

LOS INHIBIDORES DE LA MONO-AMINO-OXIDASA (MAO)*

y la Reacción Colagena Residual de Hígado y Riñón Después de la Intoxicación Experimental por Tetracloruro de Carbono

DR. G. JIMÉNEZ J.*
DR. G. MIRANDA G.**
DR. R. GUTIÉRREZ S.***
DR. J. R. BRENES***

En la primera parte de esta experiencia en que se ha provocado intoxicación hepática y renal por tetracloruro de carbono en ratas, se había demostrado que la nialamida como inhibidor de la mono-amino oxidada no protege a los mencionados parénquimas de la acción del tóxico, cuando se lo emplea en las condiciones descritas (1). Una interrogante más que se planteó fue si la nialamida modificaría la reacción colágena cicatricial inducida por el tetracloruro de carbono.

Desde 1941, fueron descritas técnicas para determinar el contenido de colágeno de los diferentes tejidos (2-3-4-5). Neuman y Logan en 1949 (3-4) le dan mayor aplicabilidad al procedimiento, al determinar las concentraciones de hidroxiprolina por un método de extracción química, que permite cuantificar exactamente el contenido porcentual de colágeno, aún en muestras muy pequeñas.

Este procedimiento ya ha sido aplicado en el estudio de la reacción colágena de la silicosis pulmonar experimental (6), en el infarto de corazones humanos (7), así como en el estudio del metabolismo propio del tejido colágeno (8-9).

Nuestro propósito en la presente experiencia fue la de observar cuál sería la reacción colágena cicatricial inducida por la intoxicación aguda por CaC_{14} en el hígado y riñón de la rata, así como también el comprobar si la nialamida modifica la evolución natural de este proceso.

° Se utilizó nialamida como inhibidor de la MAO. "Niamid" para uso intramuscular cedido gentilmente por Chas Pfizer Corporation.

* Departamento de Fisiología, Universidad de Costa Rica, Hospital Central Caja Costarricense de Seguro Social.

** Sección de Medicina, Hospital Central Caja Costarricense de Seguro Social.

*** Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica.

MATERIAL Y METODOS:

Se utilizaron 75 ratas blancas, adultos machos, de tipo Wistar, divididos en tres grupos, a los cuales se les administró dieta de tipo balanceado (Purina Rat Chow) y agua ad lib. En un primer grupo (grupo A) se determinó el porcentaje de tejido colágeno contenido en el hígado y el riñón. A un segundo grupo (grupo B) se le administró tetracloruro de carbono por vía I.P. a la dosis de 500 mgs./kilo de peso corporal, dosis que previamente se había establecido como capaz de producir regularmente lesión hepática y renal (1).

A este grupo después de la intoxicación se le otorgó un período de recuperación de 60 días antes de ser sacrificadas, para determinar el contenido colágeno hepático y renal. Período prácticamente establecido como suficiente para permitir máxima producción de tejido colágeno (10).

En el tercer grupo (grupo C) se siguió el mismo procedimiento anterior, pero se le suministró nialamida I.M. a la dosis de 40 mgs./kilo de peso corporal desde 24 horas antes de la inoculación del tóxico y por los 10 días posteriores a la misma. El período de recuperación fue idéntico al grupo B.

Al concluir el período de recuperación los grupos B y C, así como el grupo de control, constituidos por 25 ratas cada uno, se procedió al sacrificio en masa, para obtener 5 muestras de cada hígado y 4 muestras de riñón.

Hecho el procedimiento para determinar el porcentaje de rendimiento del método químico utilizado por nosotros, usando 6 muestras de hidroxiprolina pura, se encontró un 13.72% de pérdida lo que indica un 86.28% ($\pm 32\%$) de rendimiento.

RESULTADOS:

En el grupo A, se determinó el contenido normal de tejido colágeno obteniéndose un resultado de 0.616 gramos de tejido colágeno por cada 100 gramos de hígado total (gráfica 1, columna 1^a). Para riñón la cifra obtenida fue de 1.128 gramos de tejido colágeno por cada 100 gramos de riñón (gráfico 2, columna 1^a).

En el grupo B se obtuvieron los siguientes datos:

a) —El hígado aumentó su contenido colágeno a 0.869 gramos por cada 100 gramos tejido, lo cual representa un aumento neto de 41% sobre la cifra de normales (gráfico 1, columna 2^a). Analizada estadísticamente la distribución de frecuencias de los contenidos absolutos de tejido colágeno de este grupo, en comparación con la misma distribución en los normales, se obtiene diferencia estadísticamente significativa ($P=0.001$).

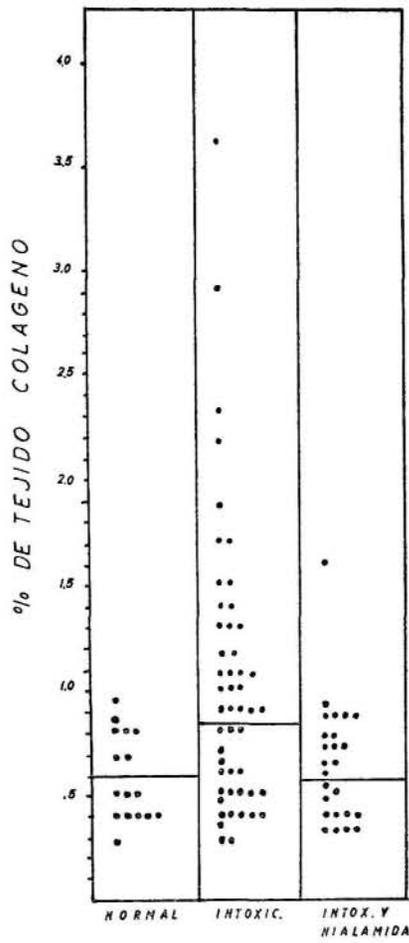
b) —Para el riñón el aumento de tejido colágeno posterior a la intoxicación llegó a 1.408 gramos por ciento, o sea, un incremento de 25% sobre el valor normal. Realizando el mismo análisis estadístico, se obtuvo diferencia de significación ($P=0.01$) (gráfica 2, columna 2^a).

En el grupo C los resultados obtenidos fueron:

a) —En el hígado las determinaciones de colágeno demostraron cifras sensiblemente iguales a las normales, con un promedio de 0.600 gramos por cada ciento gramos de tejido. Hecho el análisis de la distribución de frecuencias, esta cifra es estadísticamente ($P=0.005$) (gráfica 1, columna 3^a).

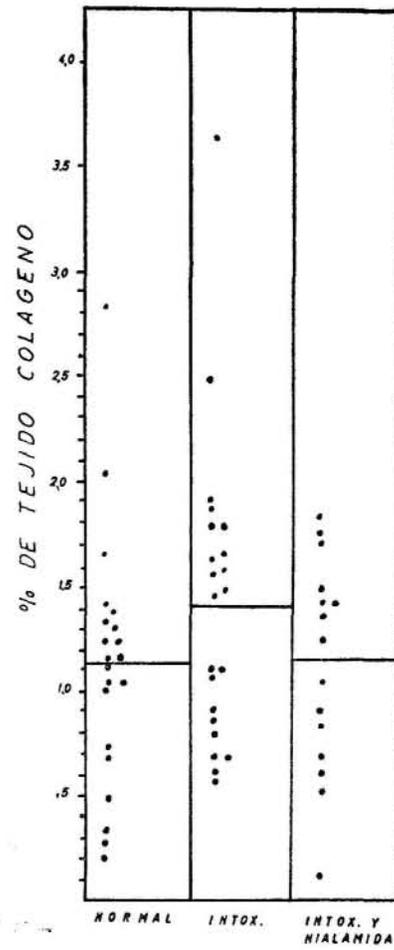
GRAFICA No 1

HIGADO



GRAFICA No 2

RIÑON



b)—En el riñón el efecto de la nialamida mantiene el contenido de colágeno en cifras de 1.137 gramos por ciento, valor sensiblemente igual a los normales y que sometido al análisis estadístico no demostró diferencia significativa ($P=0.50$) (gráfica 2, columna 3^a).

Es de hacer notar que el contenido de grasa y agua del tejido hepático y renal no varía en forma importante en ninguno de los tres grupos de ratas, manteniendo su concentración porcentual estable.

Las cifras obtenidas mediante la extracción por éter y acetona son las siguientes:

Hígado: 68.27%, para los normales, grupo A.

67.43%, para el grupo B.

68.68%, para el grupo C.

Riñón: 67.39%, para las ratas normales, grupo A.

55.54%, para el grupo B.

68.55%, para el grupo C.

El análisis estadístico de estas cifras no tiene variación significativa.

RESUMEN Y CONCLUSIONES:

Se determina el contenido colágeno por el método de la hidroxiprolina en 3 grupos de ratas:

El contenido de colágeno en las ratas normales fue de 0.616 gramos por ciento para hígado y de 1.128 gramos por ciento para riñón.

En el grupo de ratas intoxicadas con tetracloruro de carbono, se encontró un aumento de 41% (0.869 gramos por ciento) en el hígado y de 25% (1.408 gramos por ciento) en el riñón.

En el grupo de ratas a las cuales se les administró nialamida no se observó aumento de tejido colágeno en el hígado (0.600 gramos por ciento); el contenido de colágeno en el riñón no tiene diferencia significativa con el normal.

Se plantea la posibilidad de que la nialamida inhibe el desarrollo de colágeno en el hígado de la rata intoxicada por tetracloruro de carbono.

SUMMARY

Collagen content of renal and hepatic tissues is determined in 3 groups of white rats. In the group of normal rats the amount of collagen tissues was 616 mgrs. per 100 gr. of liver and 1.128 mg per 100 grs. of renal tissue.

The second group of rats, with renal and hepatic lesions produced by carbon tetrachloride, a significant increase of collagen tissue was demonstrated, 41% (0.869 grs. %) in liver tissue and 25% in renal tissue (1.408 gr. %).

The last group were given carbon tetrachloride and treated with nialamid. The liver in this group, did not show increase of collagen tissue (0.600 gr. %).

The collagen tissue within the kidney, did not change.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—JIMÉNEZ, G.; MIRANDA, G.; MEKBEL, S.; GUTIÉRREZ, R.
Nialamida en la intoxicación experimental por Tetracloruro de Carbono. Trabajo presentado en el Segundo Simposio Panamericano de Farmacología y Terapéutica, Guadalajara, Jalisco, México, 1963. *Acta Médica Cost.* 6:169; 1963.
- 2.—LOWRY, O. H.; GILLIGAN, D. R.; KATARSKY, E. M.
The determination of collagen and elastin Tissues, with results obtained in various normal tissues from different species. *J. Biol. Chem.*, 139:795; 1941.
- 3.—NEUMAN, R. E.; LOGAN, M. A.
The determination of hydroxyproline. *J. Biol. Chem.*, 186:249; 1950.
- 4.—NEUMAN, R. E.; LOGAN, M. A.
The determination of collagen and elastin in tissues. *J. Biol. Chem.*, 156:549; 1950
- 5.—GRUNBAUN, B. W.; GLICK, D.
Studies in histochemistry, XLV. Determination of Hydroxyproline in microgram amounts of tissue. *Arch. Biochem. & Biophys.*, 65:260; 1956.
- 6.—BAILY, P.
The Biochemistry of lungs in relation to silicosis. The aminoacid content of normal Guinea Pig lung Tissue. *Arch. Biochem. & Biophys.*, 87:144; 1960.
- 7.—BLUMGART, H.; GILLIGAN, D. R.; SCHLESINGAR, M. J.
The Degree of myocardial fibrosis in normal and pathological hearts as estimated chemically by the collagen content. *Tr. Assn. Am. Physn.*, 55:313; 1940.
- 8.—GERBER, G.; GERBER, G.; ALTMAN, K. I.
Studies on the metabolism of tissue proteins-1-Turnover of collagen labelled with proline U-C. 14 in young rats. *J. Biol. Chem.*, 235(9):2653-2656; 1960.
- 9.—HAUSMANN, E.; NEUMAN, W. F.
Conversion of proline to Hydroxyproline and its incorporation into collagen. *J. Biol. Chem.*, 236(1); 1960.
- 10.—WIRTSCHAFTER, Z. T.; BENTLEY, J. P.
The influence of age and growth rate on the extractable collagen of skin of normal rats. *Lab. Invest.*, 11(4):316-320; 1962.