

31. TORBET, J. E., WRIGHT, E. T. y NEWCOMER, V.—Amer. Jour. Pathol., 28, 901, 1952.
 32. SADLER MOSS y MCQUOWN, A. L.—Atlas of Medical Mycology. Williams and Wilkins, C.º Baltimore, 1953.
 33. SWEIGERT CH. F., TURNER, J. V. y GUILLESPY, J. B.—Jour. Amer. Med. Sci., 212, 652, 1946.
 34. GOLDSTEIN, D. M. y McDONALD, J. B.—Jour. Amer. Med. Ass., 124, 557, 1944.
 35. WINER, L. H.—Arch. Dermat. Syphil., 61, 1010, 1950.
 36. WINN, W. A.—Arch. Int. Med., 87, 541, 1951.
 37. SMITH, D. T.—Ann. Int. Med., 28, 623, 1948.
 38. CLARK, D. y GILMORE, J. H.—Ann. Int. Med., 24, 40, 1946.
 39. STEIN, H. F.—Amer. Rev. Tuberc., 67, 477, 1953.
 40. COHEN, R., BOSS, J. y WEBB, P. A.—Arch. Pediat., 69, 267, 1952.
 41. KAHN, M.—Amer. Rev. Tuberc., 61, 887, 1950.
 42. HYDE, B.—Arch. Int. Med., 83, 565, 1949.
 43. FARBUS, W. D. y BESTEBREURTE, A. M.—Cit. 42.
 44. SMITH, CH. E.—Handbook of Communicable Diseases. 2.ª edición. Franklin H., 1947.
 45. HERTER, W., NEWTON, J. B. y HORSMAN, R. K.—Amer. Rev. Tuberc., 63, 476, 1951.
 46. SIMONS, R. D.—Medical Mycology. Elsevier Publish C.º, 1954.
 47. ARCHER, V. W.—A Handbook of Roentgen Diagnosis. The Year Book Publish. Chicago, 1947.
 48. PILLMORE, G. U.—Clinical Radiology. Tomo II. Davis C.º Filadelfia, 1947.
 49. FRASER, CH. G., MONROE, S. E. y O'HARE, J. E.—Ann. Surg., 133, 116, 1954.
50. DYKES, J., SEGESMAN, J. K. y BIRNSNER, J. W.—Amer. Jour. Dis. Child., 85, 34, 1953.
 51. MALONEY, P. J.—Arch. Int. Med., 90, 896, 1952.
 52. REINFOLD, I. M.—Amer. Jour. Clin. Pathol., 20, 1044, 1950.
 53. CHAPNICK, H. A.—Michigan State Med. Jour., 51, 739, 1952.
 54. ROSEN, E. y BELBER, J. P.—Ann. Int. Med., 34, 796, 1951.
 55. NEWCOMER, V. D., WRIGHT, E. T. y TOMBLYN, E. E.—Jour. Infect. Dis., 90, 258, 1952.
 56. WILLST, F. M. y WEISS, A.—Ann. Int. Med., 23, 349, 1945.
 57. BERKE, R., SCHONER, A. y BASS, H. E.—Dis. of the Chest, 17, 84, 1950.
 58. GEORG, L. K., AJELLO, L. y GORDON, M. A.—Science, 114, 387, 1951.
 59. VOGEL, R. A. y CONANT, N. F.—Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 79, 544, 1952.
 60. SIMONS, R. D. G.—Handbook of Tropical Dermatology and medical Mycology.
 61. SMITH CH. E., WHITING, E. G., BARKER, E. E., ROSENBERGER, H. G., BEARD, R. R. y SAITO, M. T.—Amer. Rev. Tuberc., 57, 330, 1948.
 62. COHEN, R. y WEBB, P. A.—Arch. Pediat., 69, 414, 1952.
 63. LACK, A.—Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 72, 656, 1949.
 64. LENENHOLZ, E. J. y CHENEY, G.—Arch. Int. Med., 74, 311, 1944.
 65. COTTON, B. H. y BIRNSNER, J. W.—Jour. Thorac. Surg., 20, 429, 1950.

ORIGINALS

CONSUMO DE OXÍGENO: ADRENALINA Y POTASIO

R. CEREJO SANTALÓ.

INTRODUCCIÓN.

Es un hecho establecido que la adrenalina aumenta el consumo de O_2 en el hombre y en los animales. En 1919 TOMPKINS y cols¹ demuestran que esta elevación metabólica es más acentuada en los individuos con "corazón irritable". Poco después, I. MICÓ² eleva esta observación a la categoría de prueba diagnóstica utilizable para evidenciar hipertiroidismos latentes. En el hipotiroidismo la reacción es discreta o nula. Por otra parte, MARAÑÓN y cols.³ demuestran que el metabolismo basal (M. B.) del addisoniano tiene tendencia a los valores bajos y no reacciona a la adrenalina.

Intentamos aclarar el mecanismo que condiciona estos distintos modos de reaccionar a la hormona.

SUTHERLAND y CORI⁴ han podido demostrar que la adrenalina (al igual que el glucagón) aumenta la actividad de la fosforilasa. Esta acción sólo tiene lugar en presencia de células intactas y no en soluciones del enzima⁵. Es decir, que la adrenalina no ejerce su acción directamente, sino a través de algún mecanismo celular regulador de la actividad enzimática. Poco se sabe acerca de tales mecanismos reguladores. Sin embargo, queremos llamar la atención

sobre el hecho de que, en la enorme cantidad de trabajos publicados últimamente sobre las actividades enzimáticas, es difícil encontrar uno sólo en que no aparezca el ión K^+ jugando un importante papel. Véanse los trabajos de DIXON⁶ sobre metabolismo cerebral, los de BOYER⁷, LARDY y ZIEGLER⁸ y KACHMAR y BOYER⁹ sobre los mecanismos de fosforilización del pirúvico, los de PRESSMAN y LARDY¹⁰ sobre la respiración mitocondrial, etc., etc. No se sabe cómo, pero es evidente que el ión K^+ debe jugar aquí un importante papel, sobre todo teniendo en cuenta que, si para la acción de la hormona es condición necesaria la presencia de elementos celulares, no lo es en cambio para la acción del ión K^+ . Bien pudiera ocurrir que el puente de unión entre la hormona y su acción sea justamente este ión.

Desde D'SILVA¹¹ y MARENZA y GERSCHMAN¹² se sabe que la inyección de adrenalina causa una rápida y acentuada elevación de la potasemia en los animales. Este hecho fué comprobado por BREWER¹³ en el hombre.

Por otra parte sabemos que, cuando en una célula hay un proceso de glucolisis o de proteolisis, el potasio abandona la célula. Lo mismo ocurre cuando por un nervio pasa una corriente de acción o cuando un músculo se contrae. Es decir, que siempre que en la célula tienen lugar reacciones que cursan con aumento de la entropía se libera K. Ambos fenómenos (liberación de energía y de K) son provocados por la adrenalina.

Si estas actividades celulares están en algún

modo ligadas a la salida de K, lo que importa es el desnivel entre la concentración interna de este ión (K_i) y su concentración externa (K_e). Cuanto mayor sea esta diferencia, mayor será la "caída" del K y mayor la actividad de la adrenalina. Por el contrario, anulando esta diferencia podremos bloquear la salida del K y la acción de la hormona. Hay muchos hechos en fisiología nerviosa y muscular que abonan este modo de pensar. El músculo ofrece especial interés. Se sabe que la adrenalina potencia la respuesta del músculo estriado al estímulo nervioso y que esta acción no se debe a la entrada en función de un mayor número de fibras, sino a una acción directa sobre el mecanismo de la contracción muscular¹⁴. Pues bien, esta acción de la hormona va a depender en último extremo del contenido en K del medio, como demostraron GADDUM¹⁵ y GOFFART y BROWN¹⁶.

GOFFART y BROWN utilizan un preparado de diafragma de rata, aislado con su nervio y sumergido en líquido de Tyrode. En estas condiciones, la estimulación indirecta del músculo causa una contracción que es claramente potenciada por la adrenalina. Los autores cambian ahora la concentración del CIK haciéndola subir a 0,4 por 1.000 y observan que el efecto de la adrenalina desaparece. Finalmente, ponen el preparado neuromuscular en Tyrode sin K y encuentran que el efecto potenciador de la adrenalina resulta incrementado hasta en un 65 por 100, pero esto sólo en las primeras contracciones, porque, si continúan estimulando el músculo, observan que dicho efecto desaparece e incluso se invierte. En opinión de los autores estos experimentos demuestran "que la eficacia de la adrenalina en el músculo es inversamente proporcional a la cantidad de K del medio"¹⁷. Creemos queda sin explicar el por qué la adrenalina, en un medio sin K, comienza potenciando intensamente la contracción para anularse rápidamente su acción e incluso invirtiéndose, sobre todo teniendo en cuenta que "la restauración del CIK al Tyrode suprime el efecto depresor de la adrenalina y le transforma, a veces, en una ligera potenciación"¹⁸. Como veremos, esto puede explicarse considerando el cociente K_i/K_e .

Como quiera que, prácticamente, toda acción celular va ligada a un gasto de oxígeno, hemos estudiado la influencia que sobre éste ejerce la adrenalina en función del cociente K_i/K_e .

TÉCNICA.

Se realizaron estas experiencias con 24 ratones blancos, adultos, de ambos sexos, cuyo peso oscilaba entre 18 y 24 gramos. Alimentación libre. Todas las pruebas efectuadas fueron precedidas de un periodo de ayuno de diez a doce horas.

Las determinaciones del consumo de O_2 fueron hechas con el metabolímetro de Parreño¹⁹.

Hicimos un total de 2.415 determinaciones, de las cuales 221 corresponden al estudio del metabolismo basal (M.B.). Cada determinación representa el tiempo en

minutos (y sus fracciones decimales) empleado en consumir 21,25 c. c. (25 c. c. corregidos a gas seco, 0° C. y 760 mmHg., por un coeficiente medio de 0,85) y están representadas en las gráficas por puntos (una vez calculado su equivalente en c. c./min.). Los círculos corresponden a determinaciones de 4,25 c. c., a las que tenemos que recurrir cuando el metabolismo es bajo, para lograr una mayor sensibilidad de las curvas.

RESULTADOS.

Metabolismo basal.—El análisis de las 221 determinaciones da el siguiente resultado:

Valor medio. $M = 11,6940$ minutos.
Desviación standard. $\sigma = 0,8130$ "
Indice de variabilidad de Pearson. $I = 0,069$ "

Se imponen aquí algunas consideraciones con respecto a este valor medio. Para el cálculo matemático, las desviaciones hacia arriba y hacia abajo de esta media tienen el mismo valor. Sin embargo, desde el punto de vista fisiológico, sabemos de muchos factores capaces de elevar el metabolismo basal; pero hasta hoy no sabemos de ninguno que lo haga descender (hablo de factores fisiológicos y supuesta una técnica correcta). En rigor, el M. B. debiera ser el valor más bajo obtenido (aprox. $M + 2\sigma$). Para huir del extremo rigor y dar así cabida a un posible factor que lo haga descender, así como a algún error técnico, fijamos el valor del M. B. de nuestros ratones en $M + 1\sigma = 12,507$ min., es decir, 1,70 c. c./min., y como es usual en clínica humana, le concedemos como límites de oscilación de 1,62 c. c./min. (- 5 por 100) a 1,87 c. c./min. (+ 10 por 100). Estos valores concuerdan con los obtenidos por otros investigadores; así, MAYER y sus cols.¹⁹ en sus ratones encuentran un promedio de 1,678 c. c./min.

Efectivamente, llevando al extremo toda clase de precauciones se obtienen series de valores que se reúnen apretadamente entre estos límites. El mayor cuidado ha de ponerse en que el animal esté tranquilo y quieto. Pretender lograrlo, introduciéndolo en una bolsa o malla que imposibilita sus movimientos, es un error si no se anulan al mismo tiempo la posibilidad de contracciones musculares isométricas y el miedo. Nosotros trabajamos dejando al animal libre y esperando que se tranquilice, lo que a partir de la segunda o tercera prueba se logra fácilmente. Queda ahora, como principal motivo de movimientos, el rascado, el cual puede evitarse librándole de parásitos.

Pruebas con adrenalina.—Hemos utilizado adrenalina al 1/1.000 Parke-Davis (*). En los casos en que se inyectaban cantidades inferiores a 50 γ , se hacía previamente una dilución en suero fisiológico al 1/500, cuidando de utilizar sólo diluciones recientes. Todas las inyecciones a que

(*) Es justo dejar aquí constancia de mi agradecimiento a la casa Parke-Davis, de Londres, por su amable envío de dos frascos de 10 c. c. de solución al milésimo de clorhidrato de adrenalina.

se haga referencia se entenderá fueron practicadas subcutáneamente.

La sensibilidad del ratón a la adrenalina varía de uno a otro. Las mejores excitaciones metabólicas las he obtenido entre 20 γ y 40 γ.

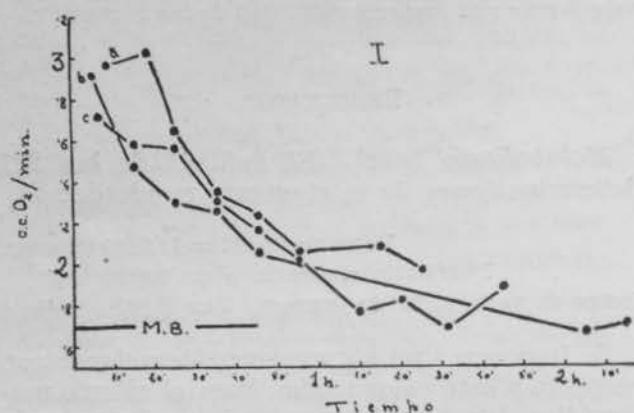


Fig. 1.—Curvas a y c, ratón núm. 20, y curva b, ratón núm. 23: inyección de 25 γ de adrenalina.

En la gráfica 1 pueden verse curvas de excitación logradas con 25 γ. En los primeros 10 minutos se suelen observar elevaciones del metabolismo que importan de un 55 a un 75 por 100 sobre el nivel basal. La curva desciende rápidamente de modo que a los 30 min. se sitúa en + 30 por 100 y entra en la normalidad a los 90 min. aproximadamente.

Aumentando progresivamente la dosis vemos que, en lugar de aumentar el efecto, disminuye, de tal modo que habitualmente las dosis de 50 a 60 γ no ejercen influencia alguna sobre el nivel metabólico.

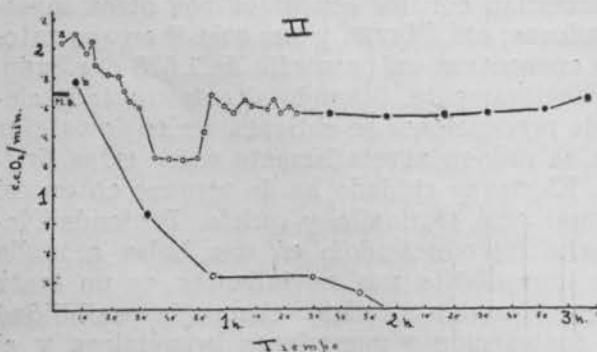


Fig. 2.—Curva a, ratón núm. 7: 75 γ de adrenalina. Curva b, ratón núm. 19: 100 γ de adrenalina.

A dosis más altas, la adrenalina deprime el consumo de O₂. En la gráfica 2, la curva a muestra una depresión fugaz, pero expresiva, de la acción de la hormona a la dosis de 75 γ. En la misma gráfica, la curva b corresponde a una profunda depresión causada por la adrenalina a la dosis de 100 γ, que provoca la muerte del ratón tras un breve período de fuertes convulsiones.

Las tres curvas de la gráfica 3 están producidas por 100 γ de adrenalina. Aquí se ve claramente la distinta sensibilidad de los ratones

frente a la hormona. La misma dosis que causó la muerte del ratón anterior es soportada sin dificultad por el ratón número 19 (curva a), que ofrece una curva comparable a la de 75 γ de la gráfica 2. Las curvas b y c corresponden a un mismo ratón (la c fué hecha a las 48 horas de obtenida la b) y muestra una profunda y duradera depresión del consumo de O₂; simultáneamente había breves períodos convulsivos. En algún momento (señalado en las curvas con flechas) se interrumpió la experiencia para sacar al ratón del frasco y exponerlo al calor de una estufa al objeto de reanimarle. Puede verse que es posible, en cierta medida, lograrlo en la segunda mitad de la curva, pero no en la primera, en la cual la adrenalina está en plena acción.

Pruebas con potasio.—He utilizado una solución de CIK al 10 por 100. La inyección de 20-30 mg. de esta sal (0,2-0,3 c. c. de la sol.) no

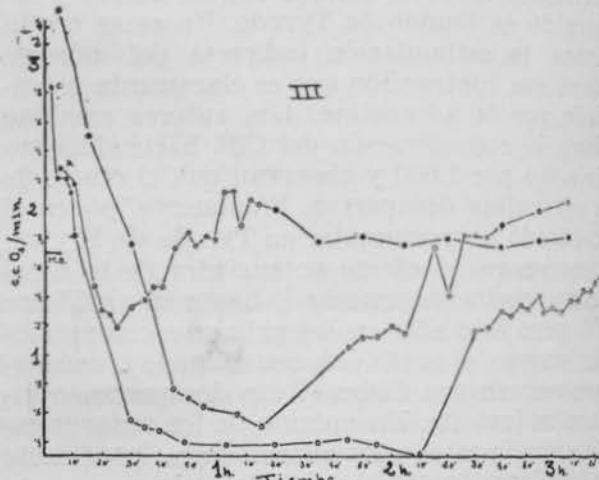


Fig. 3.—Curva a, ratón núm. 19: 100 γ de adrenalina. Curva b, ratón núm. 19: 100 γ de adrenalina, y curva c, el mismo ratón y la misma dosis de adrenalina dos días más tarde de obtenida la anterior.

tiene efecto apreciable sobre el consumo de O₂, salvo una pequeña elevación inicial que dura unos minutos y que puede provocarse también inyectando suero fisiológico o simplemente clavando la aguja sin introducir nada. Se trata de la excitación propia de la manipulación a la que se somete al animal, aumentada en nuestro caso por la molestia que ha de causarle en los tejidos la solución hipertónica empleada.

La inyección de 45 mg. suele ser ya mortal tras un período de fuertes convulsiones.

Entre ambas dosis debe haber una hábil para la experimentación; pero es muy difícil hallarla, ya que de lo observado en un ratón no se pueden sacar consecuencias aplicables a otro. Por ello renuncié a la dosis única y he preferido recurrir al "cebamiento" con una dosis previa no mortal. Por este procedimiento están logradas las curvas a y b de la gráfica 4.

Curva a (gráfica 4).—Se inyectó 30 mg. CIK; a los tres días, fué repetida la misma dosis; a los once días, la inyección de 40 mg. CIK pro-

vocó la depresión metabólica que describe esta curva. La recuperación total no tuvo lugar hasta las 24 horas. (Este animal se mostró excepcionalmente resistente a las inyecciones de CIK, ya que, en el curso de un mes, recibió la increíble cantidad de 410 mg. de esta sal. Finalmente, murió con gran edema de extremidades posteriores, pero sin convulsiones.)

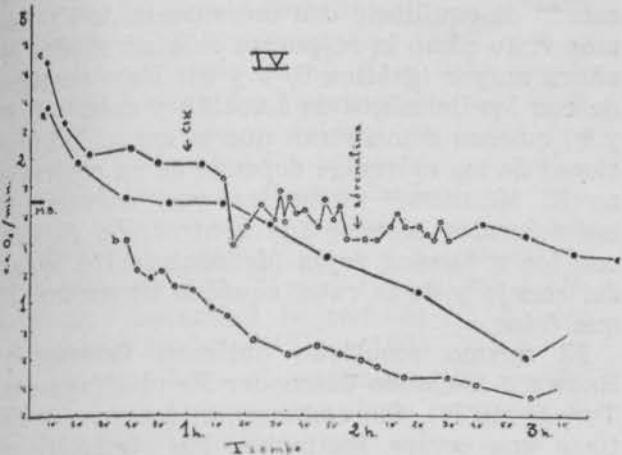


Fig. 4.—Curva a, ratón n.º 11: 40 mg. de CIK. Curva b, ratón n.º 12: 30 mg. de CIK. Curva c, ratón n.º 23: 20 mg. de CIK; a la hora, 10 mg. de CIK y, a las dos horas, 25 γ de adrenalina.

Curva b (gráfica 4).—Este ratón recibió una dosis de 20 mg. y, a los cuatro días, una nueva dosis de 30 mg. provoca la depresión metabólica que registra la gráfica y que persiste con oscilaciones por espacio de tres días.

Estas variaciones del metabolismo ofrecen un curioso paralelismo con las variaciones de la potasemia obtenidas por TRUSCOE y ZWEMER²⁰ trabajando con conejos a los que inyectan CIK intraperitonealmente. La dosis de 0,6 gr./kg. causa rápidamente la muerte del conejo con niveles de K en sangre de 70-80 mg. por 100. Sin embargo, las dosis de 0,55 gr./kg. "causaban solamente una ligera y transitoria elevación de K en plasma". La dosis de 0,575 gr./kg. "parece señalar la línea divisoria entre la muerte y la supervivencia". Ahora bien, si a las 24 horas de inyectar una dosis de 0,575 gr./kg. se repite esta misma dosis, entonces la potasemia se eleva rápidamente a 57,3 mg. por 100, desciende después a 50 mg. por 100 y así se mantiene durante 50 min. Si se administran tres dosis de 0,575 gr./kg. con intervalos de 72 horas, la tercera va seguida de una brusca elevación del K en sangre (hasta 68,2 mg. por 100 en 30 min.) y muerte del conejo. La muerte de los conejos de TRUSCOE y ZWEMER va precedida de un período de convulsiones.

Tras varios tanteos, he aquí la pauta que hemos adoptado:

Se inyecta una dosis de 20-30 mg. CIK y se observa la marcha de su consumo de O₂ y, de acuerdo con su estado, al cabo de 1-2 horas vuelve a inyectarse otra dosis de 10-20 mg. Procediendo con cuidado se pueden lograr curvas

con consumo de O₂ dirigido. Bien entendido que está en nuestras manos provocar el descenso del consumo hasta el nivel deseado, pero no su elevación; una vez bajado un peldaño, el que se vuelva a subir depende de la capacidad del organismo para eliminar el K sobrante de la sangre, lo que puede hacer por dos medios: expulsándolo del organismo (función renal) o introduciéndolo en las células (ésta es, seguramente, función específica de la hormona tiroidea). Conforme esto se vaya logrando, el consumo de O₂ irá subiendo de peldaño en peldaño hasta alcanzar la normalidad. En la gráfica 5 puede verse un ejemplo de esta prueba de consumo de O₂ dirigido. En el minuto 0, este ratón recibió 20 miligramos CIK y después, en momentos señalados con flechas, 7,5, 5 y 5 mg. El haber seguido la marcha de su consumo de O₂ durante 7 horas sin interrupción, con un total de 101 determinaciones metabolismétricas, nos ha permitido trazar un tipo de curva de tal expresividad que nos ahorra muchos comentarios. Entiendo que con este método de consumo de O₂ dirigido queda clara la posibilidad de trabajar con un animal en el nivel metabólico (subnormal) que deseemos. Para el trabajo presente interesa especialmente el nivel situado inmediatamente por debajo del basal (análogo al del addisoniano).

Pruebas con potasio y adrenalina.—La curva c, de la gráfica 4, está obtenida del siguiente modo: inyecté a un ratón 20 mg. CIK y, al cabo de una hora, nueva dosis de 10 mg. (Subrayo el hecho de que, así como tras la primera

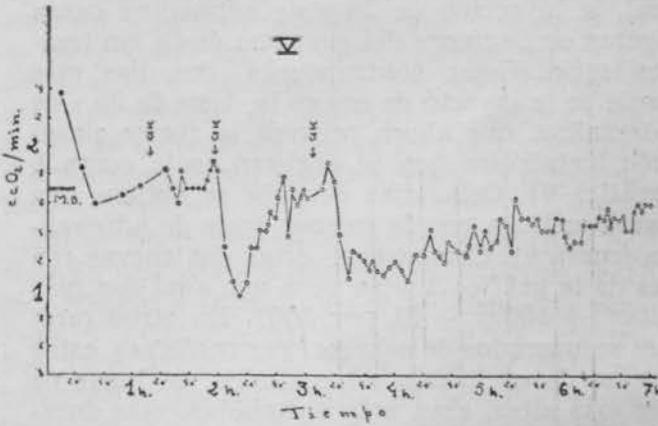


Fig. 5.—Ratón n.º 20: 20 mg. de CIK en el tiempo 0 y 7,5, 5 y 5 mg. de CIK en los momentos indicados por flechas.

inyección se observa la elevación metabólica, ya comentada, debida a la propia adrenalina, esta reacción falta en la segunda inyección.) El consumo de O₂ se sitúa a un nivel medio de un — 6 por 100. En este momento, la inyección de 25 γ de adrenalina no causa alteración alguna. Una hora después desciende a — 12 por 100 y así se mantiene para recuperarse horas más tarde. Esta es la parte incontrolable de estos ensayos y en la que perdemos muchos ratones. Lo que vaya a ocurrir horas más tarde

(muerte o supervivencia del ratón) no es posible preverlo, y depende, creemos, fundamentalmente del estado de su función renal y de la "historia" metabólica anterior del animal.

Otro ejemplo típico se muestra en la gráfica 6, curva a. Aquí se inyectaron las mismas

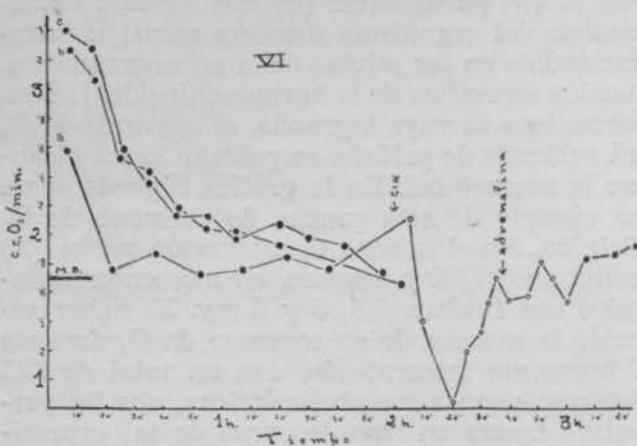


Fig. 6.—Ratón núm. 22: Curva a, 20 mg. de CIK en el tiempo 0; a las dos horas, 10 mg. de CIK y a las 2,37 horas, 25 γ de adrenalina. Dos días más tarde es obtenida la curva b con 25 γ de adrenalina y ocho días después la c con la misma dosis de hormona.

dosis (20 y 10 mg. CIK), pero con dos horas de intervalo. A la segunda inyección el ratón responde con una excitación mucho menor que la que ofrece en la primera inyección (aprox. la mitad, tanto en altura como en duración). Tras una breve, pero profunda depresión del consumo de O_2 (hasta un —50 por 100), que le ocasiona un corto período convulsivo, se recupera, y en el momento en que se acerca al valor normal, la inyección de 25 γ de adrenalina causa ligeras oscilaciones del consumo de O_2 sin trascendencia. Como contraprueba, dos días más tarde se le inyectó de nuevo la dosis de 25 γ de adrenalina, que ahora provoca la fuerte elevación metabólica que se registra en la curva b (gráfica 6). Ocho días después se obtiene una curva análoga con la misma dosis de adrenalina (curva c). Compárense estas dos curvas con las de la gráfica 1 y se verá que aquí son más altas (+100 y +91 por 100). En otros ratones recuperados de sobrecargas potásicas, estas curvas de excitación adrenalínica, en lugar de ser más altas, eran más sostenidas, más duraderas, con una meseta de excitación de unos 20 min.

Parece, pues, que en la fase de lucha que el organismo sostiene frente a la sobrecarga de K, la adrenalina carece de efecto sobre el nivel del consumo de O_2 . Una vez pasada ésta (si el animal logra vencer la sobrecarga), la respuesta a la adrenalina va a ser mayor, en intensidad o en duración, que en condiciones normales.

COMENTARIOS.

Intentaremos encontrar la explicación de nuestros resultados considerando el cociente Ki/Ke.

Para un Ke constante, la capacidad funcional de la célula, y por tanto su respuesta a la adrenalina, aumentará con el valor de Ki.

Cuando inyectamos a nuestros ratones dosis no mortales de CIK, el organismo logra mantener un Ke normal introduciendo rápidamente en las células el exceso de K circulante (y, en parte, eliminándolo por riñón). Una vez vencida la sobrecarga, el resultado será un nuevo estado de equilibrio con incremento de Ki. Hemos visto cómo la respuesta a la adrenalina es ahora mayor (gráfica 6, b y c). Esto concuerda con los hallazgos de LEULIER y cols.^{21, 22, 23} y²⁴, quienes demuestran que la capacidad funcional de los músculos depende de su contenido en K. MILLARD²⁵ encuentra que, comparando los músculos blancos (de contracción rápida) con los músculos rojos (de contracción lenta) del conejo y de la rata, aquéllos tienen más K que éstos.

El mismo resultado obtienen GOFFART y BROWN¹⁶ haciendo descender Ke (diafragma en Tyrode sin K). Sin embargo, el descenso de Ke tiene una severa limitación. En efecto, Ki se alimenta exclusivamente a expensas de Ke. Como quiera que Ki es varias veces superior a Ke, el paso de éste a aquél es en realidad un salto que requiere un gasto de energía que ha de suministrar el metabolismo celular. La energía libre necesaria para el transporte de 1 gr. mol. de K de una a otra concentración la podemos calcular según la fórmula

$$\Delta F = RT \ln \frac{K_1}{K_2}$$

Ke viene a ser como un trampolín desde el que el K salta a Ki (de ahí la extraordinaria constancia de Ke en todos los animales: Ke = 5 meq./l.). Por eso, si hacemos Ke = 0, el sistema inicialmente potentísimo (un 65 por 100 más potente en el trabajo de GOFFART y BROWN), rápidamente irá perdiendo eficacia conforme se agote Ki. La recuperará en cuanto pongamos a Ke a un nivel desde el cual el K pueda saltar a Ki.

Que lo que realmente importa es la diferencia entre Ki y Ke parece demostrarlo también la llamada "paradoja del K": un corazón de rana en Ringer sin K (situación en la que Ki disminuye), si se sumerge luego en un Ringer normal, se comporta como si hubiese sido expuesto a un exceso de K.

En el hipertiroidismo, que cursa con Ke normal, la mayor sensibilidad a la adrenalina ha de lograrse aumentando el valor de Ki. Hay datos que apoyan este modo de pensar. El hígado de ratas blancas normales contiene 1,7 por 100 de K. La administración de h. tiroidea eleva el K hepático a 3-5 por 100 y más, variando según el grado de tireotoxicosis (ABELIN²⁷). Aún más significativo, si cabe, es el estudio que hace BOEKELMAN²⁸ del contenido en K de

los hematíes en relación con el M. B. en enfermos tiroideos. BEOKELMAN halla una correlación estrechísima entre ambos valores, de modo que, conforme aumenta Ki, aumenta el M. B. y llega a la conclusión de que el mecanismo de acción de la h. tiroidea se realiza a través del K intracelular. Es decir, que la acción fisiológica de la tiroxina consiste en aumentar el valor de Ki, con lo que el organismo se hace más sensible a la acción de la adrenalina, y no sólo a la que nosotros le inyectamos, sino también a su propia adrenalinemia basal. Esta debe ser la responsable directa del hipermetabolismo (y de otros síntomas análogos del hipertiroidismo). Los trabajos de VEGA DÍAZ (*) (cuyas determinaciones metabolimétricas fueron hechas por nosotros) lo prueban así al provocar en el curso de unos minutos espectaculares descensos del metabolismo de hipertiroides mediante la inyección de dibenamina, bajando en un caso de +45 por 100 hasta —12 por 100.

Estudiemos ahora el incremento de Ke. Inyectando a nuestros ratones dosis repetidas de ClK, llega un momento en que, saturado el espacio intracelular, sólo queda la función renal como medio de mantener la potasemia normal. Si ahora inyectamos ClK a ritmo superior al que es capaz de eliminar el riñón, la consecuencia será el aumento de Ke a niveles que dependerán de la cantidad inyectada. De nada le servirá a la célula su alto Ki si también es alto Ke. "Para crear potencia motriz, no basta con producir calor; es necesario también proveerse de frío: sin él el calor sería inútil." (CARNOT ²⁹). Subiendo Ke bloqueamos la salida de K. Es de toda importancia señalar aquí el hecho de que "no sólo hemos de admitir una función calórica de la adrenalina en las situaciones de emergencias, sino también un efecto continuo, tónico, sobre el M. B. El hecho de que la extirpación de la médula suprarrenal y los paranganglios, así como las extensas resecciones de los elementos simpáticos, no afecten apenas la termogénesis, no invalida la conclusión anterior, ya que la producción de adrenalina (o sustancias afines) adquiere tal ubicuidad en el organismo que es imposible suprimirla totalmente" (F. NOGUERA ³⁰). Trabajando con fibras nerviosas y K ⁴¹, ROTHENBERG y FELD ³¹ han podido demostrar que, en condiciones de reposo, el equilibrio entre Ki y Ke no es en modo alguno un equilibrio estático, sino dinámico, de tal modo que hay un continuo intercambio de K entre ambos compartimentos. Pudiera ser que la medida de este intercambio basal nos diese la medida del M. B. Es un hecho establecido que la velocidad de este recambio de K varía mucho de un tejido a otro, como también varía la actividad metabólica. "En general los órganos viscerales presentan un recambio de K mucho más rápido que la piel, músculo en reposo o he-

matíes" (KREBS ²⁶). Ya hemos dicho que VEGA DÍAZ hundía el metabolismo por debajo del valor basal con dibenamina. Trabajando con ratas, BIÖRCK y HALL ³² han visto que la dibenamina deprime el M. B. En nuestras experiencias, las repetidas dosis de ClK hunden el M. B. en una medida que dependerá de la cantidad inyectada (véanse gráfica 5 y gráfica 4, curvas a y b) y podemos llegar a causar la muerte del ratón, la que irá precedida de fuertes convulsiones. Puesto que, simultáneamente, estamos viendo cómo se va anulando su consumo de oxígeno, tenemos derecho a pensar que estas convulsiones están producidas por anoxia cerebral, siendo su mecanismo análogo al que HIMWICH ³³ describe para las provocadas por el cianuro y la hipoglucemia. En suma, al disminuir el cociente Ki/Ke se llega a bloquear la respiración tisular.

Tanteando la dosis podemos, sin llegar a ese extremo, situar el consumo de O₂ en el nivel deseado, como creemos queda demostrado con la gráfica 5, y comprobamos que, en esta situación, si el organismo es aún capaz de mantener un determinado consumo de O₂, ya no puede responder al espoleamiento de una sobrecarga adrenalinica (gráficas 4 y 6) creándose una situación similar a la del addisoniano, en el que MARAÑÓN demostró—como ya hemos dicho ³—no sólo una tendencia al M. B. bajo, sino también una falta de respuesta a la adrenalina. Para juzgar el estado del cociente Ki/Ke en el addisoniano conviene tener en cuenta que si la potasemia sube a 30 mg. por 100 para que aquél siga teniendo el valor normal (20 en el caso del músculo), es preciso que el valor de Ki se eleve a 600 mg. por 100. Los valores de Ki hallados en el addisoniano, aunque en algunos casos se encuentran superiores al normal, suponen un incremento tan exiguo que incluso se discute si se deben simplemente a la deshidratación.

En la literatura se encuentran muchos hechos en perfecta concordancia con lo que venimos diciendo, especialmente en fisiología nerviosa y muscular. El análisis de los mismos nos haría extendernos excesivamente. Sólo recordaremos que la "prueba del esfuerzo" causa un aumento del consumo de oxígeno mucho mayor en los hipertiroides que en los normales, en tanto en los hipotiroideos lo hace descender por debajo del valor basal (DURUPT ⁶²).

Creemos que la consideración del cociente Ki/Ke puede dar cuenta de la astenia del addisoniano, astenia que aumenta con la ingestión de ClK y con el ejercicio muscular (que libera K) y que en cambio mejora notablemente con la administración de ClNa (que aumenta Ki a expensas de Ke).

Resta sólo la llamada "inversión" de la acción de la adrenalina a fuertes dosis. Esta palabra, "inversión", induce al error de creer que la adrenalina va a actuar ahora en forma con-

(*) Estas investigaciones de F. VEGA DÍAZ hubieron de ser interrumpidas y no han sido publicadas.

traria a como lo hacia a pequeñas dosis. Esto es poco probable. No se puede añadir "frío", sino restar "calor". La adrenalina actúa o no actúa. Su acción no tiene antagonismo posible. Lo que sí es posible es inactivarla (adrenolisis) o bloquear su acción. En nuestro caso, creemos, la adrenalina se bloquea a sí misma, al provocar, en la primera "oleada" que alcanza la célula, una fuerte salida de K, lo que incrementa Ke a expensas de Ki. En nuestras gráficas de "inversión" por fuerte dosis hemos podido recoger la más fuerte excitación inicial (gráfica 3 b) que hemos visto hasta ahora y que importa un 200 por 100 sobre el nivel basal. Hemos intentado inútilmente evitar esta excitación inicial empleando hialuronidasa. Esta primera excitación agota Ki e incrementa Ke. La adrenalina que llega a la célula en este momento se encuentra con un sistema que ya ha perdido su capacidad de respuesta, incluso para la propia adrenalinemia basal. El consumo de O₂ se hunde y el ratón muere en convulsiones, lo mismo que cuando bloqueamos su respiración celular elevando Ke mediante repetidas inyecciones de CIK. (Sin embargo, en el caso de la adrenalina, hemos observado que, en el período final, hay también una depresión de la frecuencia respiratoria—hasta 42 resp./min.—que hace pensar en una acción tóxica central paralela.) También SUGAWARA, SAITO y NEMOTO³⁵ encuentran que la adrenalina a fuerte dosis provoca una fuerte hipertensión seguida inmediatamente de hipotensión.

Actualmente intentamos repetir estos trabajos en animales de mayor tamaño al objeto de realizar simultáneamente determinaciones de K.

CONCLUSIONES.

Presentamos un estudio del consumo de oxígeno del ratón, sobre la base de 2.415 determinaciones metabolismétricas, llegando a las siguientes conclusiones:

1. Dosis repetidas, no mortales, de CIK producen descenso muy acusado del M. B. Tanteando estas dosis, se puede controlar este descenso.

2. La inyección s. c. de 25-40 γ de adrenalina aumenta ostensiblemente el consumo de oxígeno. Esta elevación es mayor si el ratón ha recibido previamente dosis de CIK *habiendo normalizado ya su M. B.* Si éste está aún por debajo del valor basal, la adrenalina carece de acción.

3. La inyección de 75-100 γ de adrenalina deprime el M. B.

4. Creemos que el valor del M. B., así como la respuesta a la adrenalina, dependen del estado del cociente Ki/Ke. Cuando el valor de éste aumenta, el organismo se hace más sensible a la adrenalina propia (elevándose el M. B.) y a la inyectada (prueba de MICÓ positiva).

Al descender el valor del cociente Ki/Ke, falla la reacción a la adrenalina inyectada (prueba de MICÓ negativa) y el organismo se hace insensible a su propia adrenalina ("inversión" o "reacción paradójica").

BIBLIOGRAFIA

1. TOMKINS, E. H., C. C. STURGIS y J. T. WEARN.—Arch. Int. Med., 24, 269, 1919.
2. MICÓ, I.—Arch. Endocrin. y Nutr., 5, 49, 1927.
3. MARANÓN, G., J. CALVO PELÁEZ y M. OSSORIO FLORIT.—Ann. Med. Int., 1, 1075, 1932 y Ann. Médic., 37, 18, 1935.
4. SUTHERLAND, E. W. y C. F. CORI.—J. Biol. Chem., 188, 531, 1951.
5. CORI, C. F.—Endocrinology, 26, 285, 1940.
6. DIXON, K. C.—J. Physiol., 110, 87, 1949.
7. BOYER, P. D., H. A. LARDY y F. H. PHILLIPS.—J. Biol. Chem., 146, 673, 1942 y 149, 529, 1943.
8. LARDY, H. A. y J. A. ZEGLER.—J. Biol. Chem., 159, 343, 1945.
9. KACHMAR, J. F. y P. D. BOYER.—J. Biol. Chem., 200, 669, 1953.
10. PRESSMAN, B. C. y H. A. LARDY.—J. Biol. Chem., 197, 547, 1952.
11. D'SILVA, J. L.—J. Physiol., 80, 7, 1933; 82, 393, 1934; 86, 219, 1936 y 87, 181, 1936.
12. MARENZI, A. D. y R. GERSCHMAN.—C. R. Soc. Biol., 124, 382, 1937.
13. BREWER, G., P. S. LARSON y A. R. SCHROEDER.—Am. J. Physiol., 126, 708, 1939.
14. BROWN.—Cit. BROWN, GOFFART y VIANNA DÍAZ (loc. cit.).
15. GADDUM.—Cit. GOFFART y BROWN (loc. cit.).
16. GOFFART, M. y G. L. BROWN.—C. R. Soc. Biol., 141, 933, 1947.
17. BROWN, G. L., M. GOFFART y M. VIANNA DÍAZ.—J. Physiol., 111, 184, 1950.
18. PARREÑO, A.—En prensa.
19. MAYER, J., R. E. RUSSELL, M. W. BATES y M. M. DICKIE.—Endocrinology, 50, 318, 1952.
20. TRUSCOE, R. y R. L. ZWEMER.—Am. J. Physiol., 175, 181, 1953.
21. LEULIER, A., B. POMMÉ y A. RICHARD.—C. R. de l'Acad. de Sci., 194, 1280, 1932.
22. LEULIER, A., A. BERNARD y A. RICHARD.—C. R. Soc. Biol., 110, 848, 1932.
23. LEULIER, A., B. POMMÉ y A. BERNARD.—C. R. Soc. Biol., 112, 1413, 1933.
24. LEULIER, A. y B. POMMÉ.—Presse Méd., 69, 1.353, 1934.
25. MILLARD, A.—C. R. Soc. Biol., 112, 1.415, 1933.
26. KREBS, H. A., L. V. EGGLESTON y C. TURNER.—Biochem. J., 48, 530, 1951.
27. ABELIN, I.—Nature (Londres), 145, 935, 1940.
28. BOEKELMAN, B. A. J.—Presse Méd., 56, 23, 1948.
29. SADI CARNOT.—"Reflexiones...". Madrid, 1927.
30. FERNÁNDEZ NOGUERA, J.—"Metabolismo basal". Editorial Cient.-Méd. Barcelona, 1953.
31. ROTHEMBERG, M. A. y E. A. FELD.—J. Biol. Chem., 172, 345, 1948.
32. BIÖRK, G. y O. HALL.—Acta Physiol. Scand., 14, 186, 1947.
33. HIMWICH, H. E.—"Brain metabolism and cerebral disorders". Baltimore, Williams-Wilkins, 1951.
34. DURUPT, A.—Presse Méd., 47, 564, 1948.
35. Cit. CANADELL, "Suprarrenales". Daimon. Barcelona, 1953.

SUMMARY

A study is reported on the oxygen consumed by the mouse. It is based on 2.415 metabolismetric determinations. The following conclusions are drawn:

Non-lethal, repeated doses of KCl give rise to a marked decrease in the B. M. R. After some trials such a decrease may be controlled with appropriate doses. The subcutaneous injection of 25 to 40 γ of adrenaline increases in a marked manner the amount of oxygen consumed. Such an increase is more marked if the mouse received doses of KCl previously and its B. M. R. has already reached normal values. If the B. M. R. is still under normal, adrenaline has no action.

The injection of 75 to 100 γ of adrenaline causes the B. M. R. to decrease.

The writers believe that both the B. M. R. and the response to adrenaline is dependent upon the intracellular K/extracellular K.

ZUSAMMENFASSUNG

Es erscheint eine Mitteilung ueber den Sauerstoffverbrauch der Maus auf der Grundlage von 2.415 Stoffwechseluntersuchungen, wobei, man zu den folgenden Schlussfolgerungen kam:

Wiederholte, nicht tödliche KCl-Mengen rufen eine deutliche Senkung des G. U. hervor; wenn man die Dosis etwas ausprobiert, so kann man diese Senkung genau kontrollieren.

Die subcutane Injektion von 25-40 γ Adrenalin erhöht den Sauerstoffverbrauch ganz einwandfrei. Diese Erhöhung ist noch stärker, wenn die Maus vorher KCl bekommen hatte und der G. U. bereits normal geworden war. Wenn der G. U. allerdings noch erniedrigt ist, so hat das Adrenalin keinerlei Wirkung.

Die Injektion von 75-100 γ Adrenalin senkt den G. U.

Wir glauben, dass der Wert des G. U. sowie sein Ansprechen auf Adrenalin von dem Quotienten inner K/äusser K abhängt.

RÉSUMÉ

On présente une étude de débit d'oxygène de la souris sur la base de 2.415 déterminations métabolimétriques, arrivant aux suivantes conclusions:

Des doses répétées de CIK, non mortelles, produisent une descente très marquée du M. B. En étudiant ces doses on peut arriver à contrôler cette descente. L'injection sous-cutanée de 25-40 γ d'adrénaline augmente ostensiblement le débit d'oxygène. Cette élévation est supérieure si la souris a reçu préalablement des doses de CIK ayant déjà normalisé son M. B. Si celui-ci est encore au-dessous de la valeur base, l'adrénaline manque d'action.

L'injection de 75-100 γ d'adrénaline déprime le M. B.

Nous croyons que la valeur du M. B., ainsi que la réponse à l'adrénaline dépendent de l'état du cociente intracellulaire K/extracellulaire K.

LA PRUEBA DE LA CORTISONA EN LAS HIPERFUNCIONES DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

V. GILSANZ, J. M.^a SEGOVIA y J. LINAZASORO.

Clinica Médica de la Facultad de Medicina de Madrid.
Profesor: V. GILSANZ.

La secreción de hormonas por la corteza suprarrenal está regulada por el lóbulo anterior de la hipófisis mediante la hormona corticotrópica. Pero la cuantía de ésta depende a su vez del nivel que en sangre alcancen las hormonas cáracteres suprarrenales y más concretamente la cortisona. Así, sabemos que la hipófisis aumenta la secreción de ACTH cuando la cortisona en sangre disminuye, y al contrario, un exceso de cortisona inhibe la secreción de hormona corticotropa (PERERA y RAGA y SPRAGUE y colaboradores). Por este motivo, un tratamiento prolongado con las dosis terapéuticas habituales de cortisona, puede conducir a una atrofia de la corteza suprarrenal por defecto en la producción hipofisaria de corticotropina estimulante.

Fundados en estos hechos, algunos autores (WILKINS y cols., BARTTER y cols., JAILED, etcétera) ensayaron el empleo de la cortisona en el tratamiento de ciertos tipos de hiperplasia cáracteres suprarrenal sin resultados demasiado brillantes. Pero hicieron la observación de que en los enfermos así tratados, la cifra de elimina-

ción de 17-cetosteroides urinarios, muy aumentados previamente, descendía a niveles normales como resultado de la administración de cortisona. La explicación que dieron a este fenómeno es que el tejido suprarrenal hiperplasiado reduce su actividad como consecuencia de la inhibición en la producción de ACTH. En cambio, cuando los 17-cetosteroides estaban producidos no por un tejido hiperplasiado, sino por un tumor, no descenderían tras la administración de cortisona, ya que el tejido tumoral no se encontraría bajo el control del lóbulo anterior de la hipófisis y, por tanto, sobre su actividad no repercutiría la inhibición de la ACTH, inducida por el exceso de cortisona exógena (JAILED, GARDNER y MIGEON, VENNING, etc.). Basados en estas observaciones clínicas, JAILED, GOLD y WALLACE han descrito la llamada prueba de la cortisona, que permitiría el diagnóstico diferencial entre hiperplasia y tumores de la corteza suprarrenal que cursan con un síndrome de hiperfunción.

La prueba, a grandes rasgos, consiste en lo siguiente: Se hace la determinación basal de los 17-cetosteroides urinarios durante dos o tres días antes de comenzar la administración de cortisona. A continuación se comienza a inyectar ésta por vía intramuscular (en algunos casos han empleado la vía intravenosa) en dosis de 100 mg. cada doce horas durante cinco días. En este tiempo se dosifican los 17-cetosteroides en la orina de cada veinticuatro horas. Los autores citados recogen casos propios y casos