

INFLUENCIA DE LA DESOXCORTICOSTERONA EN LA ELIMINACION URINARIA DE CREATINA

Influence of desoxycorticosterone on the urinary excretion of creatine

RUTH PRAGER y JAIME TALESNIK

*Cátedra de Fisiopatología, Escuela de Medicina, Universidad de Chile,
Casilla 6510, Santiago, Chile*

Recibido para su publicación el 9 de Agosto de 1963.

RESUMEN

Ratas suprarrenalectomizadas presentan creatinuria que se acentúa cuando se les administra tiroxina. En ambos casos la DOCA y la aldosterona son capaces de frenar la eliminación de creatina.

La creatinemia se eleva cuando se presenta creatinuria, pero no en proporción a la magnitud de la creatinuria.

Las alteraciones del balance de electrólitos-Na y K se restablecen al tratar los animales con DOCA (o aldosterona).

Se discute la posible relación que existe entre la alteración del metabolismo de la creatina y el desbalance de electrólitos.

INTRODUCCIÓN

La administración prolongada de tiroxina a ratas determina creatinuria que se exacerba al suprarrenalectomizar los animales (1-2). La cortisona, la hidrocortisona o la corticosterona no atenúan la gran creatinuria obtenida en la rata suprarrenopriva tiroxinizada (2), aunque estas sustancias corrigen otras deficiencias córtico-suprarrenales (3). En cambio, cuando ratas suprarrenoprivas son tratadas con acetato de desoxicorticosterona (DOCA), la tiroxina provoca sólo una discreta elevación de la creatinuria (4).

En otras observaciones efectuadas en nuestro laboratorio se ha demostrado que cuando se provocan alteraciones en la concentración de los electrólitos mediante diuréticos o resinas de intercambio catiónico, aparece un aumento de la eli-

minación de creatina por la orina (4). Nos pareció de interés, por consiguiente, estudiar si la disminución de la creatinuria que se observa en la rata suprarrenopriva al administrar DOCA es secundaria a alteraciones del metabolismo de los electrólitos.

MÉTODO

Los experimentos se efectuaron en ratas albinas machos del stock del laboratorio cuyos pesos eran de 100 a 150 g. Los animales se dispusieron en jaulas metabólicas individuales y se alimentaron "ad libitum" con dieta común molida y cuyo contenido de Na y K se determinó. Como bebida se proporcionó agua destilada adicionada de azúcar al 5%, con el objeto de provocar una diuresis mayor y facilitar así las determinaciones químicas. A los frascos en que se colectó la orina se agregaron algunos granos de timol como preservativo. Diariamente se registró el peso corporal, la ingesta de alimento, el consumo de agua, el volumen de orina y el peso seco de las deposiciones. Las suprarrenalectomías se realizaron por vía lumbar bajo anestesia con éter.

En la orina se determinaron: creatina, por la técnica de Borsook (5), creatinina, por el método de Hare (6), Na y K por fotometría de llama. El Na y K de las heces y del alimento se determinaron por el mismo método después de digestión en caliente con ácido nítrico concentrado. El último día del experimento los animales fueron sangrados por punción aórtica bajo anestesia con éter. En el plasma heparinizado se determinó creatina y creatinina según el método de Peters (7). La técnica se modificó en el sentido de reducir en un 50% tanto la muestra como la mez-

cla de ácido sulfúrico-tungstato de sodio. Para una mayor especificidad, la creatinina era adsorbida en reactivo de Lloyd en medio ácido y luego liberada con 3 ml de picrato alcalino. Las lecturas se hicieron a 535 m μ en el espectrofotómetro Beckman.

Inyecciones diarias subcutáneas de L-tiroxina sódica en dosis de 0,5 mg/100 g peso corporal fueron iniciadas el día de la suprarrenalectomía. La DOCA* fue administrada diariamente en dosis de 1 mg por vía intramuscular, comenzando el día de la suprarrenalectomía.

RESULTADOS

La creatinuria de la rata suprarrenopriva es aproximadamente 6 veces superior a la de los animales testigos (Fig. 1 y Tabla I). El tratamiento con tiroxina produce un aumento de la creatinuria de la rata suprarrenopriva a 15-20 veces el

nivel normal. La administración de DOCA a las ratas suprarrenalectomizadas mantiene la creatinina urinaria en valores cercanos a los normales. Además la DOCA modera significativamente la creatinuria producida por el tratamiento con tiroxina a animales suprarrenoprivos (Fig. 1 y Tabla I).

Las modificaciones de las creatininurias son inferiores a un 20% en los animales suprarrenalectomizados (Fig. 1). El cambio más notable que se puede observar es un descenso de la creatinina urinaria producido por tratamiento con tiroxina. En general, los cambios en la creatinina urinaria siguen paralelamente a los del peso corporal.

* Percorten "Ciba". Expresamos nuestros sinceros agradecimientos a Ciba Productos Químicos por su generosa contribución.

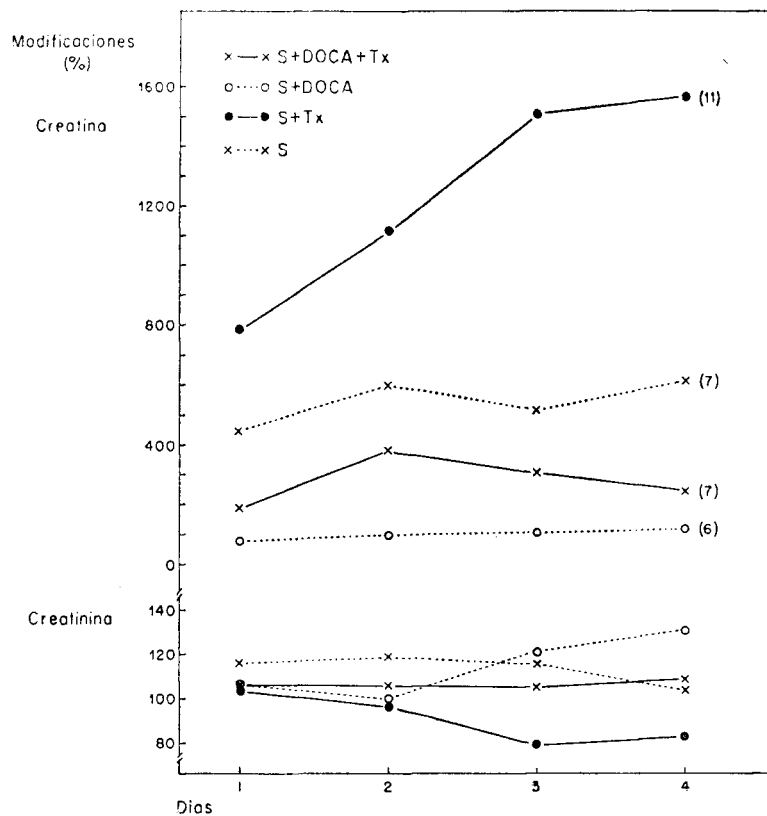


FIG. 1. Modificaciones de la creatinina inducidas por la administración de Tiroxina (Tx) (0,5 mg/100 g/día s. c.) y de Dexosicorticosterona (DOCA) (1 mg/día i. m.) en ratas suprarrenalectomizadas (S). Los valores se expresan en porcentaje del promedio de la excreción en los dos últimos días pre-operatorios. Las cifras entre paréntesis indican el número de animales en cada grupo.

TABLA I

Influencia de la suprarrenalectomía (S), del tratamiento con tiroxina (Tx) y con desoxicorticosterona (DOCA) sobre las concentraciones de creatina en la sangre y en la orina de ratas

Las cifras corresponden a la media aritmética \pm su desviación típica de los valores correspondientes al último día del experimento.

Grupo	Nº de ratas	S A N G R E		ORINA
		Creatinina mg/100 ml	Creatina mg/100 ml	Creatina mg/24 horas
Testigo	6	0,31 \pm 0,01	2,04 \pm 0,21	0,27 \pm 0,04
S	7	0,39 \pm 0,028	3,64 \pm 0,34 a	1,85 \pm 0,076
S + Tx	3	0,26 \pm 0,06	3,34 \pm 0,33 b	6,76 \pm 0,65 *
S + DOCA	6	0,26 \pm 0,002	2,11 \pm 0,15 c	0,44 \pm 0,038
S + DOCA + Tx	7	0,25 \pm 0,034	3,15 \pm 0,15 d	0,90 \pm 0,048

* 11 casos.

a. Diferencia con d no significativa ($P > 0,2$). b diferencia con c significativa ($P < 0,001$) y con d significativa ($P < 0,01$). c diferencia con d significativa ($P < 0,001$).

La creatinemia de los distintos grupos experimentales (Tabla I) varía en el mismo sentido que la creatinuria, aunque en distinta proporción.

En las figuras 2 y 3 se muestran la ingesta y la excreción de Na y K, estableciéndose la diferencia entre ambas, o sea el balance. Las ratas suprarrenalectomizadas disminuyen la ingesta de Na y posteriormente desciende la excreción. El tratamiento con tiroxina exagera la reducción de la ingesta y de la excreción de Na, de modo que el balance es menos positivo que en los animales normales. La administración de DOCA tiende a normalizar el balance de Na en las ratas suprarrenoprivas, independientemente de si se efectúa tratamiento o no con tiroxina.

El balance de K después de la suprarrenalectomía tiende al valor 0, a consecuencia de que la ingesta disminuye más que la excreción. La tiroxina determina que el balance de K sea francamente ne-

gativo o cercano al valor 0. La DOCA tiende a restablecer el balance a su nivel normal.

DISCUSIÓN

Es un hecho conocido que la suprarrenalectomía produce modificaciones del balance de electrólitos en el sentido que aumenta las pérdidas de cationes por la orina (8). La aldosterona es la sustancia que mejor corrige este desequilibrio y la desoxicorticosterona, aunque es menos eficaz, ejerce una acción similar. Por otra parte, la suprarrenalectomía también produce aumento progresivo de la creatinuria (1), el cual se exagera cuando se administra tiroxina a ratas suprarrenoprivas (1-2). En el presente trabajo se demuestra que la tiroxina también exagera los cambios del balance de cationes que se observan en ratas suprarrenalectomizadas. El desbalance de electrólitos se corrige con el tratamiento de sustitución

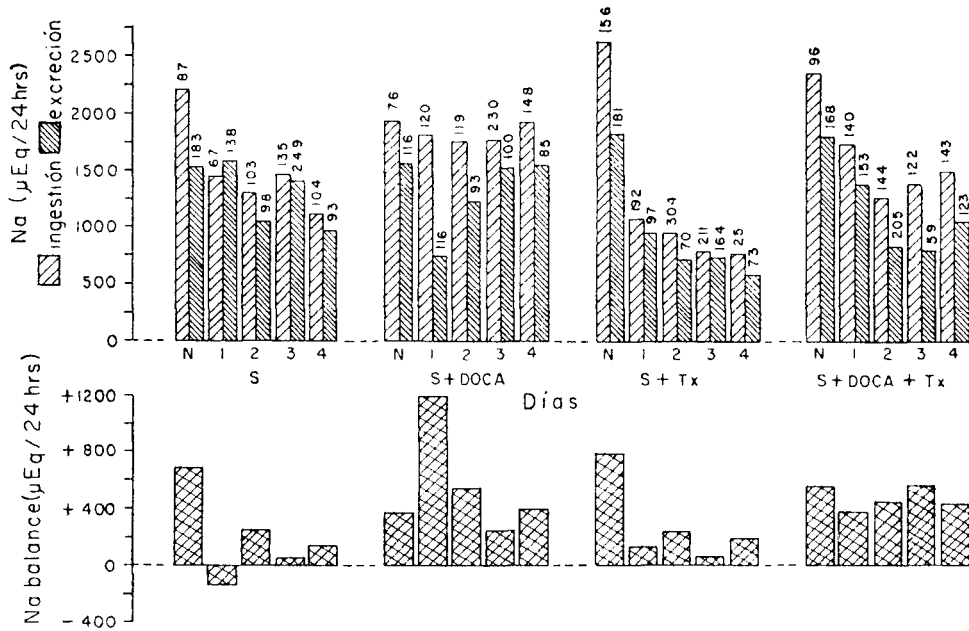


FIG. 1. Influencia de la suprarrenalectomía (S), de la Tiroxina (Tx) y de la Desoxicorticosterona (DOCA) sobre el balance de Sodio en ratas. N, valores normales promediados de los dos últimos días pre-operatorios. Los números en la base de las columnas indican los días post-operatorios. Las cifras encima de las columnas indican la desviación standard del promedio.

con DOCA, la cual también inhibe la excreción de creatina en las ratas suprarrenoprivas y suprarrenoprivas tiroxinizadas*.

La creatinuria que se presenta en la rata suprarrenopriva podría deberse a una alteración renal, a cambios en el nivel sanguíneo de creatina o a ambos factores a la vez. Los efectos que se describen en este trabajo aparecen como debidos, en parte, a una acción sobre la creatinemia, la cual disminuye por influencia de la DOCA. Sin embargo, no se puede descartar hasta el momento la alteración del riñón, particularmente porque aunque la creatinemia y creatinuria se modifican

en el mismo sentido, la magnitud de la creatinuria no guarda proporción con las modificaciones de la concentración de creatina en la sangre.

El paralelismo que se observa entre la normalización del balance de Na y K y la disminución de la creatinemia y de la creatinuria, permite postular que las pérdidas de electrólitos desde el músculo debidos a un déficit parcial o total de aldosterona, determinarían la salida de creatina hacia la sangre. Esta hipótesis recibe apoyo de observaciones en que, al administrar K, se logró corregir parcial o totalmente ciertas miastenias y distrofias musculares en las cuales se produce creatinuria (9).

De acuerdo a Menne (10) la creatina se encuentra en el músculo en forma de un complejo dipotásico con glicógeno y miosina, de modo que la pérdida del K determinaría una mayor disociación de este complejo.

* Addendum: Experimentos recientes en que se administró aldosterona (Aldocorten Ciba) por vía subcutánea en dosis diaria de 2 µg/100 g de peso corporal, demostraron que también esta hormona es capaz de reducir la excreción urinaria de creatina de ratas suprarrenalectomizadas, en forma similar a la observada con DOCA.

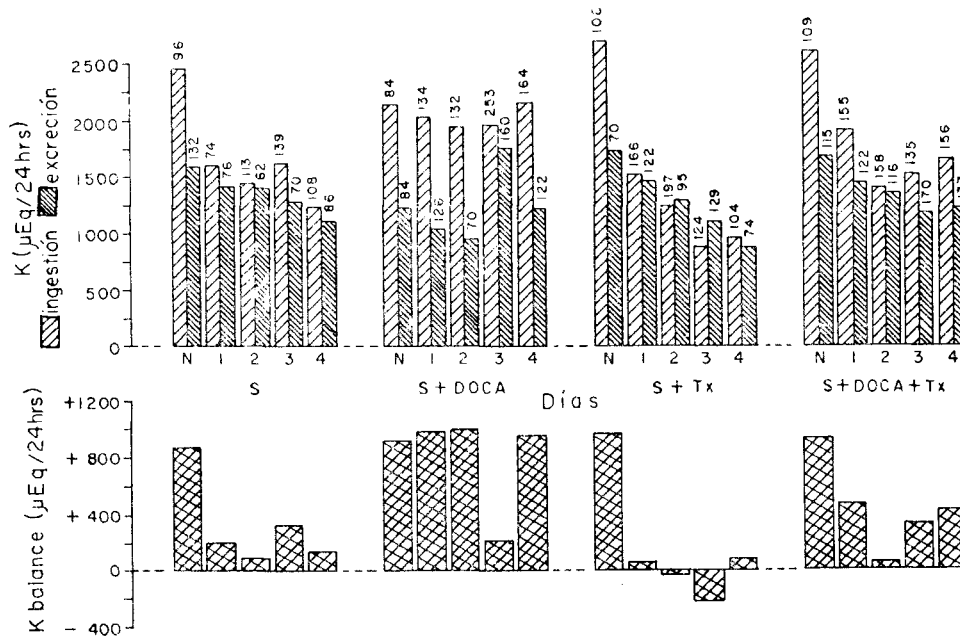


FIG. 3. Influencia de la suprarrenalectomía (S), de la Tiroxina (Tx) y de la Desoxicorticosterona (DOCA) sobre el balance de potasio en ratas. N, media aritmética de los valores normales en los dos últimos días pre-operatorios. Los números en la base de las columnas indican los días post-operatorios. Las cifras encima de las columnas indican el error tipo de la media aritmética.

La hipercreatinuria de los animales suprarrenoprivos tiroxinizados, la que es sólo corregida en parte por DOCA, puede deberse no sólo a cambios del balance de los electrolitos, sino también a una mayor síntesis de creatina y a una captación reducida de ésta por parte del músculo (11-12), lo que incrementaría la creatinemia.

SUMMARY

Data on creatinuria and electrolyte balance in adrenalectomized rats treated with thyroxine and DOCA are shown. Adrenalectomized rats presented an increase in creatinuria about 5 times normal. The administration of thyroxine enhanced creatine excretion to 15 to 20 times the normal level. Treatment with desoxycorticosterone acetate (DOCA) (or aldosterone) markedly reduced creatin-

uria in all groups of rats (Fig. 1, Table I).

Modifications of creatinine in urine in all experimental groups were very slight and followed, in general, those of body weight (Fig. 1). Creatinemia (Table I) changed in the same direction as creatinuria, although in different proportion.

The normal positive balance of Na and K was diminished after adrenalectomy by reduction of the intake more than the excretion (Fig. 2 and 3). Thyroxine treatment of adrenalectomized rats decreased intake and excretion even further, Na balance remaining positive at a lower than normal level, and K balance showing negative values. DOCA (or aldosterone) administration tended to reestablish the normal Na and K patterns.

The possibility exists that changes in creatinuria produced in adrenalectomized rats might be secondary to increased levels of creatine in blood and DOCA (or

aldosterone) might decrease creatine excretion by returning electrolyte balance to normal values.

REFERENCIAS

- 1.—PRAGER, R. y TALESNIK, J. — Comunicaciones XXI Congreso Internacional de Ciencias Fisiológicas. Buenos Aires, pág. 220, 1959.
- 2.—PRAGER, R. y TALESNIK, J. — Acta physiol. latino-am. 11:10, 1961.
- 3.—HOFFMANN, F. — Relatos oficiales Tercer Congreso Panamericano de Endocrinología, p. 162, Editorial Universitaria, Santiago, 1956.
- 4.—PRAGER, R. y TALESNIK, J. — Comunicaciones Sesiones Científicas de Biología, Mendoza, pág. 77, 1960.
- 5.—BORSOOK, H. — J. Biol. Chem. 110:481, 1935.
- 6.—HARE, R. S. — Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 74:148, 1950.
- 7.—PETERS, J. H. — J. Biol. Chem. 146:176, 1952.
- 8.—SOFFER, L. J., GUTMAN, A., GELLER, J. y GABRILOVE, J. L. — Bull. New York Acad. Med. 33:665, 1957.
- 9.—HOVE, E. L. y HERNDON, J. F. — J. Nutrition 55:363, 1955.
- 10.—MENNE, F. — Farmaco XIII (10):733, 1958.
- 11.—DINNING, J. S., RANDLE, C. y FITCH, C. D. — Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 100:118, 1959.
- 12.—FITCH, C. D., COKER, R. y DINNING, J. S. — Am. J. Physiol. 198:1232, 1960.