucoup plus importantes (39 mm. Hg). Chez les sujets hypertendus l'augmentation de la prèssion artérielle fut de plus courte durée que chez les normaux.

Ces resultats ne permettent pas d'arriver à des conclusions définitives sur l'existence d'hypertensine dans le sang des hypertendus.

SUMMARY

As ephetonin potentiates the pressor effect of hypertensin in the dog, it was thought that its injection into hyperensive patients would produce a greater pressor effect than in normals, if hypertensin were present in their circulation.

Intravenous injection of ephetonin (0.025 g.) in ten normal and fifteen hypertensive subjects produced a rapid rise in arterial pressure without any untoward manifestations. Ten of the hypertensive patients had a more or less constant level of blood pressure. In these the rise in pressure was the same as in the ten normal subjects (average 21.9 and 20.1 mm. Hg. respectively). In the five patients of the hypertensive group which showed wide spontaneous oscillations in the level of resting blood pressure, the rise elicited by ephetonin was much greater (average 39 mm. Hg.).

The blood pressure rise was of shorter duration in the hypertensive group.

Consideration of the regulating mechanism involved, lead to the conclusion that these results afford no conclusive evidence for or against the existence of hypertensin in the general blood of hypertensive patients.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Die Einspritzung von Ephetonin verursacht bei Personen mit normalem und erhöhten Blutdruck eine schnelle Erhöhung des arteriellen Drucks.

2. Die beobachtete Erhöhung bei Normalen und Blutdruckkranken mit wenig schwankenden Druck ist fast gleichartig.

3. Die Erhöhung des Drucks bei Personen labilen Hochdrucks ist fast doppelt so gross wie bei den normalen Personen.

4. Die Erhöhung des Blutdrucks durch Ephetonin verschwindet bei den Blutdruckkranken schneller als bei den normalen Personen.

5. Das Ephetonin, das in einer Dosis von 0,025 Gm. ($\frac{1}{2}$ cm.) intravenös verabreicht wurde, ist von allen Personen, die studiert wurden, ausgezeichnet vertragen worden.