

- FLASCHENTRÄGER, B., y LEHNARTZ, E.—Physiologische Chemie, Bd. I. Die Stoffe. Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1951.
- FITZGERALD, M. G., y P. FOURMAN.—Lancet, 848, 1955.
- FLECKENSTEIN, A.—Der Kalium-Natrium-Austausch als Energieprinzip in Muskel und Nerv. Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1955.
- GAMBLE, J. L.—Chemical anatomy, physiology and pathology of extracellular fluid. Cambridge Mass. Harvard Univ. Presse, 1950.
- GARDNER.—Lancet, 73, 190, 1953.
- GAZES, RICHARDSON y COTTEN.—J. Lab. Clin. Med., 37, 902, 1951.
- GLATZEL, H.—Erg. Inn. Med., 53, 1, 1937.
- GOLLWITZER-MEIER, K.—Z. Exp. Med., 40, 83, 1924.
- HADORN, W., y RIVA, G.—Schweiz. Med. Wschr., 32, 33, 1952.
- HAWKI, G. J., y URBACH, S.—Metabolism, 2, 391, 1953.
- HARDERS, H., y RAUSCH-STROOMANN, J. G.—Münch. Med. Wschr., 580, 1953.
- HARRISON, H. E.; DARROW, J. C., y YANNET, H.—Zschr. Biol. Chem. (Amer.), 113, 515, 1936.
- HASTINGS, A. B., y EICHELBERGER, L.—Zschr. Biol. Chem., 117, 73, 1937; 118, 197 y 295, 1937.
- HEGGELIN.—Schweiz. Med. Wschr., 83, 1.103, 1953.
- HEBRINGTON, M. S.—J. Amer. Med. Ass., 108, 1.339, 1937.
- HEUSSER, F.—Dtsh. Zschr. Chir., 273, 148, 1953.
- HOFFMAN, W. S.—Am. J. Clin. Pathol., 23, 1.142, 1953.
- HOLLER, J. W.—J. Amer. Med. Ass., 131, 1.186, 1946.
- HUNGERLAND, H.—Wasserhaushalt, in: Biologische Daten für den Kinderarzt. Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1954.
- DE JONGH.—Med. Zschr. Geneesk., 1.678, 1953.
- KEPLER, E. J.; SPRAGUE, R. G.; CLAGETT, O. TH.; POWER, M. H.; MASON, H. L., y ROGERS, H. M.—J. Clin. Endocrinol., 8, 499, 1948.
- KILLIAN, H., y WEISE, H.—Die Narkose. Georg Thieme, Stuttgart, 1954.
- KLINKE.—Kinderärztl. Praxis, 21, 211, 1953.
- KÜHLMAYER, R.—Langenbecks Arch. Klin. Chir., 271, 475, 1952.
- LANS, GOLLIN, DARIO y NORA.—J. Amer. Med. Ass., 153, 1.012, 1953.
- LASCH, F.—Wien. Klin. Wschr., 298, 1954.
- LINDER, F.—Dtsh. Zschr. Chir., 273, 128, 1953.
- LOGAN.—Brit. Med. J., 532, 1953.
- MCQUARRY, J.; JOHNSON, R. M., y ZIEGLER, M. R.—Endocrinology, 21, 762, 1937.
- MARRIOTT, H. L.—Brit. Med. J., 245, 285, 328, 1947.
- MEYER, P.—Klin. Wschr., 1, 1.931, 1955.
- MOORE, F. D.; BOLING, F. A.; DITMORE, H. B., JR.; SIGULAR, A.—Metabolism, 4, 379, 1955.
- NAEGELI, H. R.—Die Stellung des Kaliums im Wasser- und Elektrolythaushalt. Helv. med. acta Suppl. XXXI, Benno Schwabe, Basel, 1953.
- NICMORSON, D. A.—Am. J. Clin. Pathol., 23, 1.061, 1953.
- PENDL, F.—Zschr. Klin. Med., 152, 202, 1953.
- PETERS, J. P.—Body water. Baillière, Tindall u. Co., London, 1953.
- POLLARD y BOLT.—Gastroenterology, 22, 564, 1952.
- REIN, H., y SCHNEIDER, M.—Physiologie des Menschen, 11. Aufl., 1955, Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg.
- RICHARDSON, BILLINGHURST y VERE.—Lancet, 587, 1953.
- ROBERT, K. E.; VANAMEE, P.; RANDALL, H. T.; WALKER, J. M.—Surg. Clin. North Am., 35, 5, 1955.
- SCHADE, H.—Hdb. Biochem., 2. Aufl., 2, 149, Jena, Fischer, 1925.
- V. SCHÖNBERG, W. D.—Dtsch. Med. Wschr., 587, 1954.
- SCHROEDER, H. A., y PERRY, M.—Am. J. Clin. Pathol., 23, 1.100, 1953.
- SCHÜTTE, E.—Wasserstoffwechsel, Mineralstoffwechsel, in: Flaschenträger-Lehnartz, Physiologische Chemie II, 1. Teil. Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1954.
- SELDIN, D. A.; RECTOR, F. C.; CARTER, N., y COPENHAVER, J.—J. Clin. Invest., 32, 965, 1954.
- STEINBACH, H. B.—Am. J. Physiol., 167, 284, 1951.
- STREETEN, D. H. P., y VAUGHAN-WILLIAMS, E. M.—Brit. J. Physiol., 118, 149-170, 1952.
- TARAIL, R., y ELKINTON, J. R.—J. Clin. Invest., 28, 99, 1949.
- TEABEANT, R.; ENGEL, F. L., y TAYLOR, H.—J. Clin. Endocrinol., 10, 399, 1950.
- THORN, G. W.; DORRANCE, S. S., y DAY, E.—Ann. Int. Med., 16, 1.053, 1942.
- WEISBERG, H. F.—Water, Electrolyte and Acid-Base Balance. Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1953.
- WELT, L. G.—Clinical disorders of hydration and acid-base equilibrium. J. and A. Churchill Ltd., London, 1955.
- WILSON, B. M.; POWER, M. H., y KEPLER, E. J.—J. Clin. Invest., 19, 701, 1940.
- YOUNMANS, J. B., y GREENE, J. W.—Jour. Am. Med. Ass., 84, 808, 1925.

## ORIGINALS

### INTERVENCION DE LA CORTEZA SUPRARRENAL SOBRE LOS INTERCAMBIOS TUBULARES DE ELECTROLITOS (\*)

M. ESPINAR LAFUENTE, A. SÁNCHEZ AGESTA,  
J. NÚÑEZ CARRIL y E. ORTIZ DE LANDÁZURI.

Clinica Médica Universitaria y Departamento del C. S. I. C.  
Granada.

Hace muchos años que se conocen las alteraciones en el metabolismo del agua y de las sustancias minerales en los animales adrenalectomizados y en el hombre con insuficiencia suprarrenal<sup>1, 2, 3 y 4</sup>. Por la misma época señaló JIMÉNEZ DÍAZ<sup>5</sup> y<sup>6</sup> el papel del riñón en la determinación de dichos trastornos, atribuyéndolos a un "fracaso funcional renal", manifestado por la pérdida de sodio, que muy certamente relacionaba con la incapacidad de las células tubulares para formar amoníaco. Ya veremos después cómo, aunque los nuevos conocimientos no

permiten mantener la antigua interpretación, según la cual la pérdida de sodio era "consecuencia" de la falta de producción de amoníaco, sin embargo, existen numerosas razones en favor de una estrecha ligazón entre ambos fenómenos.

Posteriormente se ha ido conociendo el efecto de las hormonas de la corteza suprarrenal, atribuyéndose en un principio a la desoxicorticosterona la acción "mineral" más intensa, a saber: la facultad de promover una eliminación renal de potasio, y retención, en cambio, de sodio<sup>7 y 8</sup>, y conduciendo, si la administración es prolongada, a grados muy avanzados de depleción potásica<sup>9 y 10</sup>. Aunque en grado menor, los mismos efectos han sido observados con la administración de ACTH y cortisona<sup>11, 12 y 13</sup>, y un trastorno electrolítico semejante es característico del síndrome de Cushing<sup>14 y 15</sup>.

Una vez que se ha descubierto la hormona cortical natural con un efecto "mineral" más potente, la aldosterona<sup>16 y 17</sup>, se ha podido comprobar que sus efectos son cualitativamente idénticos a los descritos para la cortisona y desoxicorticosterona, aunque mucho más inten-

(\*) Un resumen de este trabajo ha sido presentado en la III Reunión Hispano-Lusa de Endocrinología, Valladolid, octubre 1957.

sos<sup>18</sup>. Finalmente, el recientemente descrito síndrome del *aldosteronismo primario*<sup>19</sup> y<sup>20</sup>, producido por tumores de la glándula suprarrenal con secreción primordialmente de aldosterona, se caracteriza por la excreción aumentada de potasio y retención de sodio, confirmando la esencial identidad de las acciones producidas por todas estas hormonas y el papel central que juega el riñón como órgano subordinado ("end-organ").

Sin embargo, la importancia del riñón se deriva de su papel como principal órgano excretor. En realidad, la acción hormonal se ejerce asimismo sobre otros emunctorios, como las glándulas salivares y sudoríparas y el intestino<sup>21, 22, 23</sup> y<sup>24</sup>. Ya veremos cómo estos distintos efectos representan en realidad *aspectos parciales de una única función ejercida sobre la célula viva*.

El modo preciso por el que la aldosterona y las restantes hormonas córticosuprarrenales producen estos efectos no se conoce con seguridad. Se ha afirmado que actuarían primariamente favoreciendo el transporte del sodio desde la "orina primaria" (líquido contenido en los túbulos renales) a la sangre peritubular, mientras que la eliminación de potasio sería un fenómeno secundario a éste<sup>25, 26</sup> y<sup>29</sup>. En cambio, PITTS cree que su modo de acción consiste en "modificar el contenido en potasio de las células tubulares"<sup>27</sup>. Esta idea ha sido más precisada por DUSTAN, CORCORAN y PAGE<sup>28</sup>, quienes creen que la aldosterona produciría un desplazamiento del equilibrio entre potasio ligado y potasio ionizado a favor de este último, favoreciendo por consiguiente su excreción.

En la Clínica Médica Universitaria y en el Departamento del C. S. I. C., de Granada, nos hemos venido ocupando desde hace años de la intervención del riñón en los procesos de desequilibrio electrolítico, como los que se manifiestan en la deplección salina experimental<sup>29, 30</sup> y<sup>31</sup>, o en enfermedades que cursan con retención de agua y sal, como la cirrosis hepática, insuficiencia cardiaca, etcétera<sup>32</sup>. Con este motivo hemos estudiado la acción de diferentes diuréticos<sup>33</sup>, y entre ellos hemos dedicado especial atención a un inhibidor de la carbónicoanhidrasa (acetazolamida, Diamox)<sup>34</sup> y<sup>35</sup>. Este estudio nos ha deparado la ocasión de acercarnos al conocimiento de los procesos que ocurren en la intimidad de las células del túbulo renal, sobre las cuales actúa la acetazolamida, y cuando posteriormente hemos comparado el efecto de esta sustancia con el que producen el ACTH y los esteroides<sup>36</sup> hemos creído encontrar la clave que explica el modo de acción íntimo de éstas sobre el metabolismo electrolítico.

Los estudios que aquí se citan fueron comunicados anteriormente en otros trabajos<sup>32, 33, 34</sup> y<sup>35</sup>. Los métodos utilizados han sido descritos en los mismos.

Nos ha llamado la atención el hecho de que la administración de sales de potasio produce los mismos efectos que la inhibición farmacológica de la carbónicoanhidrasa<sup>36</sup> por la acetazolamida, mientras que la acidosis respiratoria crónica (A. R. C.) tiene un efecto semejante al de las hormonas suprarrenales (H. S. R.)<sup>35</sup> y<sup>37</sup>.

Esta semejanza condujo a SULLIVAN y DORMAN, unos colaboradores de PITTS, a suponer que la compensación de la A. R. C. era debida a una "activación secundaria" de las suprarrenales<sup>38</sup>, supuesto que, como veremos, no es necesario.

En la figura 1 se exponen en forma de cu-

	VOLUMEN	SODIO	POTASIO	BICARB <sub>TO</sub>	AMONIACO	p.H.I.C.	BICARB <sub>TO</sub>	PLASMA POTASIO
ADMINISTRACIÓN DE SALES DE K <sup>+</sup>	↑	↑	↑	↑	↓	↑	-	↑
ACETAZOLAMIDA	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↓	-
ACIDOSIS RESPIRATORIA CRÓNICA	↓	-	-	↑	↑	↓	↑	-
HORMONAS SUPRARRENALES	↓	↓	↑	↓	↑	↓	↑	↓

Fig. 1.

adro comparativo los efectos sobre la composición de la orina y del plasma de estas cuatro circunstancias: inhibición de la carbónicoanhidrasa, A. R. C., administración de sales de potasio y H. S. R.

El efecto de la inhibición de la carbónicoanhidrasa consiste en la supresión de la formación de hidrogeniones dentro de las células tubulares y, por consiguiente, en el establecimiento de una *alcalosis intracelular*<sup>39</sup> (fig. 2). Como

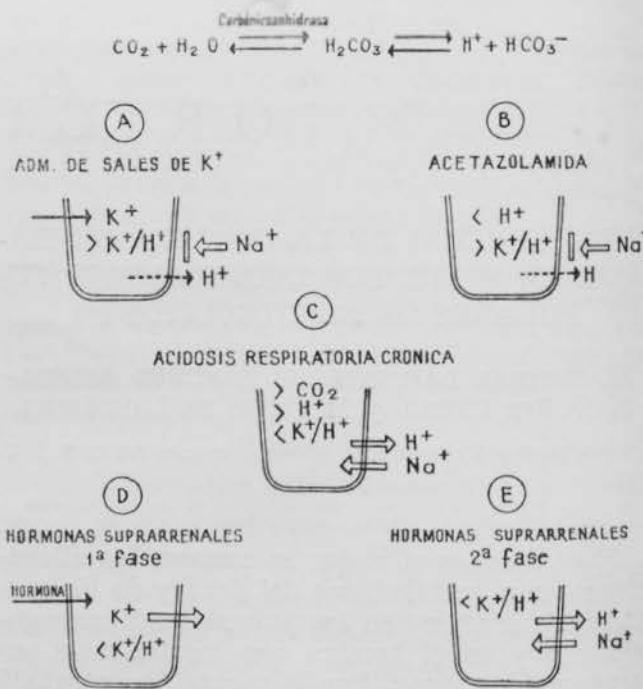


Fig. 2.

fué señalado ya hace tiempo por DARROW y sus colaboradores<sup>40, 41</sup> y<sup>42</sup>, y ha sido después confirmado en numerosos estudios<sup>43, 44, 45, 46</sup> y<sup>47</sup>, que los iones H<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> guardan una proporción inversa dentro de las células, esto equivale a un *aumento de la relación K<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>*. De esta manera han explicado BERLINER, KENNEDY y OR-

LOFF<sup>47</sup> el aumento de eliminación de potasio que se produce al administrar acetazolamida, pues tanto la eliminación de este ión como la de los hidrogeniones dependería de sus respectivas concentraciones intracelulares. Al disminuir los hidrogeniones libres, por bloquearse la reacción catalizada por la carbónicoanhidrasa, hay un predominio relativo de iones potasio en las células, los cuales son eliminados a la orina en lugar de aquéllos. Pero al mismo tiempo, y como faltan hidrogeniones disponibles para ser intercambiados por los iones sodio existentes en la luz tubular, que proceden del filtrado glomerular, se bloquea la reabsorción del sodio. De esta manera la natriuresis típica de esta situación, que lleva consigo una diuresis acuosa, sería la consecuencia directa de la producción de una *alcalosis intracelular*<sup>33</sup> y<sup>34</sup>.

Ahora podemos comprender lo que sucede cuando se administran sales de potasio (figs. 1 y 2). Sabemos que el potasio así administrado penetra fácil y rápidamente en las células<sup>48</sup>, por tanto también en las del túbulo renal, donde harán aumentar la relación  $K^+/H^+$  y, por consiguiente, bloquearse también la reabsorción del sodio, con un efecto idéntico al de la inhibición de la carbónicoanhidrasa. Naturalmente, es preciso asumir que la elevación de la relación  $K^+/H^+$  lleva consigo esencialmente una disminución de la disponibilidad de hidrogeniones, bien haya sido originada por una falta primitiva de éstos (caso acetazolamida), bien lo sea por ingreso exagerado de iones potasio (caso administración de sales potásicas). En la Discusión veremos la explicación de este fenómeno.

Por el contrario, en la A. R. C. el  $CO_2$  aumentado en los líquidos extracelulares difunde fácilmente al interior de las células, donde por una simple acción de masas orienta la reacción catalizada por la carbónicoanhidrasa hacia la derecha, es decir, hacia la producción de hidrogeniones libres (fig. 2)<sup>33</sup> y<sup>37</sup>. Esto significa que se produce una *acidosis intracelular*, o en otros términos, *una disminución de la relación  $K^+/H^+$* . Si consideramos que los movimientos de iones entre el líquido existente en la luz de los túbulos renales y las células de éstos no se diferencian de los que se producen en general entre los espacios extra- e intracelulares del organismo (y existen motivos para aceptarlo, como veremos en la Discusión), entonces hay que admitir que *así como la alcalosis intracelular bloquea la entrada del sodio en las células, la acidosis, por el contrario, la favorece*. Esto se explica, además, puesto que esta entrada del sodio, tal como hoy es interpretada, ha de realizarse por intercambio con los hidrogeniones, y, por lo tanto, cuanto más de éstos haya libres más iones sodio podrán ser reabsorbidos.

Por último, la administración de ACTH y de H. S. R. (sin que podamos entrar aquí en las diferencias entre unas y otras hormonas) produce de modo agudo una orina cuyas característi-

cas son opuestas a la resultante con la acetazolamida y las sales de potasio, y en gran parte parecida a la de la A. R. C.<sup>11</sup> y<sup>12</sup> (fig. 1). Al mismo tiempo se produce en el plasma una alcalosis hipokálmica por aumento del bicarbonato, es decir, también igual que la alteración producida por la A. R. C. e inversa a la de la acetazolamida (acidosis metabólica por descenso del bicarbonato). Sin embargo, hay una diferencia: con las H. S. R. y el ACTH se produce una hipopotasemia pronunciada y persistente que no ocurre en la A. R. C. Esta diferencia se explica si admitimos que las H. S. R. producen también una *acidosis intracelular*, pero precisamente a través de la expulsión del contenido en potasio de las células (fig. 2), de tal modo que *la relación  $K^+/H^+$  disminuye*. La acidosis así producida favorecería, como en el caso anterior, la reabsorción del sodio, de modo que *la retención que se produce de este ión sería consecuencia del empobrecimiento en potasio de las células tubulares*. La reiteración de este fenómeno conduciría al agotamiento de los depósitos celulares de potasio del organismo y, por consiguiente, a la hipopotasemia.

Nosotros hemos podido convencernos de que esto es así, al observar lo que ocurre cuando se administra a un enfermo, simultáneamente, acetazolamida y ACTH<sup>37</sup> (figs. 3 y 4). Como es bien sabido<sup>34</sup>, la acetazolamida produce por sí sola un aumento de la diuresis con aumento de la eliminación de sodio, y a menudo también de potasio, pero la cuantía en que éste aumenta es siempre muy inferior a la de aumento del sodio, *por lo que el cociente  $Na/K$  en orina aumenta siempre considerablemente*. Nosotros hemos administrado durante tres días, simultáneamente, 100 mg. de ACTH (25 mg. cada seis horas) y 750 mg. de Diamox (250 mg. cada ocho horas) y hemos recogido la orina por períodos de veinticuatro horas durante varios días antes y después, así como durante los días de la administración de aquéllas, determinando en cada orina de veinticuatro horas las eliminaciones absolutas de sodio y de potasio y el cociente  $Na/K$ . Pues bien, vemos que el primer día aumenta la eliminación de ambos iones, pero *con disminución del cociente  $Na/K$* , lo que sólo puede explicarse si admitimos que el ACTH ha hecho aumentar la eliminación de potasio por encima de lo correspondiente al Diamox, mientras que su efecto de retener sodio no es todavía lo suficientemente intenso como para contrarrestar el opuesto del Diamox; en los días siguientes, sin embargo, la eliminación de sodio cae intensamente, y aunque la de potasio también desciende, el cociente continúa bajo.

#### DISCUSIÓN.

Existen numerosas razones que apoyan el concepto que aquí exponemos sobre el modo de

actuar las H. S. R. sobre los intercambios de electrolitos en el túbulo renal. Tales razones son las siguientes:

I. *El papel esencialmente intracelular del potasio.*

Toda sustancia hormonal actúa modificando de alguna manera reacciones químicas que se

aumento en la salida de estos iones al líquido que rodea las células (plasma intersticial y orina tubular) al mismo tiempo que entrarían hidrogeniones. Por esto hablamos de que las H. S. R. producen una acidosis por *expulsión del potasio intracelular*. Desde luego, no existen por el momento razones para admitir que la acción de la aldosterona (y otras hormonas suprarrenales) se ejerza sobre el estado de libertad o ligazón de los iones potasio, como quieren Dus-

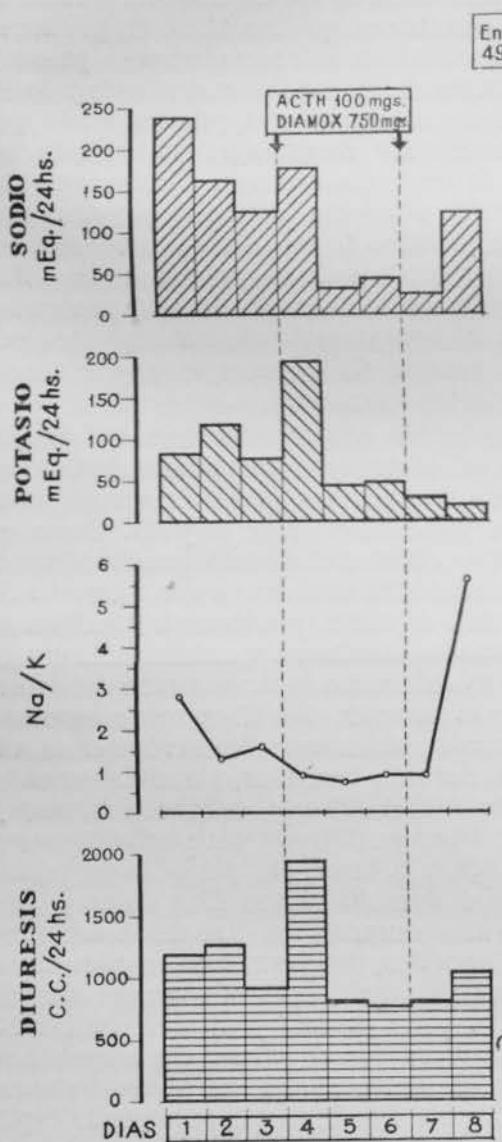


Fig. 3.

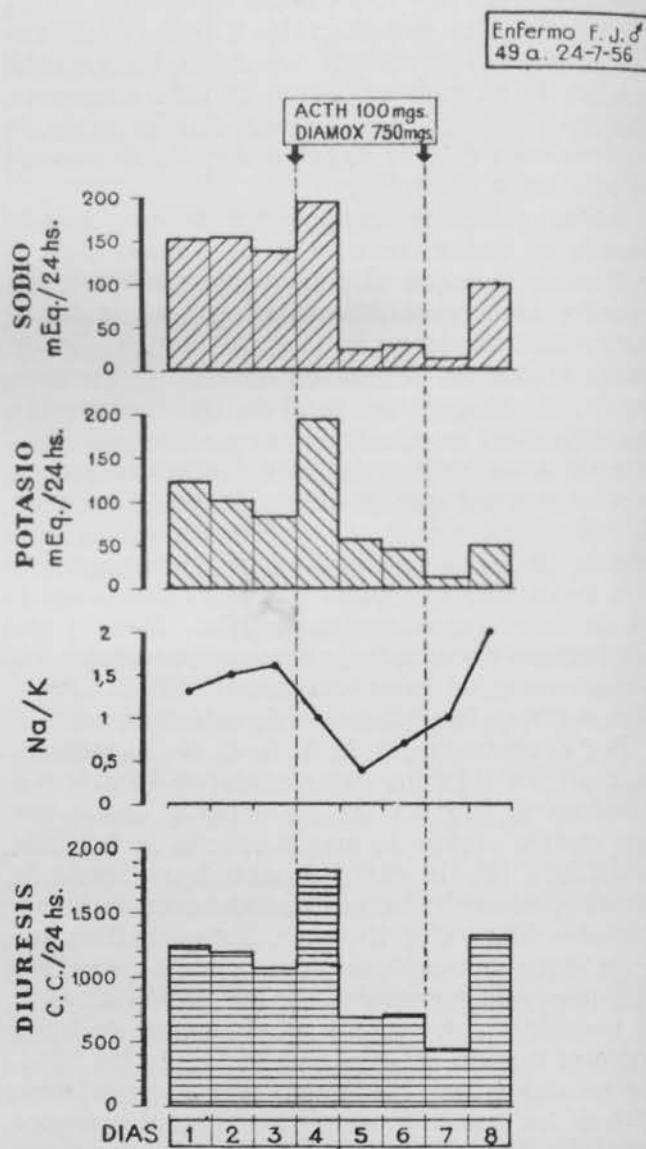


Fig. 4.

producen en el interior de las células vivas entre los componentes de las mismas. Por ello creemos que las H. S. R. modifican alguna reacción celular que da lugar a la liberación de iones potasio, en la forma en que también ha sido propuesto por DUSTAN, CORCORAN y PAGE<sup>28</sup>, o en forma parecida. El sodio, como ión extracelular, sólo puede comportarse de una manera secundaria a aquella alteración celular previa.

Al aumentar bruscamente la concentración de potasio dentro de la célula tendería automáticamente a restablecerse el equilibrio por un

TAN, CORCORAN y PAGE<sup>28</sup>, o bien favoreciendo su transporte a través de la membrana celular.

Puesto que el potasio es el principal catión intracelular, el más importante sistema "tampón" o amortiguador en los líquidos intracelulares está formado por la relación  $\text{KHCO}_3/\text{H}_2\text{CO}_3$ , es decir, que el bicarbonato potásico ocupa en el líquido intracelular el lugar del bicarbonato sódico en el extracelular<sup>49</sup>. Por lo tanto, el pH intracelular viene definido por una fórmula idéntica a la de HASSELBACH-HENDERSON, en la que el numerador está representado por el bicarbo-

nato potásico. Ello explica que cuando el organismo es inundado con sales potásicas, este ión penetra en las células (el anión correspondiente no entra o lo hace mucho más difícilmente) y hace así aumentar el pH de las mismas.

## II. *El origen del potasio eliminado por la orina y la interpretación de los movimientos de iones entre los distintos compartimentos líquidos del cuerpo.*

Estudios ya relativamente antiguos demostraron que, a diferencia del cloro y el sodio, que eran únicamente filtrados por el glomérulo y reabsorbidos en los tubos, el potasio podía ser también segregado por éstos<sup>50, 51, 52 y 53</sup>. Esto se supo porque en determinadas circunstancias el aclaramiento de potasio era superior al de la sustancia que se utilizaba para medir el filtrado glomerular. Ahora bien, los mismos BERLINER y KENNEDY<sup>50</sup> sospecharon que la secreción tubular era no sólo un proceso eventual que podía ocurrir en circunstancias excepcionales, sino el proceso principal de la eliminación urinaria de este ión y un eslabón importante de la cadena de intercambios iónicos que se producen a este nivel. Esta idea está ya aceptada por todo el mundo y aparece implícita en todos los trabajos recientes que tratan de estas cuestiones. Pero todavía hemos avanzado más, puesto que BOTT<sup>54</sup> ha podido demostrar, por experimentos de microdissección de nefronas, que todo el potasio que aparece en la orina procede de la secreción tubular, ya que el que ha sido filtrado por el glomérulo es a su vez íntegramente reabsorbido a niveles más proximales de los tubos.

El estudio del metabolismo celular y de los movimientos electrolíticos entre las células y el medio extracelular ha venido haciéndose, por razones obvias, en el músculo esquelético. Así, se ha visto que éste contiene mayor cantidad de potasio en la insuficiencia suprarrenal<sup>55</sup> y que en la insuficiencia aguda, como la producida al retirar bruscamente la terapéutica de sustitución en el enfermo adrenalectomizado, el potasio penetra en el espacio intracelular<sup>56</sup>, saliendo del mismo al instituir nuevamente el tratamiento con cortisona<sup>56</sup>. En estos experimentos el sodio parece acompañar al potasio en sus movimientos; pero como el sodio aparentemente desaparecido del espacio extracelular no es encontrado después en las células, se admite que penetra en el tejido conjuntivo o en los huesos. Lo esencial es que en las circunstancias expresadas las H. S. R. prueban actuar primariamente sobre el potasio.

Lo mismo cabe decir de la observación de KNIGHT, KORNFELD, GLASER y PONDY,<sup>57</sup> quienes al inyectar hidrocortisona intravenosa ven aumentar simultáneamente el potasio en sangre y en orina, indicando que éste ha salido de las células del organismo en general, y en especial de

las del túbulo renal, y de éstas tanto en dirección a la sangre como en dirección a las vías urinarias. Asimismo durante la inyección endovenosa de H. S. R., incorporadas a una solución salina, realizada por PEARSON, RECKENDORF y McGAVACK<sup>58</sup>, se ve que los primeros cambios que aparecen en la orina consisten en el aumento de eliminación de potasio, seguido posteriormente por la disminución del sodio, cloro y agua, alteraciones éstas que persisten de ocho a veinte horas después del comienzo de la infusión, cuando el aumento del potasio ya ha desaparecido.

Hace un par de décadas que se reconoció la intervención del metabolismo del potasio en la parálisis familiar periódica. Durante los accesos de esta enfermedad, el potasio del plasma desciende brusca e intensamente<sup>59, 60 y 61</sup>, al mismo tiempo que casi desaparece de la orina<sup>60 y 61</sup>. Este hecho sólo puede interpretarse como un transporte masivo del potasio de los líquidos extracelulares a "algún" compartimento del espacio intracelular<sup>62</sup> que, recientemente, ha sido identificado, al menos en parte, como el correspondiente a la musculatura esquelética<sup>63</sup>. ANDRES y cols.<sup>64</sup> han demostrado la existencia de un ritmo diurno en los movimientos del potasio, el cual tiende a salir de los músculos a la sangre durante la noche, con un máximo a las últimas horas de la mañana. Un ritmo idéntico ha sido descrito para la eliminación urinaria de este ión por STANBURY y THOMSON<sup>65</sup> y DOE, FLINK y GOODSELL<sup>66</sup>, lo que demuestra una vez más que la "secreción" urinaria del potasio no es más que un caso particular de un movimiento general del mismo hacia fuera de las células en todo el organismo. Para STANBURY y THOMSON<sup>65</sup> este ritmo estaría determinado por cambios cílicos en el metabolismo tubular con cambios consiguientes en el pH intracelular; DOE y cols<sup>66</sup>, en cambio, que estudian al mismo tiempo el nivel de 17-hidroxicorticoides en sangre y en orina, sugieren que la actividad suprarrenal puede ser el "gatillo" común para el músculo y el riñón. ANDRES y cols.<sup>64</sup> creen con gran acierto que ambas opiniones no son excluyentes. En efecto, otros investigadores han confirmado la existencia de este ritmo diurno en la secreción y excreción urinaria de corticoides<sup>67</sup>, cuyas implicaciones para la interpretación patogénica y terapéutica de numerosas enfermedades prometen alcanzar gran importancia<sup>68</sup>. Finalmente, es probable que en la patogenia de la parálisis familiar periódica juegue algún papel la actividad suprarrenal, como suponen ZIERLER y ANDRES<sup>63</sup>. Recientemente se ha demostrado<sup>69</sup> que se produce un gran aumento en la excreción de aldosterona inmediatamente antes del ataque de parálisis, sea éste espontáneo o provocado por la ingestión de hidrocarbonados. Este hecho es difícilmente explicable por el momento, ya que pondría la existencia de un efecto paradójico de la aldosterona, no conocido hasta ahora.

El hecho que hemos mencionado antes de que durante el ataque de parálisis periódica el potasio desaparezca casi de la orina demuestra que éste es retenido también por las células tubulares, al mismo tiempo que por las de la musculatura esquelética.

Probablemente también en el músculo cardíaco pueden observarse las mismas influencias. En repetidas ocasiones se ha observado que la inyección de H. S. R. produce elevación de la onda T del electrocardiograma en el animal de experimentación<sup>70</sup> y<sup>71</sup>, y un efecto comparable ha podido verse en el hombre con insuficiencia suprarrenal crónica<sup>72</sup>. Hasta ahora no ha sido investigado este efecto en el hombre normal. Nosotros tenemos trabajos en curso sobre esta cuestión. No es fácil interpretar el significado de esta alteración producida por las H. S. R. sobre el electrocardiograma, pero parece lo más probable que se realice a través de la modificación del desnivel de concentración del potasio entre el interior y el exterior de la fibra muscular cardíaca, o sea, el cociente  $K_i/K_e$ . Es curioso que, pese a ser lo corriente que en la insuficiencia suprarrenal el potasio del plasma esté elevado o, a lo sumo, normal, el ECG de estos enfermos adopte con la mayor frecuencia el tipo propio de la hipopotasemia, es decir, con onda T plana y ensanchada, o invertida, y prolongación de QT<sup>72</sup>. Esta aparente paradoja nos parece que se explica perfectamente si tenemos en cuenta que en esta enfermedad las células tienen un contenido anormalmente elevado de potasio, y por lo tanto, aunque la kaliemia sea normal o alta, el cociente  $K_i/K_e$  es superior al normal.

Todas estas observaciones apoyan el punto de vista de que el efecto renal de las H. S. R. no es más que una manifestación a ese nivel de una propiedad general que se ejerce sobre el metabolismo celular y que probablemente, como ha señalado SHERWOOD JONES<sup>73</sup>, guarda relación con las transformaciones energéticas propias de la sustancia viva.

En cuanto a los movimientos del sodio, dado su carácter de catión esencialmente extracelular, es natural que sean de naturaleza secundaria. En general, se ha demostrado que el sodio, como el potasio, se mueve desde el espacio donde el pH está elevado hacia aquel donde el pH es bajo<sup>74</sup>,<sup>75</sup> y<sup>76</sup>, es decir, de donde la concentración de hidrogeniones es más baja a donde es más alta. Simultáneamente, los hidrogeniones se mueven en sentido contrario hasta alcanzarse un equilibrio. Es, pues, natural que cuando las H. S. R. han hecho salir al potasio de las células, haciendo predominar dentro de éstas a los iones  $H^+$ , el sodio se mueva entonces como si fuera a ocupar el sitio de aquéllos. Naturalmente, si la presencia de las H. S. R. fué pasajera, el potasio toma rápidamente de nuevo el camino hacia el interior de la célula, acompañando al sodio. Algunos de estos fenómenos pue-

den registrarse con la mayor claridad en nuestras propias observaciones durante el tratamiento de sujetos con enfermedad de Addison<sup>77</sup>.

### III. La producción y eliminación de amoniaco por los tubos renales.

El amoniaco aumenta en las orinas ácidas y disminuye en las alcalinas; aquél aumento ha sido clásicamente interpretado como un medio de "ahorrar base fija", es decir, de conservar el sodio eliminando en su lugar el ión amonio como acompañante de los aniones que deben ser eliminados. JIMÉNEZ DÍAZ<sup>5</sup> señaló ya en 1936 que en la insuficiencia suprarrenal crónica esta facultad renal se encuentra de tal modo deteriorada que, al no formarse amoniaco, el sodio se perdía en la orina, no pudiendo ser conservado.

El amoniaco se forma en el interior de las células tubulares a partir de los aminoácidos, especialmente de la glutamina, gracias a la acción de un enzima, la glutaminasa, cuyo pH óptimo es de 5,5<sup>78</sup>. El  $NH_3$  así formado emigra a la luz tubular a través de las membranas celulares, gracias a su fácil solubilidad en los lípidos<sup>79</sup>, y allí se une a un hidroxigenión para eliminarse como ión  $NH_4^+$  insoluble. Según RECTOR, SELDIN y COPENHAVER<sup>80</sup>, para un pH urinario dado la cuantía de eliminación de amoniaco es proporcional a la actividad de la glutamasa tubular.

Pero sabemos que la eliminación urinaria de amoniaco disminuye cuando se administra acetazolamida<sup>34</sup>, al administrar sales de potasio<sup>36</sup> en las ratas adrenalectomizadas<sup>81</sup> y al suprimir la administración de ACTH<sup>82</sup>, además de en la enfermedad de Addison<sup>5</sup> y<sup>6</sup>. Todas estas situaciones se caracterizan por una alcalosis intracelular o aumento de la relación  $K^+/H^+$ . En cambio, esta misma eliminación aumenta en los estados con déficit intracelular de potasio<sup>83</sup> y durante la administración de DOCA<sup>83</sup> y de ACTH<sup>82</sup>, así como en la fase refractaria que sigue a la administración de acetazolamida<sup>34</sup>, es decir, en situaciones en que inversamente debe existir una acidosis intracelular o disminución de la relación  $K^+/H^+$ .

Todo esto indica: 1.<sup>o</sup> Que la producción de amoniaco por el riñón es fundamentalmente función del pH de las células tubulares. 2.<sup>o</sup> Que las hormonas suprarrenales hacen descender este pH, aumentando así dicha producción de amoniaco. 3.<sup>o</sup> Que en la insuficiencia suprarrenal fracasa la función amoniopoyética del riñón debido al anormalmente elevado pH de estas células, o en otros términos, a su anormal contenido en iones potasio; y 4.<sup>o</sup> Que es esta misma razón, o sea el elevado pH, la responsable al mismo tiempo de que el amoniaco no se forme y de que el sodio se pierda.

*IV. Los estados de deficiencia celular de potasio y el aldosteronismo primario y secundario.*

En los procesos en los que ocurre un empobrecimiento del organismo en potasio, bien por ingestión disminuida, bien por pérdidas por vómitos o diarreas, abuso de laxantes, etc., o bien por administración prolongada de hormonas suprarrenales<sup>9, 10, 84, 85, 86, 87 y 88</sup>, se produce un curioso trastorno anatómico-funcional a nivel de los tubos renales, que ha sido denominado la *nefropatía de la depleción potásica*<sup>89</sup>, y que suele acompañarse de alteraciones semejantes en la musculatura esquelética y el miocardio<sup>90</sup> y<sup>86</sup> con las correspondientes alteraciones electrocardiográficas. Este cuadro ha podido ser reproducido experimentalmente por dietas carentes en potasio<sup>90</sup>, y durante el mismo se ha comprobado analíticamente el gran empobrecimiento en potasio de los músculos y de los tejidos en general<sup>91 y 92</sup>. En tal situación, en la que diversas razones autorizan a admitir la existencia de una acidosis intracelular, de acuerdo con el concepto que venimos aquí sosteniendo, se observa la aparición de orinas ácidas, a pesar de existir una alcalosis metabólica extracelular producida por el gran aumento originado en la reabsorción tubular de bicarbonato<sup>93</sup>. Esta reabsorción del bicarbonato no es en sí otra cosa sino reabsorción del sodio<sup>97</sup>. También se ha comprobado "in vitro", en cortes conservados de tejido renal, que éste retiene mayor cantidad de bicarbonato cuando ha sido previamente empobrecido en potasio<sup>44</sup>.

Lo mismo ocurre en un determinado tipo de nefropatías, las llamadas "nefritis pierde-potasio"<sup>94, 95 y 96</sup>, en las que al parecer por un trastorno funcional de las células tubulares, ligado quizás a un proceso infeccioso crónico, éstas pierden la capacidad de retener el potasio, perdiéndose éste por la orina. El cuadro que resulta es casi totalmente indistinguible del que aparece en el llamado *aldosteronismo primario*<sup>97</sup>, es decir en enfermos con un tumor de las suprarrenales que produce cantidades muy aumentadas de aldosterona, la principal hormona suprarrenal con actividad mineral. En ambos casos el trastorno fundamental es la pérdida de potasio y el empobrecimiento celular en el mismo, siguiendo como consecuencia la retención de sodio. Si este último fenómeno es el predominante en el cuadro clínico de los llamados *aldosteronismos secundarios*<sup>98 y 99</sup>, es decir, procesos hepáticos, cardíacos y renales en los que existe una eliminación exagerada de aldosterona por la orina, probablemente como consecuencia de aumento de secreción por las suprarrenales<sup>100</sup>, aunque quizás también por menor inactivación de la misma, seguramente ello se debe a sumarse en estos casos la disminución del filtrado glomerular, que hace que la aumentada reabsorción a nivel de los tubos se haga sobre una car-

ga tubular de sodio ya muy disminuida, por lo que la excreción es mucho menor que en los casos no complicados con filtrado glomerular normal. En observaciones (no publicadas) realizadas en nuestra Clínica en enfermos de esta clase (cirrosis hepática, insuficiencia cardíaca congestiva y nefrosis) hemos podido ver la gran disminución del cociente Na/K en orina, tanto por aumento de la eliminación de potasio, atribuible al aumento de la aldosterona circulante, como por la gran reducción en la excreción de sodio, que estimamos secundaria al exceso de reabsorción tubular (por empobrecimiento celular en potasio) y a la disminución del filtrado glomerular.

#### RESUMEN.

Los autores refieren su experiencia acerca de las modificaciones que se producen en la eliminación urinaria de electrolitos bajo los efectos de la inhibición de la carbónicoanhidrasa y de la asociación de ésta con la administración de ACTH y hormonas suprarrenales. Con este motivo comparan la acción de la acetazolamida (Diamox) con la de la administración de sales de potasio, la acidosis respiratoria crónica y las hormonas suprarrenales, mostrando cómo todas estas circunstancias actúan esencialmente sobre el pH intracelular.

Partiendo de estos hechos y de otros extraídos de la literatura, los autores desarrollan una teoría de la acción de las suprarrenales sobre el túbulo renal, que estiman consiste en la producción de una acidosis intracelular por expulsión del potasio contenido en las células y consiguiente reducción del cociente K<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>.

La retención de sodio producida por estas hormonas y la pérdida del mismo en la insuficiencia suprarrenal, así como el fracaso de la función amoniopoyética que caracteriza a esta última, serían asimismo fenómenos dependientes de la modificación del pH intracelular.

#### BIBLIOGRAFIA

1. LOEB, R. F.—Science, 76, 420, 1932.
2. HARROP, G. A.—Bull. John Hopk. Hosp., 59, 25, 1936.
3. GROLLMAN, A.—The Adrenals. Baltimore. Williams and Wilkins Co., 1936.
4. KENDALL, E. C.—Proc. Staff Meet. Mayo Clinic, 15, 297, 1940.
5. JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Lancet, 2, 1.135, 1936.
6. JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Enfermedades de la Nutrición. Tomo III de las Lecciones de Patología Médica, página 634, 2.<sup>a</sup> ed. Barcelona. Ed. Científico-Médica, 1941.
7. THORN, G. W. y FIROR, W. M.—J. Am. Med. Ass., 114, 2.517, 1940.
8. THORN, G. W., HOWARD, R. P. y EMERSON, Jr., K.—J. Clin. Invest., 18, 449, 1939.
9. DARROW, D. C. y MILLER, H. C.—J. Clin. Invest., 21, 601, 1942.
10. FERREBEE, J. W., PARKER, D., CARNES, W. H., GERITY, M. K., ATCHLEY, D. W. y LOEB, R. F.—Am. J. Physiol., 135, 230, 1941.
11. SPRAGUE, R. G., POWER, M. H., MASON, H. L., ALBERT, A., MATHIESON, D. R., HENCH, P. S., KENDALL, E. C., SLOCUMB, C. H. y POLLEY, H. F.—Arch. Int. Med., 85, 199, 1950.
12. THORN, G. W., JENKINS, D., LAIDLAW, J. C., GOETZ, F. C., DINGMAN, J. F., ARONS, W. L., STREETEN, D. H. P. y McCracken, B. H.—New Engl. J. Med., 248, 232, 284, 323, 360, y 414, 1953.

13. LEVITT, M. F. y BADER, M. E.—Am. J. Med., 11, 715, 1951.
14. MCQUARRIE, I., JOHNSON, R. M. y ZIEGLER, M. R.—Endocrinology, 21, 762, 1937.
15. WILLSON, D. M., POWER, M. H. y KEPLER, E. J.—J. Clin. Invest., 19, 701, 1940.
16. SIMPSON, S. A., TAIT, J. F. y BUSH, I. E.—Lancet, 263, 226, 1952.
17. SIMPSON, S. A., TAIT, J. F., WETTSTEIN, A., NEHER, R., EUW, J. v. y REICHSTEIN, T.—Experientia, 9, 333, 1953.
18. GAUNT, R., RENZI, A. A. y CHART, J. J.—J. Clin. Endocr. and Metab., 15, 621, 1955.
19. CONN, J. W.—J. Lab. Clin. Med., 45, 3, 1955.
20. CONN, J. W. y LOUIS, L. H.—Ann. Int. Med., 44, 1, 1956.
21. CONN, J. W.—Arch. Int. Med., 97, 135, 1956.
22. DENNIS, C. y WOOD, E. H.—Am. J. Physiol., 129, 182, 1940.
23. BERGER, E. Y., QUINN, G. P. y HOMER, M. A.—Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 76, 601, 1951.
24. WOODBURY, D. M.—Am. J. Physiol., 174, 1, 1953.
25. HOWELL, D. S. y DAVIS, J. O.—Am. J. Physiol., 179, 359, 1954.
26. JEANNERET, P., ESSELLIER, A. F. y HOLTMEIER, H. J.—Helv. Med. Acta, 23, 60, 1956.
27. PITTS, R. F.—Klin. Wschr., 33, 365, 1955.
28. DUSTAN, H. P., CORCORAN, A. C. y PAGE, I. H.—J. Clin. Invest., 35, 1357, 1956.
29. NUÑEZ CARRIL, J., MORA LARA, R. J., VÁZQUEZ CORREA, A. y ORTIZ DE LANDAZURI, E.—Rev. Clin. Esp., 43, 243, 1951.
30. ORTIZ DE LANDAZURI, E., NUÑEZ CARRIL, J., MORA LARA, R. J. y MARTOS VILLALOBOS, J.—Rev. Clin. Esp., 46, 224, 1952.
31. ORTIZ DE LANDAZURI, E., NUÑEZ CARRIL, J., MORA LARA, R. J., MARTOS, J. y NUÑEZ CARRIL, M.—Rev. Clin. Esp., 50, 129, 1953.
32. NUÑEZ CARRIL, J., SÁNCHEZ AGESTA, A., ESPINAR LAFUENTE, M., DÍAZ NOGALES, J., MORA LARA, R. J. y ORTIZ DE LANDAZURI, E.—Rev. Clin. Esp., 59, 83, 1955.
33. ESPINAR LAFUENTE, M.—Estudio de la función renal mediante un inhibidor de la carbónicoanhidrasa. Tesis doctoral, Granada, 1956.
34. ESPINAR LAFUENTE, M., NUÑEZ CARRIL, J., MORA LARA, R. J. y ORTIZ DE LANDAZURI, E.—Rev. Clin. Esp., 63, 87, 1956.
35. ORTIZ DE LANDAZURI, E., ESPINAR LAFUENTE, M. y SÁNCHEZ AGESTA, A.—Tratamiento del asma bronquial con esteroides. Ponencia al IV Congreso Nacional de Alergia. Barcelona, 1956.
36. LIDDLE, G. E., BENNETT, L. L. y FORSHAM, P. H.—J. Clin. Invest., 32, 1.197, 1953.
37. ORTIZ DE LANDAZURI, E., ESPINAR LAFUENTE, M. y SÁNCHEZ AGESTA, A.—En publicación.
38. SULLIVAN, W. J. y DORMAN, P. J.—J. Clin. Invest., 34, 268, 1955.
39. MUDGE, G. H., AMES III, A., FOULKS, J. y GILMAN, A.—Am. J. Physiol., 161, 151, 1950.
40. DARROW, D. C.—J. Clin. Invest., 25, 324, 1946.
41. DARROW, D. C., SCHWARTZ, R.,IANUCCI, J. F. y COVILLE, F.—J. Clin. Invest., 27, 198, 1948.
42. COOKE, R. E., SEGAR, W. E., CHEEK, D. B., COVILLE, F. E. y DARROW, D. C.—J. Clin. Invest., 31, 798, 1952.
43. MUDGE, G. H. y VISLOCKY, K.—J. Clin. Invest., 28, 482, 1949.
44. ANDERSON, H. M. y MUDGE, G. H.—J. Clin. Invest., 34, 1.691, 1955.
45. SCRIBNER, B. H., FRÉMONT-SMITH, K. y BURNELL, J. M.—J. Clin. Invest., 34, 1.276, 1955.
46. BURNELL, J. M., VILLAMIL, M. F., UYANO, B. T. y SCRIBNER, B. H.—J. Clin. Invest., 35, 935, 1956.
47. BERLINER, R. W., KENNEDY, Jr. T. J. y ORLOFF, J.—Am. J. Med., 11, 274, 1951.
48. PITTS, R. F.—The Harvey Lectures, 1952-53, New York, Academic Press, Inc., 1954.
49. HERNANDO, T.—Rev. Clin. Esp., 66, 1, 1957.
50. BERLINER, R. W. y KENNEDY, Jr., T. J.—Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 67, 542, 1948.
51. MUDGE, G. H., FOULKES, J. y GILMAN, A.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 67, 545, 1948.
52. LEAF, A. y CAMARA, A. A.—J. Clin. Invest., 28, 1.526, 1949.
53. VICKER, S. E.—Science, 113, 187, 1951.
54. BOTT, P. A.—Transactions of the 5th Conference on Renal Function, Josiah Macy, Jr., Foundation, New York, 1954 (cit. por G. H. MUDGE en Am. J. Med., 20, 448, 1956).
55. DARROW, D. C., HARRISON, H. E. y TAFFEL, M.—J. Biol. Chem., 130, 487, 1939.
56. HILLS, A. G., CHALMERS, T. M., WEBSTER, Jr., G. D. y ROSENTHAL, O.—J. Clin. Invest., 32, 1.236, 1953.
57. KNIGHT, R. P., KORNFIELD, O. S., GLASER, G. H. y BONDY, P. K.—J. Clin. Endocr. and Metab., 15, 176, 1955.
58. PEARSON, S., RECKENDORF, H. y McGAVACK, T. H.—J. Clin. Endocr. and Metab., 15, 891, 1955 (abstract).
59. AITKEN, R. S., ALLOTT, E. N., CASTLEDEN, L. I. M. y WALKER, M.—Clin. Sci., 3, 47, 1937.
60. PUDENZ, R. H., MCINTOSH, J. F. y McEACHERN, D.—J. Am. Med. Assoc., 111, 2.253, 1935.
61. FERREBEE, J. W., ATCHLEY, D. W. y LOEB, R. F.—J. Clin. Invest., 17, 504, 1938.
62. DANOWSKI, T. S., ELKINTON, J. R., BURROWS, B. A. y WINKLER, A. W.—J. Clin. Invest., 27, 65, 1948.
63. ZIERLER, K. L. y ANDRES, R.—J. Clin. Invest., 36, 730, 1957.
64. ANDRES, R., CADER, G., GOLDMAN, P. y ZIERLER, K. L.—J. Clin. Invest., 36, 723, 1957.
65. STANBURY, S. W. y THOMSON, A. E.—Clin. Sci., 10, 267, 1951.
66. DOR, R. P., FLINK, E. B. y GOODSELL, M. G.—J. Clin. Endocr. and Metab., 16, 196, 1956.
67. MIGRON, C. J., TYLER, F. H., MAHONEY, J. P., FLORENtin, A. A., CASTLE, H., BLISS, E. L. y SAMUELS, L. T.—J. Clin. Endocr. and Metab., 16, 622, 1956.
68. DI RAIMONDO, V. C. y FORSHAM, P. H.—Am. J. Med., 21, 321, 1956.
69. CONN, J. W., LOUIS, L. H., FAJANS, S. S., STREETEN, D. H. P. y JOHNSON, R. D.—Lancet, 1, 802, 1957.
70. ABRAMS, W. B. y HARRIS, T. N.—Am. Heart J., 42, 876, 1951.
71. LUBSCHEZ, R. y MAGIDA, M. G.—Circulation Res., 2, 123, 1954.
72. SOMERVILLE, W.—Brit. Med. J., 2, 860, 1950.
73. SHERWOOD JONES, E.—Nature, 176, 269, 1955.
74. GIEBISCH, G., BERGER, L. y PITTS, R. F.—J. Clin. Invest., 34, 231, 1955.
75. ELKINTON, J. R., SINGER, R. B., BARKER, E. S. y CLARK, J. K.—J. Clin. Invest., 34, 1.671, 1955.
76. LEVITT, M. F., TURNER, L. B., SWEET, A. Y. y PANDELLI, D.—J. Clin. Invest., 35, 98, 1956.
77. ORTIZ DE LANDAZURI, E., SÁNCHEZ AGESTA, A., ESPINAR LAFUENTE, M. y MEDINA, R.—Rev. Clin. Esp., 67, 227, 1957.
78. ROBINSON, R.—J. Physiol., 124, 1, 1954.
79. ORLOFF, J. y BERLINER, R. W.—J. Clin. Invest., 35, 223, 1956.
80. RECTOR, Jr., F. C., SELDIN, D. W. y COPENHAVER, J. H.—J. Clin. Invest., 34, 20, 1955.
81. SARTORIUS, O. W., CALHOUN, D. y PITTS, R. F.—Endocrinology, 51, 444, 1952.
82. HEIDORN, G. H.—Am. J. Med. Sci., 231, 644, 1956.
83. IACOBELLIS, M., MUNTWYLER, E. y GRIFFIN, G. E.—Am. J. Physiol., 183, 395, 1955.
84. ROSSIER, P. H., STAHLIN, D., BÜHLMANN, A. y LABHART, A.—Schw. Med. Wschr., 85, 465, 1955.
85. SIEBEMANN, R. E.—Schw. Med. Wschr., 85, 468, 1955.
86. PERKINS, J. G., PETERSEN, A. B. y RILEY, J. A.—Am. J. Med., 8, 115, 1950.
87. HARRISON, H. E., TOMPSETT, R. R. y BARR, D. P.—Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 54, 314, 1943.
88. SCHWARTZ, W. B. y REILMAN, A. S.—J. Clin. Invest., 32, 258, 1953.
89. REILMAN, A. S. y SCHWARTZ, W. B.—New Engl. J. Med., 255, 195, 1956.
90. FOLLIS, Jr., R. H., ORENT-KEILES, E. y MCCOLLUM, E. V.—Am. Med. Assoc., 124, 545, 1944.
91. COTLOVE, E., HOLLIDAY, M. A., SCHWARTZ, R. y WALLACE, W. M.—Am. J. Physiol., 167, 665, 1951.
92. CHEEK, D. B. y WEST, C. D.—J. Clin. Invest., 35, 763, 1956.
93. ROBERTS, K. E., RANDALL, H. T., SANDERS, H. L. y HOOD, M.—J. Clin. Invest., 34, 666, 1955.
94. BROWN, M. R., CURRENS, J. H. y MARCHAND, J. F.—J. Am. Med. Assoc., 124, 545, 1944.
95. PETERMAN, M. G.—Am. J. Dis. Child., 69, 291, 1945.
96. EARLE, D. P., SHERRY, S., EICHNA, L. W. y CONAN, N. J.—Am. J. Med., 11, 283, 1951.
97. DÖRKEN, H. y BERNING, H.—Dtsch. Med. Wschr., 82, 108, 1957.
98. MACH, R. S. y MACH, E.—Rev. Franc. Etudes Clin. et Biol., 1, 619, 1956.
99. WOLFF, H. P., KOZOREK, K. R. y BUCHBORN, E.—Schw. Med. Wschr., 87, 163, 1957.
100. DUNCAN, Jr., L. E., LIDDLE, G. W. y BARTTER, F. C.—J. Clin. Invest., 35, 1.299, 1956.

## SUMMARY

The writers report their experience concerning the changes occurring in urinary excretion of electrolytes under the effects of carbonic-anhydrase inhibition and of the association of such an inhibition with the administration of ACTH and adrenal hormones. On these grounds they compare the action of acetazolamide (Diamox) with that of the administration of potassium salts, of chronic respiratory acidosis and of adrenal hormones, and show that all such circumstances act essentially on intracellular pH.

From the starting point of these facts and others recorded in the literature, the writers

advance a theory on the action of adrenal glands on the renal tubule. In their opinion, that action consists in the production of intracellular acidosis due to release of potassium contained in cells, followed by consequent reduction of the  $K^+/H^+$  ratio.

Sodium retention, to which these hormones give rise, and sodium loss in adrenal insufficiency, as well as the failure of ammoniopoietic function which characterises the latter, would likewise be phenomena depending on the changes in intracellular pH.

### ZUSAMMENFASSUNG

Die Autoren berichten über die Veränderungen in der Ausscheidung von Elektrolyten in Harn unter der Hemmungswirkung von Karboanhydrase, sowie über die gemeinsame Verabreichung dieser Substanz mit ACTH und Nebennierenhormonen. Aus diesem Anlass vergleichen die Autoren die Wirkung des Azetazolamide (Diamox) mit der Verabreichung von Kaliumsalzen, der chronisch respiratorischen Azidose und den Nebennierenhormonen und beweisen wie alle diese Umstände hauptsächlich auf das intrazelluläre pH einwirken.

Auf Grund dieser und auch anderer aus der Literatur entnommenen Tatsachen entwickeln die Autoren die Theorie einer Wirkung der Nebennieren auf die Nierenröhrenchen, welche auf der Bildung einer intrazellulären Azidose, hervorgerufen durch die Ausschwemmung des in den Zellen enthaltenen Kaliums und der darauffolgenden Herabsetzung des  $K^+/H^+$  Quotienten beruht.

Die durch diese Hormone entstandene Sodiumretention und das Verschwinden derselben bei Nebenniereninsuffizienz, sowie das charakteristische Versagen der ammoniötischen Funktion in diesem Zustand, sind ebenfalls Erscheinungen, die von der intrazellulären Veränderung des pH abhängen.

### RÉSUMÉ

Les auteurs signalent leur expérience au sujet des modifications qui se produisent dans l'élimination urinaire d'électrolytes, sous les effets de l'inhibition de la carbonico-anhydrase et de l'association de celle-ci avec l'administration de ACTH et hormones surrénales.

A ce sujet ils comparent l'action de l'acetazolamide (Diamox) avec celle de l'administration de sels de potassium, l'acidose respiratoire chronique et les hormones surrénales, démontrant comment toutes ces circonstances agissent essentiellement sur le pH intracellulaire.

Partant de ces faits, et d'autres extraits de la littérature, les auteurs développent une théorie de l'action des surrénales sur le tubulus rénal, qu'ils estiment consiste dans la production

d'une acidose intracellulaire par expulsion du potassium contenu dans les cellules et la correspondante reduction du cociente  $K^+/H^+$ .

La retention du sodium produite par ces hormones et la perte de celui-ci dans l'insuffisance surrénales, ainsi que l'échec de la fonction ammoniopoïétique qui la caractérise, seraient de même des phénomènes dépendant de la modification du pH intracellulaire.

### MODIFICACIONES DE LOS ELECTROLITOS URINARIOS EN LA ENFERMEDAD DE ADDISON (\*)

E. ORTIZ DE LANDÁZURI, A. SÁNCHEZ AGESA, M. ESPINAR LAFUENTE y R. MEDINA.

Clinica Médica Universitaria y Departamento de C. S. I. C.  
Granada.

La experiencia recogida en trabajos anteriores<sup>1, 2 y 3</sup> nos ha permitido conocer la importancia del estudio diario de las eliminaciones de sodio y potasio por la orina, que junto con el volumen urinario nos informan de la actividad de unas células especializadas, las del tubulo renal, las cuales en su funcionamiento revelan notablemente la influencia de factores metabólicos de todo orden y muy particularmente de los hormonales<sup>4</sup>.

Las alteraciones en el metabolismo del agua y de los electrolitos en la enfermedad de Addison son conocidas desde muy antiguo<sup>5</sup>, y en ellas, junto a las modificaciones que en el plasma tienen su lugar, se originan las correspondientes a las eliminaciones urinarias, caracterizadas por el aumento del sodio y la disminución de potasio<sup>6 y 7</sup>, así como del amoniaco, que para JIMÉNEZ DÍAZ<sup>8 y 9</sup> dejaría de formarse en los tubos, afectos de una alteración funcional, por cuyo motivo dejaba de ahorrarse el sodio y éste se perdía por la orina. Este trastorno en la formación de la orina, con la imposibilidad de conservar el sodio y la pérdida en cambio de la capacidad de eliminar el potasio, que conduce a hipertotasemia e intoxicación potásica en las crisis, es evidentemente consecuencia de la falta de hormonas de la corteza suprarrenal con actividad específica sobre las células tubulares<sup>4</sup> y muy especialmente de la aldosterona<sup>10</sup>.

En el presente trabajo comunicamos nuestra experiencia sobre la utilidad del método de examen diario de la orina, especialmente de la sudoruria y potasuria, en diversas circunstancias

(\*) Un resumen de este trabajo ha sido comunicado a la III Reunión Hispano-Lusa de Endocrinología. Valladolid, octubre 1957.