

## TRABAJOS ORIGINALES

### EFFECTO DE LA ACTH SOBRE LA PRESION ARTERIAL DE RATAS CON REDUCCION RENAL \*

por los doctores

**E. BRAUN-MENENDEZ y J. C. PENHOS**

En trabajos anteriores hemos estudiado el efecto de diversas hormonas sobre la presión arterial de ratas con reducción de masa renal, partiendo de la hipótesis de que cuando el riñón es incapaz de responder a un aumento de "renotrofina", con un aumento de su masa y función, se produce hipertensión arterial (Braun-Menéndez, 1952). Así se demostró que la administración de tiroides en polvo o tiroxina (Braun-Menéndez, 1954), de somatotrofina (Braun-Menéndez y Penhos, 1955a), de gonadotrofinas (Braun-Menéndez y col., 1955) y de la tirotrofina (Braun-Menéndez y Penhos, 1955b), a ratas con reducción renal, provocaba un aumento significativo de la presión arterial. Continuando esta serie de investigaciones, ensayamos en este trabajo el efecto de la adrenocorticotrofina, en ratas con reducción renal y en otras que además eran tiroprivas por acción del  $I^{131}$ , tratando de ver si dicha hormona tenía un efecto similar a las mencionadas anteriormente y el papel que desempeña la tiroides en dicho efecto.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

Se emplearon ratas blancas machos del criadero del Instituto alimentadas con la dieta habitual compuesta de leche (64 %), pan (20 %) harina de trigo (8 %) y de maíz (8 %), con el agregado periódico de aceite de hígado de bacalao, alfalfa y levadura de cerveza. Cuando tenían un peso corporal de 95 y 110 g., se les practicó la ligadura en 8 del riñón izquierdo, según la técnica de Grollman (1944) y a los 15 días se les extirpó el riñón derecho. La presión arterial se determinó una vez cada 10 días con la técnica de Williams y col. (1939), ligeramente modificada, durante 5 a 6 meses.

Se emplearon 6 lotes de ratas de 6 a 8 animales cada uno, eligiéndose para el experimento aquellos animales cuya presión arterial oscilaba alrededor de los límites máximos de normotensión. El lote I sirvió de testigo; al lote II se le

\* Instituto de Biología y Medicina Experimental, Costa Rica 4185, Buenos Aires, Argentina.

inyectaron 2 mg. de ACTH, en 0.2 ml. de solución salina al 0.8 % por vía subcutánea, por rata y por día durante 4 semanas y luego 5 mg., en 0.5 ml. por rata y por día durante una semana más; el lote III recibió como bebida Cl Na al 1 %; el lote IV además de beber Cl Na al 1 %, recibió 2 mg. de ACTH, subcutánea, en 0.2 ml. de solución salina al 0.8 % de Cl Na, por día y por rata durante 5 semanas; el lote V, a los 4 meses de la nefrectomía recibió 800  $\mu$ C de I<sup>131</sup> intraperitoneal por rata y Cl Na al 1 % como única bebida; y el lote VI, igual al lote anterior, pero además recibió durante 5 semanas 2 mg. de ACTH por día y por rata, en 0.2 ml. de solución salina al 0.8 % por vía subcutánea.

Los lotes que no recibían Cl Na al 1 %, bebían agua corriente. El peso corporal se observaba el mismo día que se medía la presión arterial. Al finalizar el experimento se practicó la autopsia y se notó el peso de los siguientes órganos: corazón, riñón, hígado, bazo, timo, hipófisis, tiroides, suprarrenal y órganos genitales.

### RESULTADOS

En la tabla I se puede observar que, de 8 ratas tratadas con ACTH (lote 83), 6 se volvieron hipertensas, en tanto que de las no inyectadas (lote 84) solamente lo hicieron 2 sobre 6 (fig. 1). En el lote de ratas que bebieron Cl Na al 1 % (lote 85), de 8 ratas,

TABLA I: Ratas Machos de peso corporal inicial de 95 a 110 g., con ligadura de riñón izquierdo y nefrectomía derecha, tratadas con ACTH subcutánea (2 mg./rata/día) 5 semanas y/o Cl Na 1 % oral y/o I<sup>131</sup> intraperitoneal (800  $\mu$ C/rta). El peso de los órganos es por 100 g. de peso corporal, con su correspondiente error standard.

Lote Nº	Condición	Nº de ratas hipertensas	Peso corp. final	Tiroides mg.	Timo mg.	Corazón mg.	Riñón mg.	Suprarrenales mg.
84	Testigos	2/6	281 ±44	15 ±3	105 ±20	454 ±59	1152 ±167	19 ±2.8
83	ACTH	6/8	308 ±36	13 ±4	62 ±7	434 ±86	881 ±145	23 ±3.3
85	Cl. Na. 1%	3/8	342 ±24	12 ±1	93 ±10	470 ±97	890 ±48	12 ±1
86	ACTH - Cl. Na 1%	8/8	323 ±20	10 ±1	76 ±9	381 ±23	845 ±68	20 ±1
73	I <sup>131</sup> - Cl Na. 1%	0/6	339 ±39	—	124 ±22	261 ±20	754 ±62	10 ±1
71	ACTH - I <sup>131</sup> - Cl Na. 1%	0/6	267 ±27	—	110 ±16	315 ±37	767 ±81	16 ±2

## ACTH SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL DE RATAS

3 tuvieron hipertensión. Cuando las ratas fueron tratadas con ACTH y bebieron Cl Na al 1 %, todos los 8 animales presentaron hipertensión (fig. 2). Los 2 lotes de animales que recibieron  $I^{131}$ , ya sea con Cl Na al 1 % (lote 73) o ACTH y Cl Na al 1 %, no presentaron ningún animal con hipertensión.

De los órganos pesados en la autopsia, solamente presentaron interés la glándula tiroides, el timo, corazón, el riñón y las suprarrenales. La glándula tiroides resulta de valor para demostrar la efectividad de  $I^{131}$  empleado; en efecto, en los lotes 71 y 73 estaba completamente atrofiada. En los demás lotes, los animales que recibieron ACTH tenían una tiroides menor que los testigos.

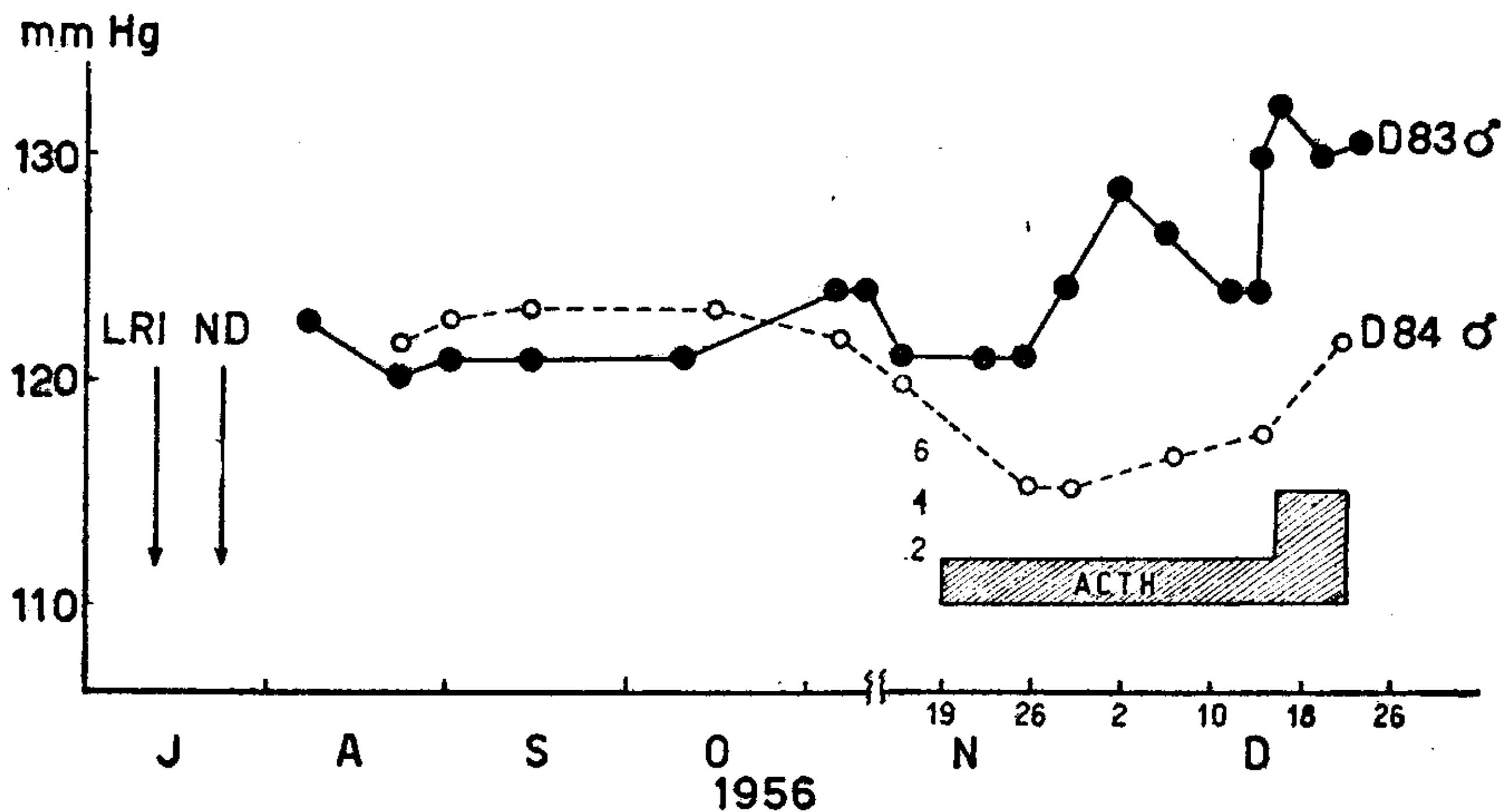


FIG. 1. — Presión arterial de los lotes D 83 y D 84 de ratas con reducción renal (LRI ligadura en ocho del riñón izquierdo; ND nefrectomía derecha). El lote D 83 recibió 2 y luego 5 mg. de ACTH por rata y por día. El lote D 84 sirvió de testigo.

El timo muestra reducción significativa de su peso en los lotes que recibieron ACTH, excepto el lote 71, donde, además, las ratas recibieron  $I^{131}$ .

El corazón muestra una disminución de peso en los lotes que recibieron  $I^{131}$ , pero es estadísticamente significativa en el lote 73, que recibió  $I^{131}$  y Cl Na al 1 %.

El riñón muestra una disminución de peso en los lotes que recibieron  $I^{131}$ , comparado con el lote 84, testigos, pero no alcanza a ser estadísticamente significativa.

Las suprarrenales de los lotes que recibieron ACTH y ACTH y Cl Na al 1 % son un poco mayores si se las compara con los lotes 84, testigos, y 85, tratados con Cl Na al 1 % solamente. El lote tra-

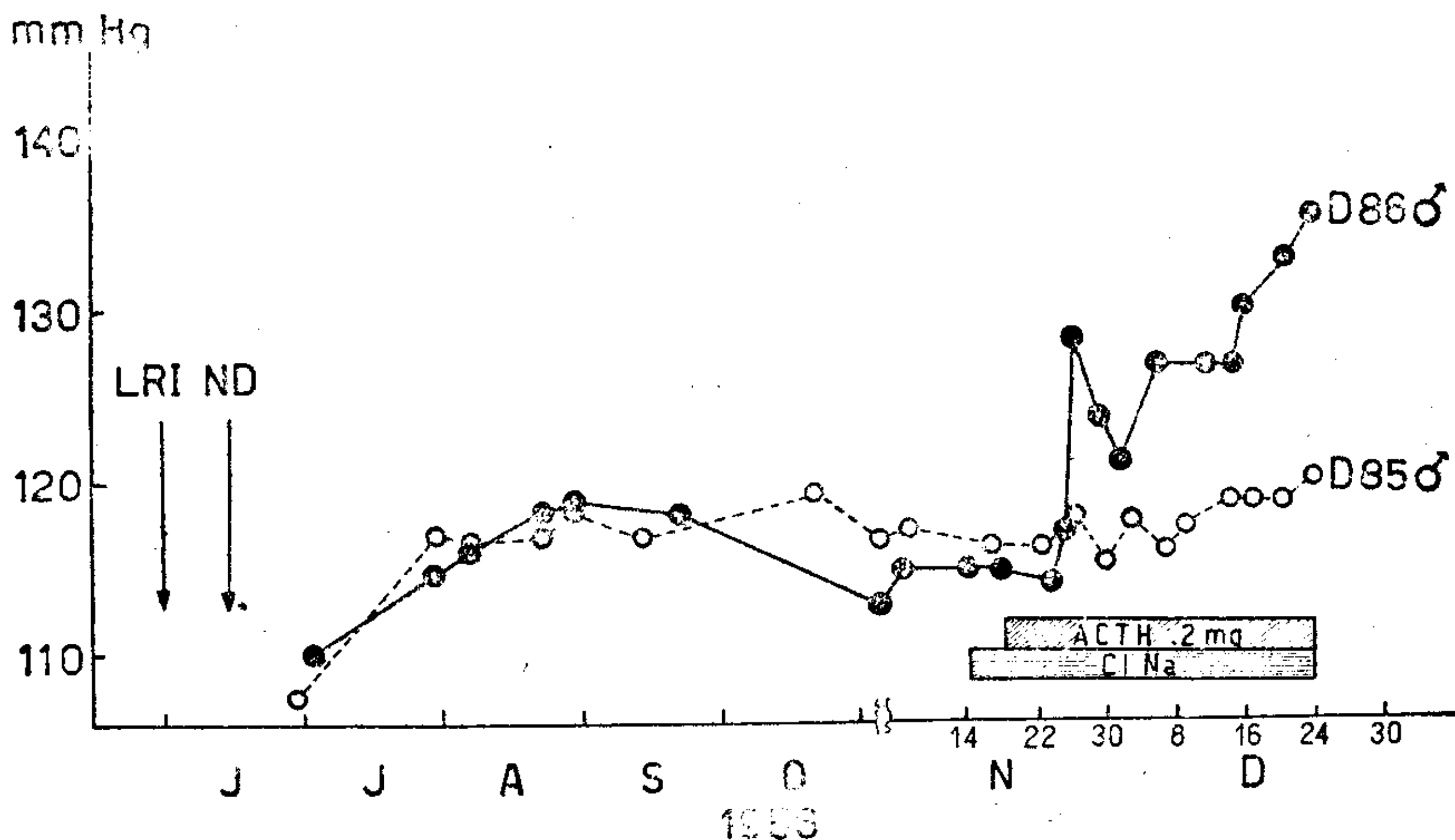


FIG. 2. — Presión arterial de los lotes D 85 y D 86 de ratas con reducción renal (LRI ligadura en ocho del riñón izquierdo; ND nefrectomía derecha). Ambos lotes recibieron Cl Na al 1 % como única bebida y el lote D 85 recibió además 2 mg. de ACTH por rata y por día.

tado con  $I^{131}$  y Cl Na al 1 %, presenta una disminución significativa comparado con el lote testigo.

#### DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos ponen en evidencia la acción hipertensora de la adrenocorticotrofina, efecto que es reforzado por el agregado de Cl Na al 1 % como única bebida. El aumento de peso de las suprarrenales no es suficiente como para probar su participación en el fenómeno observado; pero el timo, más sensible a las hormonas corticoides, evidencia que el efecto de la adrenocorticotrofina se hace a través de las suprarrenales. Tal vez estos animales nefrectomizados y con ligadura del riñón restante requieran una dosis mayor de ACTH para manifestar modificaciones importantes en el peso de las glándulas suprarrenales.

La falta de tiroides, por efecto del  $I^{131}$ , impide a la adrenocorticotrofina manifestar su efecto hipertensor, sin que ello implique

que la glándula tiroides interviene en el mecanismo de aquél. Ya hemos sugerido que la tiroidectomía (Braun-Menéndez, 1954) disminuiría la renotrofina y, por consecuencia, las demandas sobre la masa renal existente, restableciéndose el equilibrio roto por la reducción renal y desapareciendo por lo tanto la hipertensión resultante de dicho desequilibrio. Al parecer, el mecanismo de la hipertensión por ACTH en ratas con reducción renal no es el mismo que el producido por las hormonas de acción renotrófica; pero es evidente que la falta de tiroides impide el efecto de la adrenocorticotrofina sobre la presión arterial, en ratas con masa renal reducida.

## RESUMEN

La administración de ACTH (2 mg/día/rata) a ratas con reducción renal (ligadura en 8 de un riñón y nefrectomía del otro) con presión normal o moderadamente elevada, durante 5 semanas, produce un ascenso de la presión a niveles de hipertensión. Este efecto es aumentado si simultáneamente se da como única bebida una solución de Cl Na al 1%.

La destrucción de la tiroides por acción del  $I^{131}$  impide el efecto hipertensor de la ACTH y del Cl Na al 1%.

## BIBLIOGRAFIA

- Braun-Menéndez, E.* — Acta Physiol. latinoamer., 1952, 2, 2.  
*Braun-Menéndez, E.* — Rev. Soc. argent. Biol., 1954, 30, 138.  
*Braun-Menéndez, E.; y Penhos, J. C.* — Rev. Soc. argent. Biol., 1955a, 31, 95.  
*Braun-Menéndez, E.; Krieger, E.; y Penhos, J. C.* — Rev. Soc. argent. Biol., 1955, 31, 194.  
*Braun-Menéndez, E.; Penhos, J. C.* — Rev. Soc. argent. Biol., 1955b, 31, 201.  
*Grollman, A.* — Proc. Soc. exp. Biol., N. Y., 1944, 57, 102.  
*Williams, J. R., Harrison, T. R., Grollman, A.* — J. Clin. Invest., 1939, 18, 373.

## R E S U M É

L'administration de ACTH (2 mg/jour/rat) à des rats avec réduction rénale (liage en 8 d'un rein et néphrectomie de l'autre) avec pression normale ou modérément élevée, pendant 5 semaines, produit une elevation de la pression à des niveaux d'hypertension. Cet effet est augmenté si simultanément on donne comme boisson unique, une solution de ClNa au 1%. La destruction de la thyroïde par l'action du  $I^{131}$ , empêche l'effet hypertenseur de l'ACTH et du ClNa au 1%.

S U M M A R Y

When rats with a reduced kidney mass (figure-of-eight perinephritis and controlateral nephrectomy) are given ACTH during five weeks (2 mg/day/rat), the blood pressure which was normal or slightly elevated, increases to hypertensive levels. This effect is more marked if 1% NaCl substitutes drinking water. Thyroid destruction through  $^{131}$  prevents the hypertensive effects of ACTH and of 1% NaCl.

ZUSAMMENFASSUNG

Verabreichen von ACTH (2 mg pro Tag pro Ratte) während 5 Wochen an Ratten deren Nierenfunktion reduziert wurde durch Ligatur der einen und Entfernen der anderen Niere, mit normalem oder geringwertig erhöhten Blutdruck, hat eine Blutdruckerhöhung zur Folge. Dieser Effekt wird erhöht wenn man gleichzeitig als alleinige Flüssigkeit eine 1% - ige NaCl Lösung verabreicht. Zerstörung der Schilddrüse mittels  $^{131}$  verhindert den blutdruckerhöhenden Effekt des ACTH und der NaCl Lösung.