

Modificaciones electrocardiográficas y de metabolismo cardíaco en rata, por tratamiento con cortisol: Influencia de la orquiectomía

R. M. Ortega * y J. L. Rey de Viñas

Departamento de Fisiología Animal
Facultad de Farmacia
Universidad Complutense
Madrid-3

(Recibido el 26 de mayo de 1981)

R. M. ORTEGA and J. L. REY DE VIÑAS. *Action of Cortisol on Electrocardiogram and Heart Metabolism in Rats: Influence of Orchidectomy*. Rev. esp. Fisiol., 38, 195-200. 1982.

The action of cortisol on electrocardiogram and cardiac parameters such as cardiac weight in absolute value and relative to the corporal weight, in dry substance, and the nitrogen content of the organ, have been studied in normal (NC) and orchidectomized rats (C).

Since cortisol causes an intake reduction, pair-feeding runs were conducted in order to achieve hormone action results unbiased by the effects derived from the intake restrictions.

Cortisol has not change either the cardiac weight or its nitrogen content versus controls, although their parameters were found to diminish on account of the intake restriction linked to the treatment. Cortisol treatment determined also a cardiac weight increase relative to body weight by reducing the body weight of these animals.

The cardiac frequency was increased by glucocorticoid action, but the increase was produced at the expense of shortening the PR intervals which pointed to a better auriculoventricular conduction.

The R wave and the T wave voltages increased and decreased respectively from the cortisol action, being both clear signs of ventricular hypertrophy.

Orchidectomy did not determine significant modifications either in cardiac function or metabolism.

Muchos estudios han puesto de manifiesto la relación existente entre cortisol en plasma y la producción y evolución de enfermedades cardíacas (2, 25).

* Realizado con una Beca de Formación de Personal Investigador.

Por otra parte, se ha planteado el interrogante de si las tensiones de la vida cotidiana pueden contribuir a la producción de hipertensión y arteriosclerosis a través del aumento de cortisol en plasma, que se produce por las mismas (24).

Estos hechos llevan a profundizar en el

conocimiento de las modificaciones electrocardiográficas y metabólicas que determina el cortisol. El estudio se realiza tanto en machos normales como orquiectomizados, por haberse encontrado una mayor acción catabólica del cortisol a nivel de tejidos periféricos, en estos últimos, siendo interesante profundizar en estas interacciones hormonales a nivel cardíaco (26).

Por ser una de las acciones del cortisol, una disminución en la ingesta del animal (8), que por si sola también aumenta la cantidad de cortisol endógeno (13), se pretende en este trabajo independizar los efectos del tratamiento con cortisol de los derivados de las restricciones de ingesta que éste provoca.

Material y métodos

Se han utilizado 42 ratas macho de raza Wistar, seleccionadas el día 20 de su nacimiento, la mitad de las cuales fueron orquiectomizadas y todas fueron puestas en células individuales de metabolismo y mantenidas en ellas durante 5 días de adaptación y 30 de experiencia.

Puesto que el tratamiento con cortisol determina disminución de ingesta (8), dos lotes de animales (castrados y no castrados) han sido alimentados *pair-fed* respecto a los tratados, para intentar independizar las modificaciones que el tratamiento provoca de las derivadas de la disminución de ingesta, siendo la dieta suministrada normal con un 10 % de proteínas (caseína + D,L-metionina) y con 4 % de grasa.

Los animales fueron distribuidos en 3 grupos: ratas testigo, alimentadas *pair-fed* respecto a las tratadas, y tratadas con cortisol, dividiéndose cada grupo en dos lotes, uno de ratas castradas y otro de ratas no castradas.

Los animales tratados (castrados y no castrados) han sido inyectados diariamente por vía subcutánea con una solución al

0,4 % de acetato de hidrocortisona en ClNa al 0,9 % (0,8 mg/100 g de peso). El resto de los animales fue inyectado también diariamente y por vía subcutánea con una solución de ClNa al 0,9 % al objeto de eliminar la influencia del *stress*.

El día 30 del experimento los animales fueron anestesiados con pentobarbital sódico (45 mg/kg). Con esta anestesia no se producen variaciones electrocardiográficas estadísticamente significativas (15). El registro electrocardiográfico se realizó a los 20 minutos de la inyección, utilizándose electrodos de aguja implantados subcutáneamente y colocando al animal sobre una tablilla aislante, en posición de decúbito dorsal; esta posición permite obtener registros más estables, siendo además la más fisiológica por ser la adoptada por la rata normalmente (23).

Los electrocardiogramas se registraron mediante un Dinógrafo Beckman tipo R de 8 canales, utilizando un acoplador tipo 9806A, con capacidad de registro desde 1 μ V a 250 V, así como las altas frecuencias cardíacas específicas de animales pequeños.

Tanto el preamplificador como el amplificador fueron calibrados de tal modo que la respuesta de la aguja inscriptora fuera de 0,2 mV/cm y la velocidad del papel de 100 mm/s; 1 mm de papel equivale a 0,01 s. El papel de registro era Beckman n.º 344-206392 y se usó la derivación II para el estudio de las posibles variaciones de los parámetros ECG, por ser la más representativa del electrocardiograma de rata.

Una vez realizados los registros ECG se procedió al sacrificio de los animales, desangrándoles por canulación de la carótida; el corazón fue extraído y se determinó peso, humedad y contenido en nitrógeno (18).

Los resultados se compararon estadísticamente mediante la prueba de la «t» de Student (6), habiéndose establecido como significativas las diferencias entre medias con valores de P inferiores a 0,05.

Tabla I. Valores medios $\pm$ error standard del peso corporal (g), cardíaco (g), del peso del corazón relativo al peso corporal (g/100 g), en sustancia seca (g) y del contenido en nitrógeno del órgano (mg/corazón) al final del periodo experimental de ratas testigo (T), alimentadas pair-fed respecto a las tratadas (P-F) y tratadas con cortisol (TR), tanto normales (NC) como orquiectomizadas (C).

N.S. = diferencia no significativa ($P > 0,05$). * = diferencia significativa entre ratas castradas y no castradas.

		P					
		T	P-F	TR	T-P-F	TR-T	P-F-TR
Peso corporal	NC	175,63 ± 5,40	149,07 ± 3,21	127,95 ± 7,16	<0,0010	<0,0001	<0,0500
	C	166,38 ± 5,64	145,08 ± 3,04	123,70 ± 4,05	<0,0050	<0,0001	<0,0010
Peso cardíaco	NC	0,78 ± 0,03	0,62 ± 0,01	0,71 ± 0,03	<0,0005	N.S.	<0,0500
	C	0,75 ± 0,02	0,64 ± 0,01	0,70 ± 0,02	<0,0050	N.S.	<0,0500
Peso cardíaco/ corporal	NC	0,41 ± 0,02	0,41 ± 0,01 *	0,56 ± 0,02	N.S.	<0,0001	<0,0001
	C	0,42 ± 0,02	0,44 ± 0,01 *	0,56 ± 0,01	N.S.	<0,0001	<0,0001
Peso cardíaco en s.s.	NC	0,17 ± 0,01	0,13 ± 0,01	0,16 ± 0,01	<0,0001	<0,0500	<0,0050
	C	0,16 ± 0,01	0,13 ± 0,01	0,15 ± 0,01	<0,0005	N.S.	<0,0100
Nitrógeno cardíaco	NC	25,51 ± 0,95	18,91 ± 0,78	24,07 ± 1,14	<0,0001	N.S.	<0,0050
	C	24,63 ± 0,96	20,33 ± 0,65	22,59 ± 0,71	<0,0050	N.S.	<0,0500

Tabla II. Valores medios $\pm$ error standard de la frecuencia cardíaca (latidos/minuto), de los voltajes de las ondas R y T (mV) y del espacio PR (seg.) de los electrocardiogramas realizados al final de la experiencia con ratas testigo (T), alimentadas pair-fed respecto a las tratadas (P-F), y tratadas con cortisol (TR), tanto normales (NC) como orquiectomizadas (C).

N.S. = diferencia no significativa ($P > 0,05$). Las diferencias entre ratas castradas y no castradas no fueron significativas. Los resultados de onda P, y espacios QRS y QT no mostraron cambios significativos.

					P		
		T	P-F	TR	T-P-F	TR-T	P-F-TR
Frecuencia	NC	391,29 ± 18,64	403,92 ± 12,21	442,69 ± 7,19	N.S.	<0,050	<0,050
	C	388,34 ± 20,32	394,29 ± 8,36	452,90 ± 10,82	N.S.	<0,050	<0,005
Onda R	NC	0,16 ± 0,009	0,20 ± 0,006	0,24 ± 0,017	<0,010	<0,005	<0,050
	C	0,16 ± 0,012	0,19 ± 0,005	0,22 ± 0,013	<0,050	<0,005	<0,050
Onda T	NC	0,09 ± 0,005	0,08 ± 0,008	0,08 ± 0,002	N.S.	<0,050	N.S.
	C	0,09 ± 0,004	0,08 ± 0,010	0,07 ± 0,007	N.S.	<0,050	N.S.
Espacio PR	NC	0,06 ± 0,002	0,05 ± 0,002	0,05 ± 0,002	N.S.	<0,010	<0,050
	C	0,06 ± 0,002	0,06 ± 0,003	0,04 ± 0,002	N.S.	<0,001	<0,005

Resultados

El peso del corazón, con agua y en sustancia seca, así como su contenido en nitrógeno (tabla I) disminuyen como con-

secuencia de las limitaciones de ingesta que determina el tratamiento, y no se modifican por la acción del cortisol al comparar con ratas testigo.

El peso cardíaco relativo al peso cor-

poral aumenta mucho por el tratamiento, como consecuencia de la disminución del peso del cuerpo en estos animales (tabla I).

La frecuencia cardíaca aumenta y el espacio PR disminuye (tabla II) por la acción de los glucocorticoides, no modificándose por las restricciones de ingesta que sufren las ratas tratadas.

El voltaje de la onda T disminuye un poco por las limitaciones de ingesta y de manera más acusada por la acción del cortisol, siendo la diferencia significativa entre ratas tratadas y testigo (tabla II).

El voltaje de la onda P y los espacios QRS y QT no presentan diferencias significativas en ninguno de los grupos experimentales estudiados.

La modificación electrocardiográfica más acusada se da en lo que se refiere a la despolarización ventricular, aumentando el voltaje de la onda R por las limitaciones de ingesta que determina el tratamiento, pero mucho más por la acción del cortisol (tabla II).

En lo que se refiere a la influencia de la orquiectomía, no se encuentran diferencias significativas entre ratas castradas y no castradas de todos los lotes estudiados, excepto en lo que se refiere al peso cardíaco relativo al peso corporal de ratas alimentadas *pair-fed* respecto a las tratadas (tabla I).

Discusión

Mientras que dosis únicas, aunque sean altas, de cortisol no modifican el peso cardíaco (21), con la dosis de 1,5 mg/100 g de peso/día durante una semana, se produce hipertrofia cardíaca, por aumento del volumen del citoplasma, no observándose cambios estructurales que indiquen daño cardíaco (14).

En nuestro caso, mientras que las limitaciones de ingesta ligadas al tratamiento determinan disminución del nitrógeno y del peso cardíaco (tanto con su conteni-

do en humedad como en sustancia seca) (tabla I) (10, 16, 19, 20), el tratamiento con cortisol mantiene estos valores en cifras normales (20).

Podemos considerar que se produce una ligera hipertrofia cardíaca por el tratamiento con cortisol, si tenemos en cuenta la elevación del peso cardíaco relativo al peso corporal en ratas tratadas (tabla I); ya que aunque el peso del corazón no se modifique, el del cuerpo disminuye notablemente al comparar con ratas testigo, de modo que el peso cardíaco es proporcionalmente mayor en ratas tratadas con glucocorticoides.

Las diferencias entre ratas castradas y no castradas de todos los grupos experimentales no llegan a ser significativas, excepto en lo que se refiere al peso cardíaco relativo al peso corporal de ratas alimentadas *pair-fed* respecto a las tratadas; en este caso las ratas castradas tienen un peso cardíaco relativo, superior al de las no castradas, por sumarse en estos animales el descenso del peso corporal por las limitaciones de ingesta (19) y como consecuencia de la castración (1).

La frecuencia cardíaca (tabla II) se eleva significativamente como consecuencia del tratamiento con cortisol, tanto al comparar con ratas alimentadas *pair-fed* respecto a las tratadas, como con ratas testigo, este hecho es probablemente debido al aumento en la retención de sodio que determina el cortisol (9), que disminuye el potencial de reposo y por tanto aumenta la despolarización.

Mientras que en ratas adrenalectomizadas disminuyen los nucleótidos de adenina en el corazón (12), por tratamiento con glucocorticoides se produce en el músculo cardíaco un aumento en la actividad de la CPK (creatina fosfoquinasa) (22) que tiene como consecuencia un aumento en la síntesis de ATP necesario para soportar el mayor trabajo cardíaco. Por otra parte, el voltaje de la onda R aumenta significativamente por la acción del cortisol (tabla II), manifestación del

mayor trabajo desempeñado por el corazón y de la mayor necesidad de ATP.

Las hormonas de las cápsulas adrenales junto con las del tiroides juegan un importante papel en la adaptación del corazón al aumento de la carga circulatoria, interviniendo por tanto en el desarrollo de hipertrofia cardíaca (7), hipertrofia que también se pone de manifiesto por el aumento del voltaje de la onda R (4, 5).

El voltaje de la onda T disminuye por las limitaciones de ingesta que determina el cortisol (tabla II), pero mucho más por la acción de la hormona, sobre todo en ratas castradas, siendo la diferencia significativa al comparar las ratas tratadas y testigo. Este hecho puede deberse a la hipopotasemia que los glucocorticoides determinan (3, 11), junto con el aumento de masa cardíaca que ocasiona una disminución del voltaje de la onda T, que puede llegar a invertirse en casos de hipertrofia acusada.

Entre los voltajes de las ondas electrocardiográficas, el que muestra una modificación más acusada es el de la onda R, que aumenta por las limitaciones de ingesta ligadas al tratamiento, y mucho más por la acción del cortisol (tabla II), siendo las diferencias significativas entre todos los grupos estudiados; este aumento en la despolarización de la masa ventricular es un factor indicativo de hipertrofia ventricular (3, 5) que está relacionado con el aumento del gradiente iónico en fibras miocárdicas y con el aumento de síntesis de ATP y del trabajo cardíaco, como vimos anteriormente.

En lo que se refiere a los espacios electrocardiográficos estudiados (tabla II), el QRS y el QT no se modifican significativamente, produciendo una disminución del espacio PR en ratas tratadas (más acusado en el caso de las castradas) que es significativo al comparar con animales testigo y con los alimentados *pair-fed* respecto a los tratados. Esta disminución del espacio PR es indicativo de una mejor conducción auriculoventricular, que

facilita el aumento de la frecuencia cardíaca.

Resumen

Se estudia en ratas normales (NC) y orquiectomizadas (C), la acción del cortisol sobre el electrocardiograma y algunos parámetros cardíacos: peso del corazón (con agua y en sustancia seca), peso cardíaco relativo al peso corporal, y contenido en nitrógeno. Como el cortisol determina disminución de ingesta, se realizan estudios de alimentación pareada para independizar la acción de la hormona de los efectos derivados de la restricción de ingesta.

El cortisol no modifica el peso cardíaco (con agua y en sustancia seca), ni su contenido en nitrógeno; sin embargo, estos parámetros disminuyen como consecuencia de las restricciones de ingesta ligadas al tratamiento. También aumenta el peso cardíaco en relación al peso corporal, por estar disminuido el peso del cuerpo en estos animales.

La frecuencia cardíaca se eleva por el tratamiento, aumento que se produce a expensas del acortamiento del espacio PR, hecho indicativo de una mejor conducción aurículo-ventricular. Por la acción del cortisol, el voltaje de la onda R aumenta, hecho que junto con el descenso en el voltaje de la onda T, son signos indicativos de hipertrofia ventricular.

La orquiectomía no incide de manera acusada en el metabolismo y funcionamiento cardíaco.

Bibliografía

1. BELL, D. D. y ZUCKER, I.: *Physiol. Behav.*, 7, 27-31, 1971.
2. BERNAUER, W.: *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 244, 86-99, 1980.
3. DAVIDSOHN, I. y HENRY, J. B.: En «Diagnóstico clínico por el laboratorio». Salvat, Madrid, 1978, p. 692.
4. DUBIN, D.: En «Electrocardiografía práctica, lesión, trazado e interpretación». Interamericana, S. A., México, 1972, p. 247.
5. ESTELLA, J. E.: En «Manual de Electrocardiografía, Fonocardiografía y Mecanocardiografía» (3.ª ed.). Graficesa, Madrid, 1970, pp. 35-41.
6. FISHER, R. A.: En «Statistical Methods for Research Workers» (14 ed.). Oliver y Boyd, Edimburgo, 1970, pp. 140-142.

7. FIZELOVA, A., FIZEL, A., KRIZKO, J. y MAASOVA, D.: *Bratisl. Lek. Listy.*, **73**, 306-314, 1980.
8. GARCÍA, R., MATAIX, F. J. y VARELA, G.: *Rev. esp. Fisiol.*, **32**, 175-180, 1976.
9. GREEN, J. H.: En «Manual de Fisiología Humana». Marín, S. A., Barcelona, 1969, pp. 304-305.
10. HANSEN-SMITH, F. M.: *Nutr. Rep. Inter.*, **16**, 21-27, 1977.
11. HEINECKER, R.: En «El Electrocardiograma». Labor, S. A., Barcelona, 1964, p. 91.
12. KHALYAVKO, P. M. y SUTKOVoi, D. A.: *Probl. Endokrinol.*, **25**, 45-48, 1979.
13. LUNN, P. G., WHITEHEAD, R. G., BAKER, B. A. y AUSTIN, S.: *Br. J. Nutr.*, **36**, 537-550, 1976.
14. MALL, G., REINHARD, H., STOPP, D. y ROSSNER, J. A.: *Virchows. Arch. A: Pathol. Anat. Histol.*, **385**, 169-180, 1980.
15. MILLAN, C.: Tesis Doctoral. Facultad de Biológicas, Universidad Complutense de Madrid, 1978.
16. NUTTER, D. O., MURRAY, T. G., HEYMSFIELD, S. B. y FULLER, E. O.: *Circulation Res.*, **45**, 144-152, 1979.
17. PALMER, B. G.: *J. Endocrinol.*, **37**, 351-352, 1967.
18. PARNAS, J. y WAGNER, R.: *Biochem. Ztschr.*, **125**, 253-256, 1921.
19. PISSAIA, O. M. A. R. y JOAO, S. M. O.: *J. Nutr.*, **110**, 2035-2044, 1980.
20. RANNELS, D. E., PEGG, A. E., RANNELS, S. R. y JEFFERSON, L. S.: *Fed. Proc.*, **36**, 1647, 1977.
21. RUIZ, E.: Tesis Doctoral, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, 1970.
22. SRIVASTAVA, S. K. y KANUNGO, M. S.: *Biochem. Med.*, **23**, 64-69, 1980.
23. VALORA, N. y MEI, W.: *Bol. Soc. ital. Biol. Sper.*, **39**, 1527-1529, 1963.
24. VANDER, A. J., SERMAN, J. H. y LUCIANO, D. S.: En «Fisiología Humana». McGraw-Hill Latinoamericana, S. A., Bogotá, 1978, pp. 390-391.
25. VILKOVYSKII, F. A., MALAEV, M. G. y STEPURA, O. B.: *Kardiologiya*, **20**, 26-29, 1980.
26. WEXLER, B. C.: *Atherosclerosis*, **18**, 11-42, 1973.