

CAMBIOS EN LA ACTIVIDAD PROTEOLITICA DEL HIGADO PRODUCIDOS POR LA TIROIDECTOMIA Y POR LA APLICACION DE CANTIDADES FISIOLÓGICAS Y TOXICAS DE L-TIROXINA

ROBERTO LLAMAS,^{1, 2} HÉCTOR GONZÁLEZ-CEREZO² y GUILLERMO LAGUNA²

El aumento en el contenido de nitrógeno del hígado y el establecimiento de balances positivos de este elemento, eleva la actividad de la proteinasa neutra y abate la catéptica en dicho órgano. Por el contrario, la actividad neutra se deprime y la catéptica aumenta en las circunstancias opuestas. Como las hormonas tiroideas son capaces de inducir, de acuerdo con las concentraciones existentes o utilizadas, bien sea efectos anabólicos o catabólicos, se ha estudiado su influencia, así como la de la tiroidectomía, sobre ambas actividades enzimáticas.

La tiroidectomía total produjo, a los quince días de practicada, disminución de la actividad proteolítica a pH neutro y modificaciones sin importancia de la actividad catéptica. La aplicación de dosis fisiológicas de tiroxina a los animales operados (diez microgramos diarios durante cuatro días consecutivos, por vía peritoneal) elevó la actividad neutra a cifras ligeramente superiores a las encontradas en los animales testigos y aumentó en forma insignificante la actividad catéptica.

La aplicación de un miligramo como dosis única y más aún la de un miligramo diario durante cuatro días consecutivos, o sea la de cantidades evidentemente tóxicas, abatió sensiblemente la actividad neutra y elevó la catéptica en alto grado. La administración conjunta de un miligramo diario de tiroxina durante cuatro días seguidos y de 50 miligramos de clortetraciclina por la misma vía peritoneal, impidió el aumento de la actividad catéptica producido por la hormona, lo que hace aceptable el invocar, como explicación de este aumento de actividad, el estímulo en la síntesis *de novo* de la enzima, independientemente de las modificaciones que pudieran producirse en la permeabilidad de las membranas lisosomales.

La tiroidectomía y las dosis tóxicas de tiroxina, por lo tanto, originan las modificaciones de actividad proteolítica en el hígado características de los estados de metabolismo de predominio catabólico. Las cantidades consideradas como fisiológicas, por lo contrario, producen los cambios propios del metabolismo anabólico. (Gac. Méd. Méx. 100: 1027, 1970).

LA ACCIÓN catabólica de las hormonas tiroideas ha sido la más frecuentemente señalada. Sin embargo, es sabido que tanto en el hipertiroidismo experimental¹ como en el humano, disminuye la capacidad para la biosíntesis de proteínas, y que la administración de triyodotironina normaliza la incorporación de glicina N¹⁵ en pacientes hipotiroideos. Dosis semejantes de la hormona, aplicadas a sujetos normales, abaten la síntesis de proteínas,² es decir, que las hormonas tiroideas actúan en direcciones opuestas, de acuerdo con las concentraciones empleadas o existentes.

In vivo, las hormonas tiroideas estimulan la incorporación de aminoácidos en proteínas microsomales, e *in vitro* regulan la síntesis de las mitocondriales.^{3,4} La síntesis de alanina a partir de ácido pirúvico y de amoníaco es estimulada por la tiroxina.⁵ El efecto bifásico o antagónico de las hormonas tiroideas sobre el crecimiento es muy manifiesto: dosis pequeñas de tiroxina lo estimulan, mientras que las grandes lo detienen.⁶

Por otra parte, la acción calorigénica de estas hormonas se manifiesta siempre, sin importar la magnitud de la dosis o concentración existente, si bien la intensidad de dicha acción es proporcional a la cantidad. Se puede, por lo tanto, afirmar que la concentración fisiológica de las hormonas tiroideas, tiroxina o triyodotironina, utilizable en los estudios experimentales, es aquella que al producir efectos calorigénicos, estimula la

síntesis de proteínas y ejerce efectos positivos sobre el crecimiento corporal.

El desacoplamiento de la fosforilación oxidativa permite también distinguir los efectos anabólico y catabólico de las hormonas tiroideas. La acción calorigénica de estas, acompañada de balance positivo de nitrógeno, no produce desacoplamiento; por lo contrario, la eficiencia de dicha fosforilación disminuye en el hígado de ratas a las que se administran dosis tóxicas de tiroxina.⁷ Este peculiar comportamiento de las hormonas tiroideas invalida, seguramente, los resultados de muchos experimentos, o por lo menos los hace confusos, ya que las conclusiones que de ellos se derivan pueden interpretarse en más de un sentido y de acuerdo con las diferentes concentraciones hormonales utilizadas en cada uno de ellos.

La influencia de las hormonas tiroideas sobre actividades enzimáticas ha sido estudiada en forma casi exhaustiva. Las enzimas de procedencia mitocondrial han merecido, desde luego, la atención de los investigadores, debido a que se acepta que las membranas de estas partículas subcelulares representan el sitio primario de acción de las hormonas tiroideas y que la turgencia mitocondrial producida por ellas, es capaz de explicar no solamente las modificaciones de permeabilidad de dichas membranas, sino también el efecto calorigénico y aún el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa.⁸

En las mitocondrias de hígado de rata con tireotoxicosis se eleva la actividad de la deshidrogenasa succínica, citocromo-oxidasa y adenosintrifosfatasa y se estimula la oxidación del glutamato.⁹

¹ Académico titular.

² Instituto de Biología. Universidad Nacional Autónoma de México.

La oxidación del succinato se eleva también en homogeneizados de corazón de rata y de rana,¹⁰ lo que se atribuye a la disminución en la formación de oxaloacetato, un potente inhibidor de la succinatodeshidrogenasa.¹¹ La actividad de la L-glicerofosfato deshidrogenasa se eleva en el hígado de ratas que reciben extracto tiroideo por vía oral^{12, 13}

La actividad de la glucosa-6-fosfatasa descende en la rata hipofisectomizada y se eleva cuando los animales son tratados con tiroxina, o con cortisol.¹⁴ La administración de dosis tóxicas de tiroxina o de caseína yodada eleva la actividad de esta enzima en el hígado de rata.¹⁵ Otras enzimas de procedencia microsomal, como son las relacionadas con la oxidación del NADP (NADP citocromo reductasa) disminuyen de actividad en el hígado de ratas tiroidectomizadas. La actividad se eleva mediante la administración de triyodotironina.¹⁶ En el hipertiroidismo crónico inducido, la actividad de estas enzimas asciende hasta un 300 por ciento.¹⁷ La tiroxina por lo contrario, inhibe la desmetilación de la aminopirina y la hidroxilación del hexobarbital, por depresión de la actividad de las enzimas metabolizantes de drogas, en microsomas hepáticos de ratas machos.¹⁸

Las enzimas relacionadas con el metabolismo de los aminoácidos experimentan, a su vez modificaciones de actividad por efecto de las hormonas tiroideas: tanto la tiroxina como la triyodotironina y los derivados propiónico y acético de ésta, elevan la actividad de diversas amino transferasas en el hígado de la rata, y se sugiere que la baja actividad de las mismas indica me-

tabolismo de predominio anabólico, mientras que el aumento señala estados metabólicos de predominio catabólico.¹⁹ En la sangre de pacientes con hipertiroidismo aumenta la actividad de las transaminasas glutámicooxalacética y glutamicopirúvica, lo que parece estar de acuerdo con lo señalado antes.²⁰

La actividad de la glutaminasa hepática se eleva tanto en el hipotiroidismo como en el hipertiroidismo.²¹ Un efecto bifásico semejante se ha encontrado en el caso de la enzima inosina-5-fosfato deshidrogenasa aislada del hígado de la rata, cuya actividad es inhibida por la triyodotironina a concentraciones de 10^{-9} . Si las concentraciones se elevan, el efecto inhibitorio tiende a disminuir.²²

En este trabajo se han estudiado los efectos de la tiroidectomía y de la aplicación de L-tiroxina a diversas concentraciones sobre la actividad, *in vivo*, de dos enzimas proteolíticas en homogeneizados de hígado de rata. Una de ellas es la proteasa neutra que se considera de origen microsomal²³ y otra la ácida o catépsina, cuyo pH óptimo de acción es de 4.5. Esta última es de procedencia lisosomal, o por lo menos se deposita en estas partículas después de haber sido sintetizada en los ribosomas y conducida a ellas a través de las distintas estructuras que forman el aparato de Golgi.²⁴ Fisiológicamente la proteinasa neutra se relaciona con la biosíntesis de proteínas²⁵ en tanto que aumentos en la síntesis de la ácida y elevaciones de su actividad, parecen producirse solamente en condiciones patológicas.²⁶

La importancia de estudiar el com-

portamiento de estas enzimas radica en el hecho de que las modificaciones de su actividad y muy probablemente los cambios en su síntesis, se relacionan con el contenido de nitrógeno en el hígado y con la existencia de balances positivos o negativos de este elemento. Efectivamente, el establecimiento de balance negativo de nitrógeno y la disminución del contenido protéico del hígado, eleva la actividad catéptica y abate la actividad de la proteinasa neutra. Por lo contrario, la actividad de ésta se eleva cuando aumenta el contenido de nitrógeno en el hígado y cuando se establecen balances positivos de nitrógeno, así como durante la fase de maduración sexual en la rata macho. En estas condiciones la actividad catéptica tiende a disminuir.²⁷ Por lo contrario, la castración en estos animales abate la actividad neutra y eleva la ácida, o sea que invierte lo encontrado durante la fase de maduración sexual.²⁸

Para interpretar debidamente estos fenómenos, cabe recordar que el cortisol, hormona que aumenta el contenido de nitrógeno hepático, pero que en realidad induce balances negativos de nitrógeno, hace disminuir la actividad catéptica del hígado, sobre todo en experimentos *in vitro*, pero que esta disminución se debe a modificaciones en la permeabilidad de la membrana lisosomal y no a modificaciones en la síntesis enzimática.²⁹ Sin embargo, el cortisol hace descender la actividad de la proteinasa neutra, lo que sí está de acuerdo con las propiedades antianabólica y catabólica del esteroide.²⁸

Ya que las hormonas tiroideas son capaces de actuar en sentidos opuestos,

o sea de inducir, de acuerdo con las concentraciones utilizadas, bien sea efectos anabólicos o catabólicos, se ha estudiado la actividad proteolítica en homogeneizados de hígado de rata sometidas a diversas condiciones experimentales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizaron ratas blancas machos procedentes de la granja del Instituto de Biología (UNAM). Fueron alimentados con Purina Laboratory Chow (r) (23% de proteínas) y agua natural *ad libitum*, con excepción de los animales tiroidectomizados, a los que se dio agua con cloruro de calcio disuelto a concentración de 0.50 g. por 100 ml. Las tiroidectomías totales se practicaron mediante anestesia con nembutal por vía peritoneal y los animales fueron estudiados quince días después de la operación. Se empleó la sal sódica de la L-tiroxina* disuelta en agua destilada.

Fueron estudiados los siguientes grupos de animales:

1. Normales.
2. Tiroidectomizados.
3. Tiroidectomizados a los que se aplicaron cuatro inyecciones, una diaria, de 10 microgramos de tiroxina.
4. Animales íntegros que recibieron una sola dosis de un miligramo de tiroxina.
5. Animales íntegros a los que se les aplicó un miligramo diario de tiroxina durante cuatro días consecutivos.
6. Ratas tratadas en la forma anterior pero que conjuntamente con la aplicación de tiroxina, recibieron cincuenta miligramos de clortetraciclina, durante los mismos cuatro días consecutivos. Tanto la ti-

* Sigma Chemical Co.

roxina como la clortetraciclina se administraron por vía peritoneal. Los animales fueron estudiados veinticuatro horas después de recibir la última dosis de la hormona.

Se considera que un miligramo de tiroxina y más aún cuatro, repartidos en cuatro días, representan dosis eleva-

de actividad de ambas enzimas, particularmente de la neutra. Las modificaciones de la actividad catéptica carecen de significación estadística (Tabla 1).

La actividad de ambos sistemas enzimáticos se eleva, mediante el tratamiento substitutivo con tiroxina, a niveles ligeramente superiores a los encontra-

TABLA 1

EFFECTO DE LA TIROIDECTOMIA SOBRE LA ACTIVIDAD PROTEOLITICA DEL HIGADO. RATA MACHOS DE NUEVE A DIEZ SEMANAS DE EDAD

<i>Animales testigos</i> (30)			<i>Tiroidectomizados</i> (10)		
Proteinasa neutra	Promedio	35 U.	Promedio	30 U.	
	Desv. Est. $\pm$	20.55	Desv. Est. $\pm$	13.60	
	Error Est. $\pm$	3.70	Error Est. $\pm$	4.30	
	Actividad	100%	Actividad	86%	
Catepsina pH 4.5	Promedio	52 U.	Promedio	50 U.	
	Desv. Est. $\pm$	12.21	Desv. Est. $\pm$	6.85	
	Error Est. $\pm$	2.20	Error Est. $\pm$	2.16	
	Actividad	100%	Actividad	96%	

das capaces de provocar manifestaciones de toxicidad. La aplicación de cuarenta microgramos de tiroxina a ratas, por cien gramos de peso, produce en los animales tiroidectomizados, elevaciones sensibles en el metabolismo basal y el máximo aumento de peso, por lo que pueden considerarse como concentraciones de efectos anabólicos. Cantidades mayores provocan descenso del peso corporal y aumento proporcional de las cifras de metabolismo basal.¹

La medición de las actividades proteínasas se practicó por el método señalado en trabajo anterior.²⁸

RESULTADOS

La tiroidectomía total, originó, a los quince días de practicada, disminución dos en los animales testigos. El aumento

es de mayor magnitud en el caso de la proteinasa neutra. La actividad catéptica se modifica poco (Tabla 2).

La aplicación de dosis tóxicas de tiroxina origina los cambios señalados en la tabla 3.

Se aprecia descenso de la actividad neutra a valores semejantes a los encontrados en las ratas sin tiroides. La actividad catéptica se eleva sensiblemente.

La aplicación de cantidades mayores de tiroxina acentúa las modificaciones de actividad enzimática anteriores, tal como se señala en la tabla 4.

En las ratas tratadas con clortetraciclina y tiroxina en forma simultánea, disminuye en forma muy aparente la actividad catéptica (Tabla 5).

Los resultados antes señalados se resumen en la figura única.

TABLA 2

MODIFICACIONES DE LA ACTIVIDAD PROTEOLÍTICA EN HOMOGENEIZADOS DE TEJIDO HEPÁTICO DE RATAS TIROIDECTOMIZADAS PRODUCIDAS POR LA APLICACIÓN DE DIEZ MICROGRAMOS DE TIROXINA POR 100 G DE PESO, DURANTE CUATRO DÍAS CONSECUTIVOS. RATAS MACHOS DE NUEVE A DIEZ SEMANAS DE EDAD

<i>Animales operados</i> (10)		<i>Operados más tiroxina</i> (6)
Proteinasa neutra	Promedio 30 U.	Promedio 39 U.
	Desv. Est. $\pm$ 13.60	Desv. Est. $\pm$ 4.92
	Error Est. $\pm$ 4.30	Error Est. $\pm$ 2.00
	Actividad con referencia a los normales 86%	Actividad con referencia a los normales 112%
Catepsina pH 4.5	Promedio 50 U.	Promedio 56 U.
	Desv. Est. $\pm$ 6.85	Desv. Est. $\pm$ 4.28
	Error Est. $\pm$ 2.16	Error Est. $\pm$ 1.70
	Actividad con referencia a los normales 96%	Actividad con referencia a los normales 108%

TABLA 3

MODIFICACIONES DE LA ACTIVIDAD PROTEOLÍTICA EN HOMOGENEIZADOS DE TEJIDO HEPÁTICO PRODUCIDAS POR LA APLICACIÓN INTRAPERITONEAL DE UN MILIGRAMO DE TIROXINA. RATAS MACHOS DE NUEVE A DIEZ SEMANAS DE EDAD

<i>Animales testigos</i> (30)		<i>Animales tratados</i> (8)
Proteinasa neutra	Promedio 35 U.	Promedio 30 U.
	Desv. Est. $\pm$ 20.55	Desv. Est. $\pm$ 7.19
	Error Est. $\pm$ 3.70	Error Est. $\pm$ 2.50
	Actividad 100%	Actividad 86%
Catepsina pH 4.5	Promedio 52 U.	Promedio 61 U.
	Desv. Est. $\pm$ 12.21	Desv. Est. $\pm$ 12.51
	Error Est. $\pm$ 2.20	Error Est. $\pm$ 4.40
	Actividad 100%	Actividad 118%

TABLA 4

CAMBIOS EN LA ACTIVIDAD PROTEOLÍTICA EN HOMOGENEIZADOS DE TEJIDO HEPÁTICO PRODUCIDOS POR LA INYECCIÓN INTRAPERITONEAL DE L-TIROXINA DURANTE CUATRO DÍAS CONSECUTIVOS. RATAS MACHOS DE NUEVE A DIEZ SEMANAS DE EDAD

<i>Animales testigos</i> (30)		<i>Animales tratados</i> (8)
Proteinasa neutra	Promedio 35 U.	Promedio 22 U.
	Desv. Est. $\pm$ 20.55	Desv. Est. $\pm$ 10.00
	Error Est. $\pm$ 3.70	Error Est. $\pm$ 3.50
	Actividad 100%	Actividad 64%
Catepsina pH 4.5	Promedio 52 U.	Promedio 69 U.
	Desv. Est. $\pm$ 12.21	Desv. Est. $\pm$ 8.88
	Error Est. $\pm$ 2.20	Error Est. $\pm$ 1.43
	Actividad 100%	Actividad 132%

TABLA 5

EFECTOS DE LA ADMINISTRACION SIMULTANEA DE TIROXINA Y DE CLORTETRACICLINA SOBRE LA ACTIVIDAD CATEPTICA DE HOMOGENEIZADOS DE HIGADO DE RATA

Animales tratados con tiroxina. Un miligramo durante cuatro días consecutivos (8)

Animales tratados con tiroxina más cincuenta miligramos de clortetraciclina durante cuatro días consecutivos (8)

Catepsina pH 4.5			
Promedio	69 U.	Promedio	55 U.
Desv. Est. $\pm$	8.88	Desv. Est. $\pm$	3.61
Error Est. $\pm$	1.43	Error Est. $\pm$	1.27
Actividad en relación con los normales	132%	Actividad en relación con los normales	106%

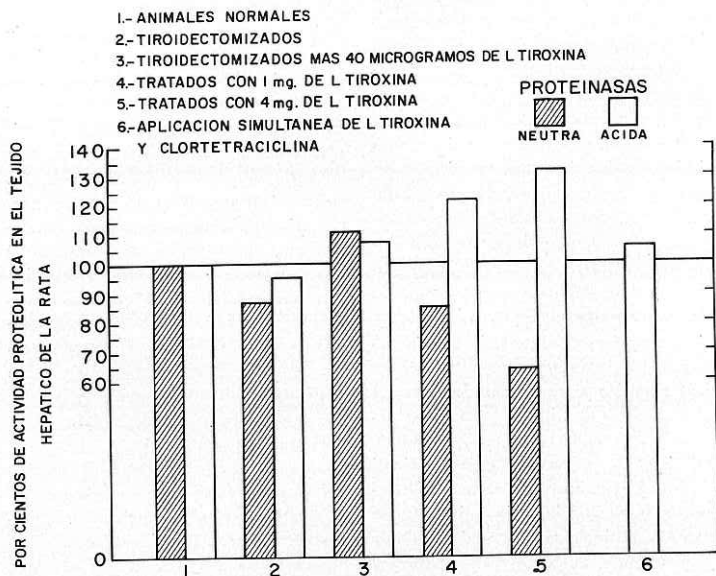


FIGURA 1

DISCUSIÓN

Las hormonas tiroideas se caracterizan, desde el punto de vista funcional, por sus efectos bifásicos o antagónicos, en relación con las concentraciones existentes en los estados de hipo o hipertiroidismo o con las cantidades utilizadas en los estudios experimentales. Dosis fisiológicas de tiroxina o de triyodotironina estimulan la biosíntesis de proteínas y el crecimiento corporal, y dosis tóxicas o farmacológicas los deprimen, haciendo aparecer estados metabólicos de preponderancia anabólica o catabólica respectivamente. En ambos casos el efecto calorigénico se manifiesta, si bien las concentraciones tóxicas o catabólicas reducen la relación P/O tanto por abatimiento de la fosforilación oxidativa como por aumentos en la captación de oxígeno.³⁰ Es muy probable que el efecto de las hormonas tiroideas sobre las características morfológicas de la membrana mitocondrial sea la explicación de los fenómenos anteriores, ya que en el hipertiroidismo inducido en ratas, la turgencia de las mitocondrias hepáticas es mayor que la de los animales normales.

Como parece demostrado que la actividad de la proteinasa neutra del tejido hepático se eleva cuando aumenta el contenido de nitrógeno en dicho órgano y se establece balance positivo de tal elemento, mientras que la actividad catéptica disminuye en estas condiciones, al paso que la actividad neutra se abate y la ácido aumenta al disminuir el contenido de nitrógeno hepático y establecerse balances negativos de este elemento, se estudió el efecto de la ti-

roidectomía y el de la aplicación de dosis fisiológicas y tóxicas sobre ambas actividades enzimáticas.

La tiroidectomía total produjo descenso moderado de la actividad a pH neutro y modificaciones sin importancia de la catéptica. El tratamiento sustitutivo con cuatro aplicaciones, una diaria de 10 microgramos de L-tiroxina a los animales tiroidectomizados, aumentó la actividad neutra a cifras superiores a las encontradas en los animales normales, lo que pone de manifiesto la aparición de actividad anabólica. Sin embargo, se produjo también elevación discreta de la actividad catéptica. Los resultados obtenidos después de la administración de dosis tóxicas de la hormona son muy significativos, ya que los descensos en actividad neutra y los aumentos en la catéptica guardan relación con las cantidades de tiroxina que los animales recibieron. Por lo tanto, y con excepción de la pequeña elevación de la actividad catéptica, probablemente sin una importancia estadística, encontrada en las ratas sin tiroides que recibieron tratamiento sustitutivo con dosis fisiológicas de tiroxina, la depresión de actividad de la proteinasa neutra y la elevación de la catéptica representan cambios coincidentes con el efecto catabólico de dosis tóxicas de tiroxina.

Ha sido señalado que la clortetraciclina inhibe la incorporación de aminoácidos o sea la síntesis de proteínas, en el hígado de rata³¹ y también la actividad de algunas enzimas, como las ribonucleasas de este órgano³² o sea que participa del efecto que en mayor grado poseen la actinomicina y la puromicina

sobre la síntesis de proteínas. En el presente estudio se ha encontrado que la administración simultánea de un miligramo de tiroxina durante cuatro días consecutivos y de 50 miligramos de clortetraciclina, impide el efecto estimulante de la hormona sobre la actividad captéptica, lo que parece demostrar que tal aumento de actividad obedece a la síntesis *de novo* de moléculas enzimáticas, independientemente de las modificaciones que pudieran producirse en la permeabilidad de las membranas lisosomales.

REFERENCIAS

1. Tata, J. R.; L. Lindberg, O. Ernster, Arrhenius, E.; Pedersen, S. y Hedman, R.: *The action of thyroid hormones at the cell level*. Biochem. J. 86: 408, 1963.
2. Crispell, K. R.; Parson, W. y Hollifield, G.: *A study of the rate of protein synthesis before and during the administration of L-triiodothyronine to patients with myxedema and healthy volunteers using N¹⁵ glycine*. J. Clin. Invest. 35: 164, 1956.
3. Bronk, J. R.: *The influence of changes in thyroid hormone level on the rate of aminoacid incorporation by rat liver mitochondria in vitro*. Biochem. J. 89: 8, 1963.
4. Buchanan, J. y Tapley, D. F.: *Stimulation by thyroxine aminoacid incorporation into mitochondrial*. Endocrinology. 79: 81, 1966.
5. Alievskaya, L. L. y Kaplanski, S. Y.: *Effect of hormones of the adrenal cortex and thyroid gland on synthesis of aminoacids*. Vop. Med. Khim. 13: 83, 1957.
6. Cameron, A. T. y Carmichael, J.: *Contributions to the biochemistry of iodine. IV. The effect of thyroxine on growth of white rats and rabbits*. J. Biol. Chem. 46: 35, 1921.
7. Maley, F. F. y Lardy, H. A.: *Efficiency of phosphorylation in selected oxidations by mitochondria from normal and thyrotoxic rat livers*. J. Biol. Chem. 215: 377, 1955.
8. Tapley, D. F.: *The effect of thyroxine and other substances on the swelling of isolated rat liver mitochondria*. J. Biol. Chem. 222: 325, 1956.
9. Maley, G. F.: *Comparison of some enzyme systems in normal and thyrotoxic rat livers*. Am. J. Physiol. 188: 35, 1957.
10. Tishler, P. V.: *Effect of thyroxine administration in vitro and in vivo on the succinoxidase and malic dehydrogenases reactions of frog myocardium*. Endocrinology. 72: 673, 1963.
11. Wolff, E. D. y Ball, E. G.: *The action of thyroxine on oxidation of succinate and malate*. J. Biol. Chem. 224: 1083, 1957.
12. Lee, Ya Pin; Takemori, A. E. y Lardy, H.: *Enhanced oxidation of alfa glycerophosphate by mitochondria of thyroid fed rats*. J. Biol. Chem. 54: 3051, 1959.
13. Kai-Iin, L. y Miller, O. N.: *Induction of mitochondrial α L-glycerophosphate dehydrogenase by thyroid hormone. Effect of fasting and refeeding*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 123: 679, 1966.
14. Harper, A. E. y Young, F. G.: *Hormonal factors affecting glucose-6-phosphatase activity. I. Effect of hypophysectomy and replacement therapy in the rat*. Biochem. J. 71: 696, 1959.
15. Freeland, R. A.: *Effects of thyroid hormones on metabolism. Effect of thyroxine and iodinated casein on liver enzyme activity*. Endocrinology. 79: 19, 1965.
16. Suzuki, M.; Katsuyuki, I.; Ito, A.; Omura, T. y Sato, R.: *Effects of thyroidectomy and triiodothyronine administration on oxidative enzymes in rat liver microsomes*. J. Biochem. (Tokio). 62: 647, 1967.
17. Tata, J. R.: *Biological actions of thyroid hormones at the cellular and molecular levels*. En: *Actions of Hormones on Molecular Processes*. Glitwack, A. y Kritchevsky, D. (Eds.), New York, John Wiley and Sons. 1964, p. 58.
18. Kato, R. y Takahashi, A.: *Thyroid hormone and activity of drug metabolizing enzymes and electron transport system of rat liver microsomes*. Mol. Pharmacol. 4: 109, 1968.
19. Rotzsch, W.: *Aminotransferasen und Tyreohormone*. Acta Biol. Med. Ger. 16: 329, 1968.
20. Smejkalova-Prazakova, E. y Smejkal, V.: *Die Aktivität der Glutaminooxalazetat und Glutaminpyruvat Transaminasen im Serum und in den Leukozyten von Patienten mit Hyper und Hypothyreosen, sowie die Wirkung des Thyroxins auf die Aktivität der Glutami-*

- noalazetatransaminase in vitro. Endocrinologie (Prague). 50: 62, 1966.
21. Grillo, M. A. y Coghe, M.: *Glutaminases in liver and kidney of hypo and hyperthyroid rats*. Enzimol. acta Bio-cat. 33: 237, 1967.
 22. Al-Mudhaffar, S. y Ackerman, C. J.: *Inhibition of inosine monophosphate dehydrogenase by thyroid hormones in vitro*. Endocrinology. 82: 912, 1968.
 23. Ali, S. Y. y Lack, C. K.: *Studies on the tissue activator of plasminogen. Distribution of activator and proteolytic activity in the subcellular fractions of rabbit kidney*. Biochem. J. 96: 63, 1965.
 24. Novikoff, A. B.; Essner, E. y Quintana, N.: *Golgi apparatus and lysosomes*. Fed. Proc. 23: 1010, 1964.
 25. Sargent, J. R. y Campbell, P. N.: *Sequential synthesis of serum albumin by the microsome fraction from rat liver*. Biochem. J. 89: 16, 1963.
 26. Shibko, S. y Tappell, A. L.: *Lysosomes, muscular dystrophy and tissue damage*. Biochem. J. 89: 33, 1963.
 27. Umaña, R.: *Relationship between the proteolytic activity and the nitrogen content of the liver*. Arch. Biochem. Biophys. 119: 526, 1967.
 28. Llamas, R.; González Cerezo, H. y Laguna, G.: *Regulación hormonal de la actividad enzimática. Efectos del cortisol, somatropina, insulina y castración sobre la actividad proteolítica del hígado*. Rev. Invest. Clin. (Méx.). 22: 25, 1970.
 29. Weissmann, G.: *Labilization and stabilization of lysosomes*. Fed. Proc. 23: 1038, 1964.
 30. Piatnek-Leunissen, D. A. y Leunissen, R. L. A.: *Liver mitochondria function in acute vs. chronic hyperthyroidism*. Endocrinology. 84: 456, 1969.
 31. Franklin, T. J.: *The inhibition of incorporation of leucine into protein of cell free systems from rat liver and Escherichia coli by chlortetracycline*. Biochem. J. 87: 449, 1963.
 32. Llamas, R. y Coronas, E.: *Effect of some derivatives of tetracycline on the acid ribonuclease activity of the rat liver homogenate*. Resúmenes del VI International Congress of Biochemistry, New York, 1964. Vol. 9, p. 725.
-

EL METABOLISMO Y LAS FUNCIONES DEL RIÑÓN¹

FEDERICO Díes²

Se plantea una hipótesis de trabajo para explorar las relaciones existentes entre el consumo de sustratos metabolizables por el riñón y las funciones de este órgano, especialmente la reabsorción tubular de sodio.

Se estudió el consumo renal simultáneo de ácidos láctico, grasos libres, cítrico y de glucosa y se observó el efecto de modificar las concentraciones sanguíneas de ácidos láctico y grasos libres sobre el consumo de ellos y de la glucosa por el riñón del perro.

Se observó que los dos sustratos que el riñón consume en mayor cantidad son los ácidos láctico y grasos libres. El aumento en la concentración sanguínea de lactato dio lugar a elevaciones proporcionales del consumo de lactato y de la producción de glucosa, pero no afectó significativamente al consumo de ácidos grasos libres. La elevación de la concentración plasmática de ácidos grasos no esterificados, se acompañó de aumentos proporcionales en el consumo de los mismos, pero no alteró los consumos de lactato ni de glucosa.

Al modificar experimentalmente la reabsorción de sodio, se obtuvieron cambios directamente proporcionales en el consumo renal neto de ácido láctico, en tanto que no hubo cambios significativos en el de ácidos grasos.

Al estudiar simultáneamente el consumo renal neto y la reabsorción tubular de lactato se obtuvo evidencia en el sentido de que el ácido láctico que entra a las células epiteliales para consumo metabólico y para transporte, lo hace por dos mecanismos diferentes y, al menos en parte, por dos lados distintos de las células.

Se discuten los hallazgos en términos de la interrelación específica aparente entre consumo de lactato y reabsorción tubular de sodio, así como de la existencia de pozas metabólicas con diferente grado de especificidad para los diversos sustratos utilizados por el riñón. (Gac. Méd. Méx. 100: 1037, 1970)

CUÁL ES LA mezcla metabólica que utiliza el riñón para obtener la energía necesaria para la realización de sus múltiples funciones?

¿Qué relaciones existen entre los nutrientes y las funciones en el riñón?

¿Cómo se acoplan los mecanismos que hacen disponible la energía metabólica y los dispositivos fisiológicos que la consumen?

Estas son preguntas que quisiéramos poder contestar para conocer mejor algunos de los aspectos fundamentales de la fisiología renal y, a la postre, poder comprender algunos de los fenómenos patológicos que afectan a este órgano.

A este respecto, la información que proporcionan los estudios *in vitro* son de gran valor para indicar los mecanismos de que dispone la célula y señalar así la potencialidad metabólica del tejido y del órgano. Tomando estos conocimientos como punto de partida, interesa ahora definir en qué medida y de qué manera aprovecha el órgano ese potencial metabólico cuando se encuentra intacto dentro del animal íntegro, así como la influencia que ejercen los factores reguladores y la magnitud del trabajo realizado *in vivo*.

Para abordar las cuestiones planteadas, y especialmente la que se refiere a las relaciones existentes entre la utilización de nutrientes por el riñón y las funciones de ese órgano, hemos partido de la siguiente hipótesis de trabajo general:

¹ Trabajo de ingreso a la Academia Nacional de Medicina, presentado en la sesión ordinaria del 8 de junio de 1970.

² Académico numerario. Instituto Nacional de la Nutrición.

Desde un punto de vista teórico cabe suponer que la relación entre metabolismo y función puede tener diversos grados de especificidad. Para ilustrar este concepto se puede considerar el caso de la producción y disponibilidad de energía metabólica y de su canalización para realizar un trabajo. La figura 1 resume esta idea. En ella se representan funciones renales de transporte, endocrinas, de síntesis y de mantenimiento del órgano. Existe la posibilidad de que la relación entre metabolismo y función tenga un alto grado de especificidad; es decir, que cada sustrato que el riñón emplea, señalado con la letra "S", sea metabolizado para producir ATP que se canalice específicamente para suministrar energía para la realización de una función determinada, o de un grupo de funciones. En el extremo opuesto, se considera la situación de mínima especificidad en la que el metabolismo de todos los sustratos utilizados contribuye a una poza común de ATP de la que se puede obtener energía para la ejecución de todas las funciones indistintamente. Se pueden visualizar situaciones intermedias en las que el ATP formado específicamente del metabolismo de cada sustrato utilizado, pueda ser intercambiado de un compartimento a otro, de tal manera que en ausencia de ATP proveniente del sustrato S_1 para la realización de funciones de transporte, sea posible derivar compuestos de alta energía obtenidos del metabolismo del sustrato S_2 para llevar a cabo esas funciones de transporte.

Desde luego esta hipótesis se aplica también a la producción de intermedios metabólicos necesarios para la eje-

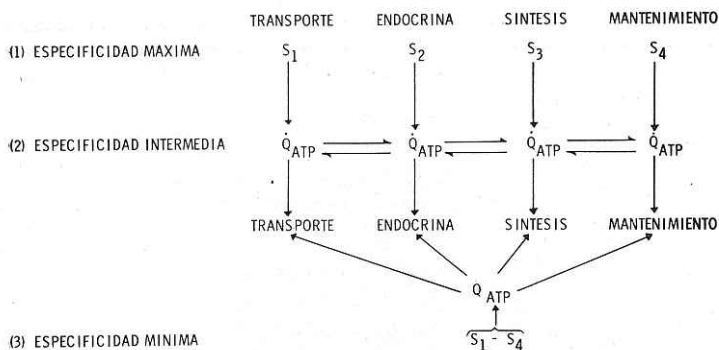


FIG. 1. Diagrama que indica algunas relaciones posibles entre el consumo renal de sustratos y las pozas energéticas asociadas con la realización de diversas funciones por el riñón.

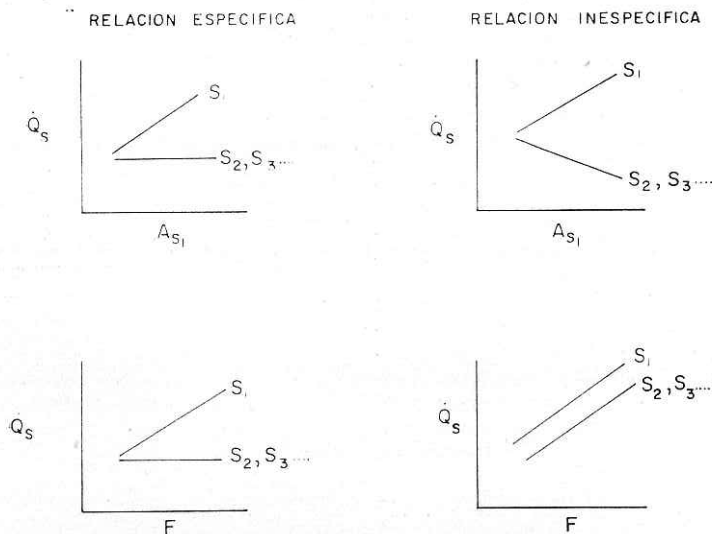


FIG. 2. Esquemas de las relaciones entre consumo renal de sustratos y concentraciones sanguíneas de los mismos o magnitud de funciones renales, que pueden indicar el grado de especificidad entre el metabolismo y las funciones del órgano.

cución de las diversas funciones y no sólo a la disponibilidad de energía.

Es evidente que esta concepción teórica no es más que un esquema muy simplificado, pero permite plantear algunas predicciones susceptibles de probarse experimentalmente, por lo que la consideramos útil como punto de partida.

El procedimiento experimental que hemos utilizado para investigar el grado de especificidad existente en las relaciones entre metabolismo y función, incluye principalmente el poner a prueba dos predicciones que pueden hacerse según el planteamiento teórico enunciado y que se ilustran en la figura 2. En los cuadrantes de la izquierda se señala lo que ocurriría en el caso de que la relación mencionada fuese muy específica. Si se aumenta el consumo de un sustrato S_1 , como en el cuadrante superior izquierdo, el consumo de los demás sustratos no debe modificarse, ya que los sustratos canalizados específicamente a una poza metabólica acoplada a una función, no podrían sustituirse unos a otros. Además, si se modifica cuantitativamente una función, señalada como "F" en la abscisa del cuadrante inferior izquierdo, se esperaría que el consumo de un sustrato variase proporcionalmente, en tanto que el consumo de los demás no cambiase.

Por otra parte, en caso de relación poco específica, ilustrada en los cuadrantes de la derecha, se esperaría que al aumentarse el consumo de S_1 , el de los demás sustratos disminuyese proporcionalmente, ya que S_1 sustituiría a S_2 , S_3 , etc., en sus funciones. Además, al aumentarse una función "F" cual-

quiera, el consumo de varios o de todos los sustratos aumentaría específicamente.

MÉTODOS

Para investigar las cuestiones planteadas se hicieron mediciones simultáneas en perros anestesiados, de la velocidad de filtración glomerular, del flujo sanguíneo renal total, de la reabsorción tubular de sodio, de las diferencias de concentración arterio-venosas a través del riñón de diversos sustratos metabólicos, como ácidos grasos libres, ácido láctico, glucosa y ácido cítrico, así como de su excreción urinaria.

Con estos valores podría calcularse la magnitud de la reabsorción tubular de sodio, que es una de las funciones cuantitativamente más importantes del riñón, y la utilización o producción netas de los nutrientes mencionados.

Los protocolos experimentales se diseñaron de manera que pudiese modificarse la concentración sanguínea de algunos de los sustratos, o bien que se cambiara la magnitud de la reabsorción tubular de sodio, mediante alteraciones provocadas en la cantidad de sodio filtrado que da lugar a cambios proporcionales en la cantidad de sodio reabsorbida, o bien reduciendo la reabsorción tubular de sodio mediante el uso de diuréticos farmacológicos potentes.

En las figuras se usan las siguientes abreviaturas: Q = consumo (valor positivo) o producción (valor negativo) netos de un sustrato indicado por el subíndice, por el riñón (REN); A = concentración arterial de una sustancia indicada por el subíndice; S = sustrato; F = función; LACT = ácido láctico; AGNE = ácidos grasos no esterificados o libres; GLUC = glucosa; Tna = reabsorción tubular de sodio neta; FSRT = flujo sanguíneo renal total; Tlact = reabsorción tubular neta de lactato.

La metodología empleada y los detalles de los protocolos experimentales han sido publicados previamente.¹⁻⁴

RESULTADOS Y COMENTARIOS

Consumo de sustratos por el riñón del perro en condiciones basales. En un estudio inicial se midió el consumo renal de ácidos grasos libres, de ácido láctico, de ácido cítrico y de glucosa simultáneamente. Los resultados se resumen en la tabla 1.

Los dos sustratos que el riñón consumió en forma importante fueron el

las relaciones metabólicas que tiene con el ácido láctico.

Efecto de la modificación de la concentración sanguínea de sustratos sobre el consumo renal. La concentración sanguínea de ácido láctico se modificó mediante la infusión intravenosa continua de ácido L (+) láctico a velocidades que variaron de 0 a 40 $\mu\text{mol/kg}$ de peso por minuto. Con este procedimiento se logró elevar la lactacidemia desde valores normales de 1 mM hasta aproximadamente 7 mM.

La figura 3 muestra los resultados obtenidos a las diferentes concentracio-

TABLA 1

VALORES DE CONSUMO RENAL NETO DE SUBSTRATOS EN PERROS ANESTESIADOS EN CONDICIONES BASALES

Substrato	Concentración sanguínea $\mu\text{moles/ml.}$	Consumo renal neto $\mu\text{moles/min.}$
Acido láctico	1.13 ± 0.03	34.5 ± 3.1
Acidos grasos libres	0.29 ± 0.03	8.3 ± 1.4
Acido cítrico	0.10 ± 0.02	3.3 ± 0.5
Glucosa	4.09 ± 0.13	2.3 ± 5.0

Los valores dados representan el promedio $\pm$ error estándar de 16 mediciones por duplicado o triplicado realizadas en 6 perros. El peso del riñón fue 41 ± 2 gramos.

ácido láctico y los ácidos grasos libres. El consumo del ácido cítrico fue escaso pero significativamente mayor de cero. La utilización neta de glucosa no fue estadísticamente diferente de cero. La concentración sanguínea de todos los sustratos fue normal.

En vista de que el ácido láctico y los ácidos grasos fueron los únicos sustratos medidos en este estudio que se consumieron en forma cuantitativamente importante, se decidió restringir el resto del estudio a ellos y a la glucosa, por

nes sanguíneas de ácido láctico (señaladas en las abscisas) sobre el consumo renal del ácido láctico y de ácidos grasos libres (señalados en las ordenadas, respectivamente en la mitad inferior y en la superior de la gráfica). El consumo de ácido láctico guardó una proporción lineal con la lactacidemia, con un coeficiente de correlación muy elevado (0.93) y muy significativo estadísticamente ($p < 0.001$). Este resultado ya había sido observado por Levy⁵ en estudios similares. Uno de los aspectos in-

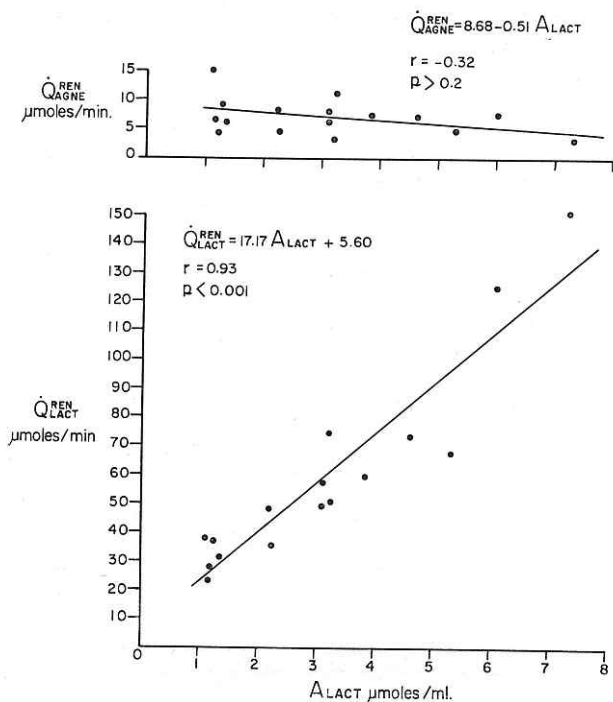


FIG. 3. Relaciones entre la concentración sanguínea de ácido láctico (abscisa) y el consumo renal del ácido láctico (ordenada inferior) y de ácidos grasos libres (ordenada superior) por el riñón de perro. Cada punto corresponde al promedio de dos periodos experimentales. Las líneas de regresión se calcularon por el método de cuadrados mínimos.

terasantes de la presente investigación fue que la mayor utilización neta de ácido láctico no dio lugar a una depresión concomitante del consumo de ácidos grasos libres, como se observa en la parte superior de la gráfica. Esta observación es compatible con la hipótesis de canalización específica de los substratos

a pozas metabólicas determinadas. El análisis más detallado de los resultados individuales sugiere la posibilidad de que existan varias pozas metabólicas de ácidos grasos y que el ácido láctico pueda entrar específicamente en alguna de ellas, pero no en las otras. Esta conclusión se deriva de que el aumento en

el consumo del ácido láctico en cada caso individual deprime siempre el consumo de ácidos grasos, pero en una pequeña fracción aproximadamente constante, independientemente de que el consumo de ácido láctico haya aumentado poco o mucho.³

en proporción directa a la lactacidemia. Al hacer cálculos en los estudios individuales se observa que se produce aproximadamente una mola de glucosa por cada dos molas de lactato que se consumen en exceso del nivel basal. Esta estequiometría sugiere que todo el áci-

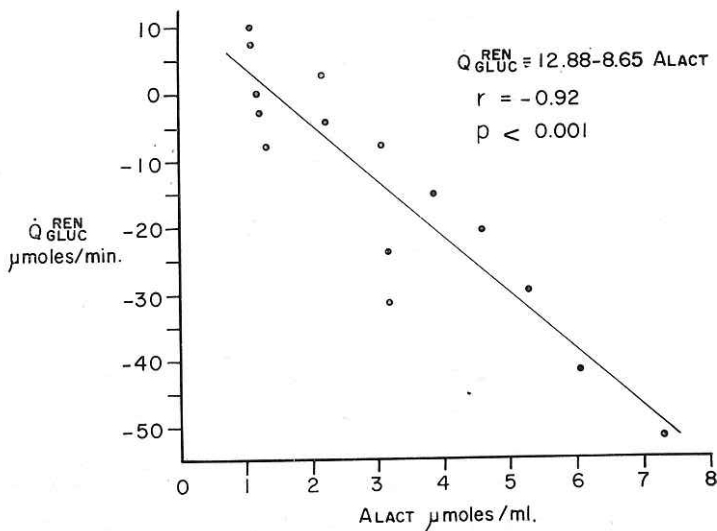


FIG. 4. Relación entre la concentración sanguínea de ácido láctico (abscisa) y consumo renal de glucosa (ordenada). Los valores negativos de consumo representan producción renal neta del metabolito. Cada punto corresponde al promedio de dos períodos experimentales. La línea de regresión se calculó con el método de los cuadrados mínimos.

Otro aspecto interesante de estos experimentos se muestra en la figura 4. A medida que la concentración sanguínea de lactato aumenta, y por lo tanto que el consumo de lactato aumenta, la utilización neta de glucosa se hace progresivamente más negativa; es decir, ocurre producción renal neta de glucosa

do láctico adicional que utiliza el riñón al elevar la lactacidemia es convertido en glucosa.

La concentración sanguínea de ácidos grasos libres se incrementó mediante la inyección intravenosa continua de norepinefrina a dosis que variaron de 0 a 2.0 $\mu\text{g/kg}$ por minuto. Los resultados

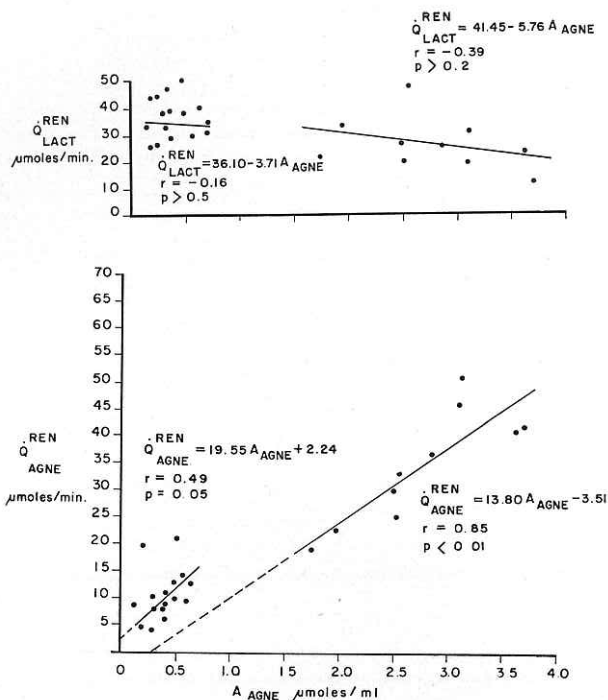


FIG. 5. Relaciones entre la concentración plasmática de ácidos grasos libres (abscisa) y el consumo renal de ácidos grasos (ordenada inferior) y de ácido láctico (ordenada superior) por el riñón de perro. Los resultados de la parte izquierda de la gráfica se obtuvieron durante cambios espontáneos de la lipemia; los de la parte derecha, durante la inyección continua de norepinefrina. Cada punto corresponde al promedio de dos períodos experimentales. Las líneas de regresión se calcularon con el método de los cuadrados mínimos.

se muestran en la figura 5. A medida que la concentración plasmática de ácidos grasos libres aumentaba, el consumo de ellos aumentaba en proporción directa. La parte superior de la gráfica indica que el mayor consumo de ácidos

grasos no afectó significativamente al de lactato. Las curvas de la parte izquierda de la gráfica corresponden a cambios espontáneos en la concentración de ácidos grasos libres; las de la parte derecha corresponden a los estudios realizados

durante la inyección de norepinefrina.

Importa mencionar que la inyección de norepinefrina produjo elevaciones moderadas de la tensión arterial media, que llegó a ser de 150 mmHg con la dosis más alta, pero no alteró significativamente la hemodinámica renal, ni la reabsorción tubular de sodio, ni la con-

ción cuantitativamente más importante del riñón y por haberse observado estrecha correlación entre ella y el consumo renal de oxígeno, se consideró de interés examinar las posibles relaciones entre esa función tubular y la utilización renal neta de los dos substratos mencionados.

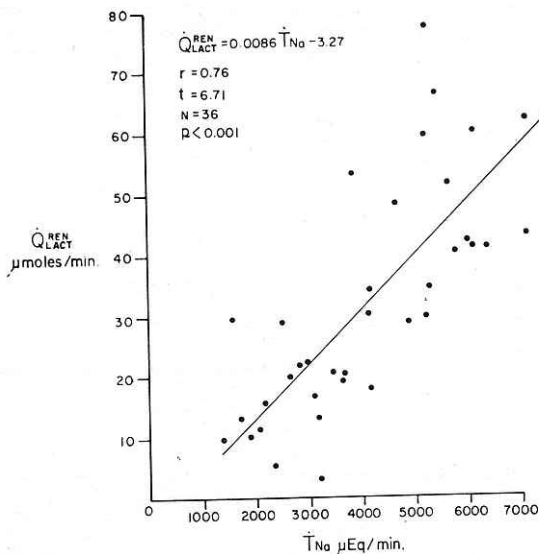


FIG. 6. Relación entre la reabsorción de sodio (abscisa) y el consumo renal de ácido láctico (ordenada). Cada punto corresponde al promedio de los períodos experimentales. La línea de regresión se calculó con el método de los cuadrados mínimos.

centración sanguínea de lactato o de glucosa. Tampoco se observaron cambios en el consumo de glucosa.

Relación entre la reabsorción tubular de sodio y el consumo renal de ácido láctico y de ácidos grasos libres. Por ser la reabsorción tubular de sodio la fun-

Los estudios se llevaron a cabo principalmente reduciendo en forma escalonada la filtración glomerular, de modo que disminuyera la carga filtrada de sodio y, por tanto, la cantidad total de sodio reabsorbida. La filtración glomerular se redujo mediante elevaciones

de la presión hidrostática ureteral, de manera que no ocurriesen cambios importantes de flujo sanguíneo renal, como cuando se ocluye parcialmente la arteria renal. Simultáneamente se midió la reabsorción tubular de sodio y los consumos de ácido láctico y de ácidos grasos libres.

ambos parámetros no fue significativamente distinta de cero ($r = 0.266$, $p > 0.1$).

En otros 5 perros se realizó el estudio simultáneamente en ambos riñones. En uno de los riñones se reducía la filtración glomerular, en tanto que el otro no era manipulado y servía como es-

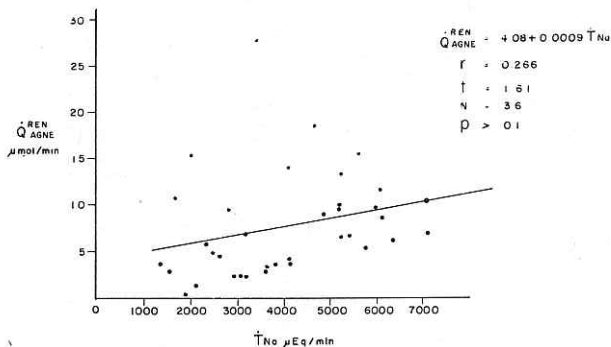


FIG. 7. Relación entre la reabsorción de sodio (abscisa) y el consumo renal de ácidos grasos libres (ordenada) en los mismos experimentos de la figura 6.

Los experimentos se realizaron en 9 perros, en cada uno de los cuales se hicieron observaciones a 4 niveles distintos de filtración glomerular.

La figura 6 muestra la relación entre la reabsorción de sodio y el consumo neto de ácido láctico. La correlación entre esos parámetros fue lineal positiva con un coeficiente muy alto ($r = 0.76$) y muy significativo ($p < 0.001$).

La figura 7 muestra el consumo de ácidos grasos libres en relación a la reabsorción de sodio, en los mismos experimentos señalados en la figura anterior. En este caso la correlación entre

tándar interno. El objeto de este tipo de estudio era excluir la posibilidad de que la manipulación de la presión ureteral estuviese produciendo cambios nerviosos, humorales o metabólicos generales que no estuviesen siendo registrados y que pudieran ser responsables de los cambios observados en los consumos de lactato y de ácidos grasos libres.

La figura 8 muestra los resultados obtenidos en uno de los experimentos. Todos los demás fueron semejantes. En la figura se representan de arriba a abajo el flujo sanguíneo renal total, el

consumo renal de ácidos grasos libres, el consumo de lactato, la reabsorción de sodio y el nivel de elevación de la presión hidrostática del ureter derecho en centímetros de orina. Los resultados señalados con curvas continuas corres-

ponden al riñón derecho o experimental y las líneas de puntos al riñón izquierdo o testigo. A medida que se elevó la presión ureteral la reabsorción de sodio se redujo en el riñón derecho, pero no cambió en el izquierdo; con-

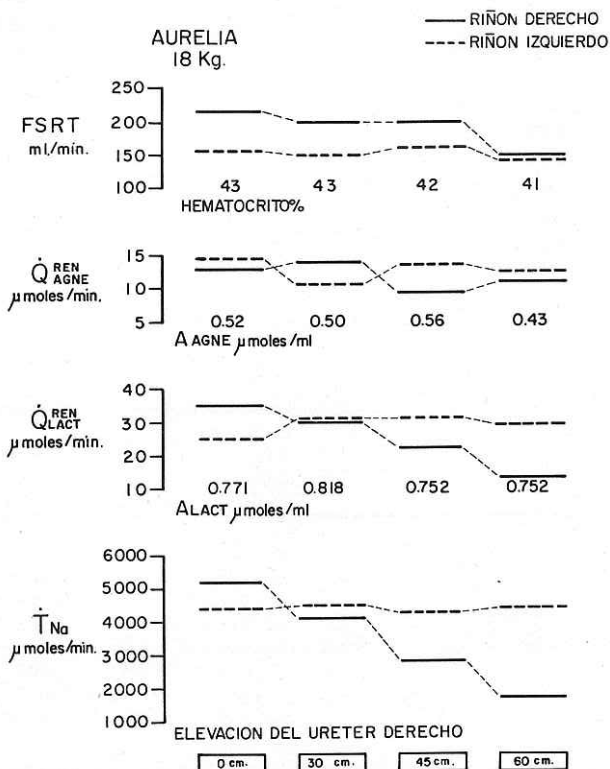


FIG. 8. Experimento representativo del grupo en el que se hicieron mediciones simultáneas en ambos riñones de reabsorción de sodio y de consumo renal de lactato y de ácidos grasos libres, a medida que se reducía gradualmente la reabsorción de sodio en el riñón derecho, en tanto que se mantenía constante en el riñón izquierdo.

comitantemente el consumo renal de ácido láctico en el lado derecho fue disminuyendo en proporción al cambio en la reabsorción de sodio. El consumo de lactato en el riñón izquierdo y el de ácidos grasos en ambos órganos, no sufrió cambios significativos.

Los resultados obtenidos nuevamente son compatibles con la hipótesis de que exista relación específica entre ciertos sustratos y pozas metabólicas acopladas con funciones renales determinadas. Aparentemente el ácido láctico se relaciona con el transporte de sodio, en tanto que el de ácidos grasos parece ser independiente de esa función. Esta observación difiere de la realizada por Barac-Nieto y Cohen,⁶ quienes encontraron correlación significativa entre reabsorción de sodio y consumo de ácidos grasos libres por el riñón en 5 perros en los que la reabsorción de sodio varió espontáneamente de uno a otro animal. El hallazgo de estos autores no contradice el nuestro, ya que ellos no modificaron la reabsorción de sodio deliberadamente en cada animal. Por lo tanto, es perfectamente factible que los cambios en reabsorción de sodio y en el consumo renal de ácidos grasos hayan coincidido con cambios igualmente proporcionales en algún otro parámetro.

Relación entre el consumo y la reabsorción tubular de ácido láctico. En estudios previos pudimos demostrar que el lactato filtrado se reabsorbe activamente casi por completo en condiciones normales.² Por lo tanto, la cantidad de lactato reabsorbido es directamente proporcional a la carga filtrada. Al alterarse la filtración glomerular para mo-

dificar la reabsorción de sodio, también se cambia la reabsorción de lactato. Por esta razón en los experimentos relatados antes, el consumo de lactato correlaciona tanto con la reabsorción de sodio como con la del propio lactato. Si el lactato que se utiliza metabólicamente es el mismo que se reabsorbe a través del epitelio tubular, la correlación entre el consumo de lactato y la reabsorción de sodio podría ser puramente circunstancial. Sin embargo, existe la posibilidad de que el lactato que se reabsorbe y el que se metaboliza entren a la célula por mecanismos e incluso por lados de la célula tubular distintos, como lo ha demostrado Cohen para el alfa-cetoglutarato.⁷

Para examinar esta cuestión hicimos una serie de experimentos midiendo simultáneamente la reabsorción y el consumo de lactato bajo condiciones que modifican uno u otro para determinar si puede demostrarse discrepancia entre ambos fenómenos que indique que se trata de mecanismos diferentes. Los estudios realizados incluyen el uso de probenecid, la producción de alcalosis respiratoria o metabólica y la infusión de glicina.

Los experimentos mostrados en la figura 9 son demostrativos de que el lactato que se consume no entra a la célula por el mismo mecanismo que el lactato que se reabsorbe y que, por lo menos en parte, entra a la célula por el borde contraluminal del epitelio. La glicina inyectada, disminuye el consumo de lactato en tanto que aumenta o no modifica su reabsorción. Además en estos y en otros varios experimentos el consumo excede a la reabsorción in-

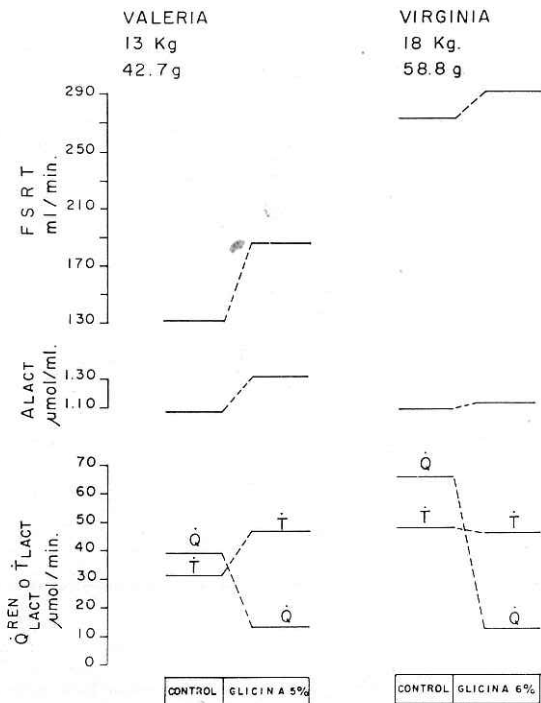


FIG. 9. Experimentos representativos del grupo en el que se hicieron mediciones simultáneas de reabsorción tubular y de consumo de lactato en animales sometidos a diversas circunstancias experimentales; en este caso a la inyección de glicina. Cada valor representa el promedio de tres periodos experimentales.

dicando que, al menos en parte, el lactato consumido penetra a la célula por su borde peritubular.

Estos hallazgos hacen poco probable que la relación entre consumo de lactato y reabsorción de sodio sea puramente circunstancial y relacionada con la magnitud de la reabsorción del lactato. A mayor abundamiento, el con-

sumo de lactato también disminuye en proporción a la reabsorción de sodio cuando ésta es disminuida mediante el uso de diuréticos potentes, los cuales no alteran la carga filtrada y reabsorbida de lactato.

Existen varias posibilidades para explicar la aparente relación específica entre la reabsorción de sodio y el con-

sumo renal de ácido láctico.⁴ Una de ellas es que el lactato esté simplemente más disponible que los ácidos grasos a la célula renal por razones de su mayor concentración sanguínea, o quizá por mayor permeabilidad a él de las barreras celulares. Otra explicación posible es que el ácido láctico sea canalizado específicamente o compartimentalizado dentro de las células tubulares de tal modo que alimente a una poza energética que, a su vez, esté acoplada específicamente al mecanismo de transporte activo de sodio. Esta hipótesis explicaría la observación de Cohen de que no hay correlación entre la reabsorción de sodio y el consumo renal de ácido alfa-cetoglutarico en condiciones en las que el consumo de éste era muy grande y por lo tanto estaba ampliamente disponible para las células renales.⁸ Una tercera posibilidad es que algunos de los elementos de la reacción de la deshidrogenasa láctica, al través de la cual la célula metaboliza el lactato, tengan alguna relación directa con el mecanismo de transporte de sodio. En tal caso, la transformación de lactato en piruvato y de NAD en NADH₂ podrían ser los procesos verdaderamente significativos, en lugar de la oxidación del lactato a través de la formación de acetilcoenzima-A y entrada al ciclo de Krebs.

Al considerar los resultados obtenidos, es preciso tener en cuenta que los estudios metabólicos basados en el consumo neto de sustratos no indican cuál es el destino metabólico de los nutrientes. Además, el consumo neto de un sustrato es el resultado de la suma algebraica de verdadera utilización y

de producción, procesos que ocurren simultáneamente por lo menos en el caso del ácido láctico en el riñón. Por lo tanto, los estudios realizados deben ser interpretados como compatibles con la hipótesis planteada, pero necesitan ser continuados y corroborados con el uso de sustratos marcados con isótopos que permitan seguir las vías metabólicas.

REFERENCIAS

1. Díes, F.; Téllez, R. y Navarrete, R.: *Estudio estadístico de diversos parámetros de la función renal en perros*. Biol. Estud. Med. Biol. Méx. 26: 35, 1969.
2. Díes, F.; Ramos, G.; Avelar, E. y Lennhoff, M.: *Renal excretion of lactic acid in the dog*. Am. J. Physiol. 216: 106, 1969.
3. Díes, F.; Herrera, J.; Matos, M.; Avelar, E. y Ramos, G.: *Substrate uptake by the dog kidney in vivo*. Am. J. Physiol. 218: 405, 1970.
4. Díes, F.; Ramos, G.; Avelar, E. y Matos, M.: *Relationship between renal substrate uptake and tubular sodium reabsorption*. Am. J. Physiol. 218: 411, 1970.
5. Levy, M. N.: *Uptake of lactate and pyruvate by the intact kidney of the dog*. Am. J. Physiol. 202: 302, 1962.
6. Barac-Nieto, M. y Cohen, J. J.: *Non-esterified fatty acid uptake by dog kidney: effect of probenecid and chlorothiazide*. Am. J. Physiol. 215: 98, 1968.
7. Cohen, J. J. y Wittmann, E.: *Renal utilization and excretion of α -ketoglutarate in dog: effect of alkalosis*. Am. J. Physiol. 204: 795, 1963.
8. Cohen, J. J.: *The utilization rate of a substrate (α -ketoglutarate) by the dog kidney in relationship to net sodium reabsorptive rate*. III. Intern. Congr. Nephrol. Washington, 1966, p. 173.

El doctor Federico Díes recibió de la Universidad Nacional Autónoma de México el grado de médico cirujano, el 9 de junio de 1959, y el de doctor en Fisiología (Ph. D.) de la Universidad de Rochester, el 22 de julio de 1965. Es investigador titular y sub-jefe del Departamento de Fisiología Clínica del Instituto Nacional de la Nutrición. Su interés académico primario se centra en la Fisiología renal. La Academia Nacional de Medicina lo recibió en su sección de Nefrología, el 8 de junio de 1970.