

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 Nierenröhren, 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 ammoniöetischen 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^{1, 2 y 3} 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 hormonales⁴.

Las alteraciones en el metabolismo del agua y de los electrolitos en la enfermedad de Addison son conocidas desde muy antiguo⁵, 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^{6 y 7}, así como del amoniaco, que para JIMÉNEZ DÍAZ^{8 y 9} 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 hiperpotasemia e intoxicación potásica en las crisis, es evidentemente consecuencia de la falta de hormonas de la corteza suprarrenal con actividad específica sobre las células tubulares⁴ y muy especialmente de la aldosterona¹⁰.

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

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

clínicas y bajo el efecto de diferentes tratamientos en dos enfermos con insuficiencia suprarrenal crónica.

Caso núm. 1. D. G. M., varón, treinta y seis años, natural de Algarinejo (Granada). Labrador. Ingresó el 30-VI-56. En 1941 tuvo un derrame pleural, por el que estuvo bajo tratamiento durante tres años; desde entonces le ha quedado alguna dificultad para respirar y dolorimiento en hipocondrio izquierdo. En febrero de 1953, a continuación de una gran nevada, un amigo le advirtió que se le estaba poniendo la piel muy morena. Desde entonces, aumento progresivo de la pigmentación morena de la piel y al mismo tiempo aparición de cansancio y fácil fatigabilidad, al principio sólo al subir cuestas o realizar trabajos rudos, después ya ante cualquier esfuerzo. En mayo de 1956, dolor más intenso en hipocondrio izquierdo, que se acentúa al respirar y al toser, intensificación del cansancio y vómitos. Le tratan con estreptomicina y Dipasic y el enfermo cree que en estas últimas semanas se le ha aclarado algo el color de la piel.

Antecedentes personales: Viruela y tos ferina.

Antecedentes familiares: Sin interés.

Exploración.—Bien constituido y mediana nutrición. Piel morena intensa, melánica, en el dorso de las orejas y de tinte más oscuro en la cara, brazos y dorso de manos. Lunares negros en frente, mejilla derecha y nuca. Mucosas algo pálidas; manchas pizarrosas en cara interna de ambas mejillas y en bordes gingivales. Adenopatía submaxilar izquierda. Tórax: Área cardiaca, normal. Tones cardíacos muy apagados en punta y casi inaudibles en restantes focos. Ritmo, regular; bradicardia. Pulsos muy pequeño, rítmico, 64 por minuto. Tensión arterial, 95/45. Pulmón: Submatiz y disminución de función en base izquierda, planos posterior y axilar. Abdomen: Blando, depresible. Hígado y bazo no aumentados. Radioscopia de tórax: Paquipleuritis en base izquierda. Moderada retracción de este hemitórax. Talla, 1,70 metros. Peso, 57 kilos.

ANÁLISIS.—Sangre: Hematies, 4,3 millones. Hbgl., 85 por 100. V. G., 0,98. Leucocitos, 4.200. Fórmula, 48/2-4-0-2-44. V. de S., 41-66-47. Orina: pH 6, densidad, 1.020. Albúmina, ligeros indicios. Glucosa y acetona no contiene. Sedimento normal. Urea en sangre, 46 mg. por 100. Creatinina, 0,80 mg. por 100. Colesterina, 157 miligramos por 100. Curva de Engel-Scott, 93-61-98-102-105-87-70. Test de Thorn (25 mg. de ACTH): Basal, 120 eosinófilos/mmc.; a las cuatro horas, 110. Electrolitos en sangre: Sodio, 141 mEq./L. Potasio, 6,2 mEq./L. Cloro, 111 mEq./L. Bicarbonato, 20,7 mEq./L. Prueba del agua de Robinson-Power-Keppler: Orina de la noche, 975 c. c. Despues de beber 20 c. c. de agua por kilo de peso, 50-100-80-15. Filtrado glomerular (aclaramiento endógeno de creatinina), 116 c. c./minuto. Prueba de Diamox¹: Primera hora, diuresis, 50 c. c., pH = 6. Segunda hora, diuresis, 70 c. c., pH = 7. Tercera hora, diuresis, 115 c. c., pH = 8 (normal). Permanece ingresado en nuestro Servicio hasta el 25-X-56, en que se le dio de alta muy mejorado; durante este tiempo fué tratado ininterrumpidamente con estreptomicina e hidrazida del ácido isonicotínico, y eventualmente con cortisol, prednisolona y cloruro sódico.

Caso núm. 2. M. C. C., varón, treinta y cinco años, casado, natural de Bubión (Granada). Mecánico. Ingresó el 11-I-57. En 1940, orquitis. En 1949, espondilitis fímbica. A comienzos de 1954 empieza a notar coloración morena de la piel, y a los dos meses agotamiento y cansancio, que le obliga a abandonar el trabajo. Cefalea, anorexia y probablemente fiebre. Sigue así hasta noviembre de 1954, que tiene accidente abdominal agudo, con dolor en hipocondrio derecho, fiebre de 40°, vómitos, cefaleas, etcétera, que es interpretado como una colecistitis aguda y tratado con antibióticos, mejorando, aunque sigue con astenia, anorexia y cefaleas. En enero de 1955 es visto por uno de nosotros (E. O. DE L.), que diagnostica

enfermedad de Addison. Tratamiento: DOCA, cortisol, estreptomicina, hidrazida del ácido isonicotínico, sal y reposo. Durante dos años ha estado mejor, aunque con tendencia a enfriamientos en el invierno, con tos, fiebre y expectoración. Ultimamente se le ha caído mucho el pelo de la cabeza y tiene constante sensación de frío, sobre todo en los períodos en que no se ha puesto cortisol. Dolor en flanco izquierdo, que le impide dormir echado de ese lado. Empeoramiento desde octubre de 1956.

Antecedentes personales y familiares sin interés.

Exploración.—Escasa nutrición, tinte cobrizo de piel con numerosas manchas melánicas en cara y parte alta de tórax, dorso de antebrazo y cara posterior de piernas, de tamaño entre cabeza de alfiler y lenteja pequeña. Pigmentaciones melánicas en mucosa labial y lengua, así como en bordes gingivales, donde son aún más numerosas. Micropoliadenopatías cervicales. Tórax: Pulmón y corazón normales. Pulso rítmico a 84 por minuto. Tensión arterial, 90/70. Peso, 61 kilos. Abdomen, nada anormal. Radioscopia de tórax: Corazón, pequeño. Aorta, normal. Tórax, algo enfisematoso.

ANÁLISIS.—Hematies, 4 millones. Hbgl., 80 por 100. V. G., 1. Leucocitos, 5.200. Fórmula, 54/2-6-0-4-34. Velocidad de sedimentación, 125-130-95. Serología de lúes, negativa. Orina: pH 6, densidad, 1.020. No contiene elementos anormales. Sedimento, escasas células de vías bajas. Test de Thorn (25 mg. de ACTH): Basal, 118 eosinófilos/mmc.; a las cuatro horas, 63 (descenso del 46 por 100). Urea en sangre, 73 mg. por 100. Creatinina, 1 mg. por 100. Curva de Engel-Scott, 80-44-46-60-65-62-66. Electrolitos en sangre: Sodio, 150 mEq./L. Potasio, 5 mEq./L. Cloro, 89 mEq./L. Bicarbonato, 20,2 mEq./L. Permanece en nuestro Servicio hasta el 11-III-57, en que es dado de alta muy mejorado, habiendo sido tratado con estreptomicina, hidrazida del ácido isonicotínico, cortisol y desoxicorticosterona.

Los métodos utilizados en el estudio del metabolismo hidroelectrolítico bajo diversas circunstancias y tratamientos han sido los ya previamente empleados y comunicados en otros trabajos^{1, 2 y 3}.

RESULTADOS.

Composición electrolítica de la orina en el enfermo addisoniano sin tratamiento y efecto de la infección.

En estado de compensación la cuantía de sodio y potasio en orina (expresada en miliequivalentes por 24 horas) se acerca a la normalidad, dentro de la amplia variabilidad que caracteriza a estos datos, y lo mismo ocurre con el cociente Na/K (ver fig. 1).

Cuando al enfermo D. G. M., no sometido a ningún otro tratamiento, se le suplementa su dieta con la adición de cloruro sódico (cuadro I), aumenta de modo apreciable la diuresis, la eliminación de sodio y el cociente Na/K , como sucedería en personas normales. Sobre la eliminación de potasio, en cambio, no se advierte ninguna influencia.

A los pocos días de ingresado en el Servicio, el enfermo M. C. C. sufre un leve proceso infeccioso de vías respiratorias altas, con fiebre de hasta 38,5°, que rápidamente produce la descompensación de su situación electrolítica (figura 1). Aparecen vómitos y sudoración y disminuyen la diuresis y las eliminaciones de sodio y de potasio, al tiempo que el cociente Na/K

CUADRO I

COMPARACION DE LAS ELIMINACIONES DE SODIO Y POTASIO Y DEL COCIENTE Na/K EN ORINA DEL ENFERMO D. G. M. (ADDISONIANO) SIN INGESTION DE SAL Y CON ELLA

	SIN ADICION DE SAL						CON ADICION DE SAL					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
Na, mEq./día	286	282	270	207	342	208	320	428	470	531	285	342
K, mEq./día	83	69	74	106	74	49	71	76	84	70	58	57
Na/K	3,4	4,0	3,6	1,9	4,6	4,2	4,5	5,6	5,5	7,5	4,9	6,0
Diuresis, c. c.	1.200	1.500	1.375	1.315	1.625	1.250	1.500	1.550	1.650	1.800	1.650	1.500
Días												

desciende ligeramente (de 4,8 antes de los vómitos a 3,1 después). Al mismo tiempo disminuyen dos kilos de peso, debido seguramente a las pérdidas por vómitos y sudoración y a disminución en la ingestión de alimentos.

Modificación del cociente Na/K en orina por la inyección de ACTH.

La inyección de 25 mg. de ACTH intramuscular no produce efecto alguno (o lo produce insignificante dentro del margen de variación normal, e incluso en algún caso en sentido ascendente) sobre el cociente Na/K en la orina de las veinticuatro horas siguientes a la aplicación de dicha dosis. Si se compara el resultado obtenido con esta prueba, realizada según la primitiva técnica de THORN¹², en las cinco ocasiones en que se practicó en nuestros dos enfermos, con los logrados en otros 13 casos con distintas afecciones sin participación de las suprarrenales (cuadro II), se advierte cómo en éstos el día en que se inyecta el ACTH hay un descenso del cociente Na/K, en relación con la media de los cuatro días anteriores y la de los siguientes, que es en todos los casos superior a una unidad.

Como puede verse (cuadro II), el estudio del descenso de eosinófilos, según THORN¹², proporciona resultados menos seguros. En los casos con suprarrenales normales se encuentran varios con descensos inferiores al 50 por 100, que, sin embargo, tuvieron una clara disminución del cociente Na/K. La inversa sucede en la primera prueba hecha al enfermo D. G. M., con insuficiencia suprarrenal (prueba núm. 14 del

CUADRO II

COMPARACION DEL DESCENSO DEL COCIENTE Na/K EN ORINA CON LA DISMINUCION PROCENTUAL DE EOSINOFILOS BAJO LA INYECCION INTRAMUSCULAR DE ACTH (25 mg.).

Número	Nombre	Na/K EN ORINA			
		Antes	ACTH	Después	Desc. eosinof. %
A. Sujetos "normales".					
1.	M. G. S.	3,8	2,17	4	53
2.	J. L. A.	3,26	2,31	4,3	76
3.	C. G. A.	4,1	1,8	3,8	69
4.	P. A. S.	5,9	1,35	2,8	45
5.	D. O.	6,8	1,58	7,6	44
6.	M. G. G.	5,7	4,6	7,6	69
7.	E. M. M.	5,5	4,4	3,7	47
8.	M. C. R.	4,3	2,7	4,2	16
9.	C. M. H.	4,5	2,62	3,24	82
10.	A. L.	4,5	1,9	—	75
11.	D. C. R.	3,65	2,5	—	62
12.	F. A. O.	2,8	1,6	—	—
13.	E. A. F.	3,7	1,13	3,0	56
B. Enfermedad de Addison.					
14.	D. G. M. I	4,9	3,14	3,3	21
15.	D. G. M. II	4,58	4,28	3,4	11
16.	D. G. M. III	5,5	5,02	5,02	21
17.	M. C. C. I	5,7	7	7	46
18.	M. C. C. II	4,2	4,1	4,1	47

"Antes" significa la media de los cuatro días anteriores al de la inyección de ACTH. "ACTH", el día que se inyectan 25 mg. de ACTH intramuscular. "Después", la media de los cuatro días siguientes al de la inyección.

cuadro II), en que el cociente Na/K experimentó una disminución considerada como normal (de 4,90 a 3,14), aunque con la particularidad de no recuperarse en los días siguientes (sigue en 3,3), mientras los eosinófilos mostraron un anormal descenso del 21 por 100. En cambio, en

de los electrolitos urinarios, pues es más fácil que durante las veinticuatro horas se manifiestaran otras influencias que pudieran contrarrestar y desvirtuar la acción del ACTH.

Efecto de la administración de hidrocortisona, prednisolona y DOCA.

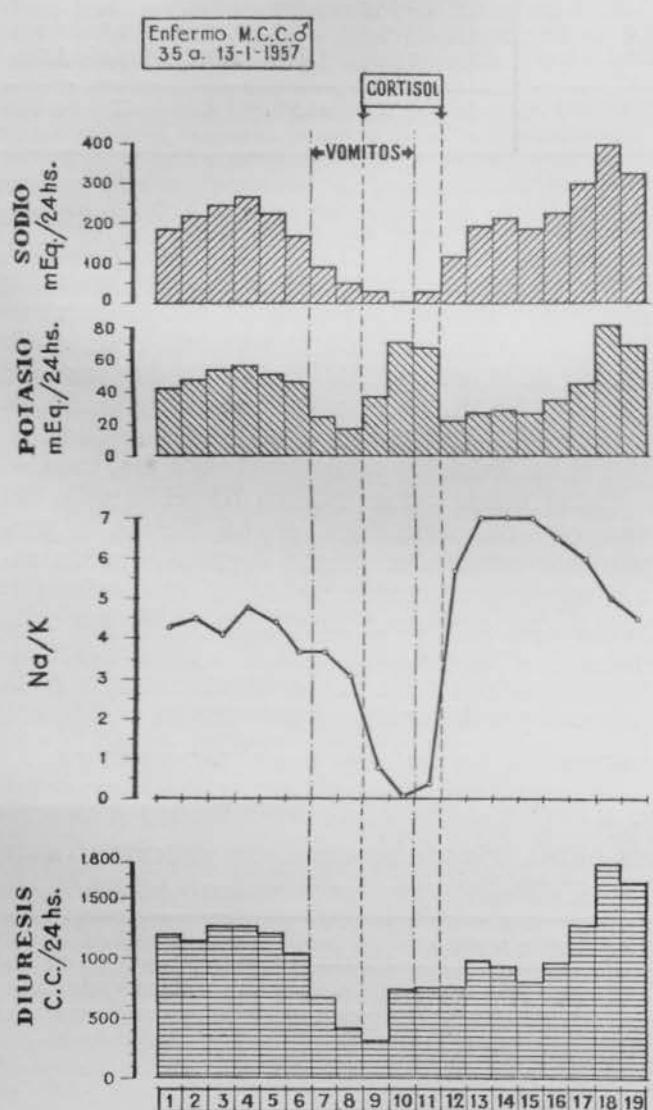


Fig. 1.

nuestro segundo enfermo, M. C. C., en las dos ocasiones en que fué explorado, el cociente Na/K o no se modificó o incluso ascendió, mientras los eosinófilos mostraron una caída comparable a la de varios casos normales (de 46 a 47 por 100).

Naturalmente, estas dos pruebas, tal como las hemos realizado nosotros, no son directamente comparables, pues mientras la de los eosinófilos se hace sobre un plazo de cuatro horas, el descenso del cociente Na/K se basa en la orina recogida durante la veinticuatro horas siguientes a la inyección del ACTH. Sin embargo, se ve fácilmente que la modificación del cociente es más fiel y constante que la de los eosinófilos, con su arbitrario límite del 50 por 100, máxime si se tiene en cuenta que la diferencia de plazo iría en contra de la utilidad del examen

En dos ocasiones diferentes se administró hidrocortisona (cortisol) al enfermo M. C. C. La primera vez (fig. 1) se emplearon 80 mg. diarios de Cortril durante tres días seguidos, precisamente en plena crisis de deshidratación, vómitos y oliguria, y cuando ya el cociente Na/K en orina había empezado a descender. El primer día el volumen de orina se hace mínimo (335 c. c.) y con ello desciende enormemente el sodio (33 mEq./día), mientras el potasio, que ya en los días anteriores había venido disminuyendo de modo paralelo a la diuresis y a la soduria, en este primer día de administración de cortisol aumenta bruscamente (de 17 mEq. el día anterior a 37 mEq.), con lo cual el cociente Na/K, que estaba en 3,1, se pone en 0,8.

El segundo día ocurre algo curioso. El sodio baja todavía mucho más (8 mEq./día) y, sin embargo, la diuresis empieza a aumentar (760 c. c.), al mismo tiempo que el potasio continúa aumentando (71 mEq.). Como consecuencia, el cociente se hunde (0,1).

El tercer día se mantiene la eliminación aumentada de potasio (68 mEq.) y la diuresis (770 c. c.), pero ya el sodio aumenta ligeramente (30 mEq.), y lo mismo el cociente (0,4). Entonces se suspende la medicación y se produce un *fenómeno de rebote* idéntico al que aparece en individuos con suprarrenales normales, del cual hemos comunicado algunos ejemplos en otro lugar² y³. En este caso el rebote no es muy marcado—el potasio baja de 68 a 22 mEq./día, el sodio sube de 30 a 119 y la diuresis apenas se modifica, de 770 a 775 c. c., mientras el cociente Na/K es el que más varía: de 0,4 a 5,7—, seguramente por la corta duración del tratamiento.

En cambio, en otra ocasión se propinó a este mismo enfermo cortisol a dosis de 70 mg. diarios durante un plazo más prolongado—once días (fig. 2)—, y en esta ocasión el “rebote electrolítico” al suspender la medicación fué mucho más intenso. Aquí se ve cómo el descenso de la potasuria se produce el primer día sin terapéutica—de 64 mEq./día baja a 25—mientras el ascenso de la soduria no aparece hasta el día siguiente—de 365 a 688 mEq./día—y lo mismo el de la diuresis—de 1.275 a 3.100 c. c.—. En cuanto al cociente Na/K, que ya aumentó considerablemente el primer día a causa de la gran baja del potasio—de 5,8 a 14—, experimenta el segundo día una subida aún mayor—hasta 19,6—, a pesar de que la potasuria ha vuelto a ascender a 55 mEq./día.

En el enfermo D. G. M. (fig. 3), el efecto del

cortisol no se deja observar tan claramente. Por alguna razón desconocida, la eliminación de potasio se había elevado ya sobre el nivel basal—de 66 a 81 mEq./día—el día anterior al comienzo del tratamiento, de modo que al empezar éste

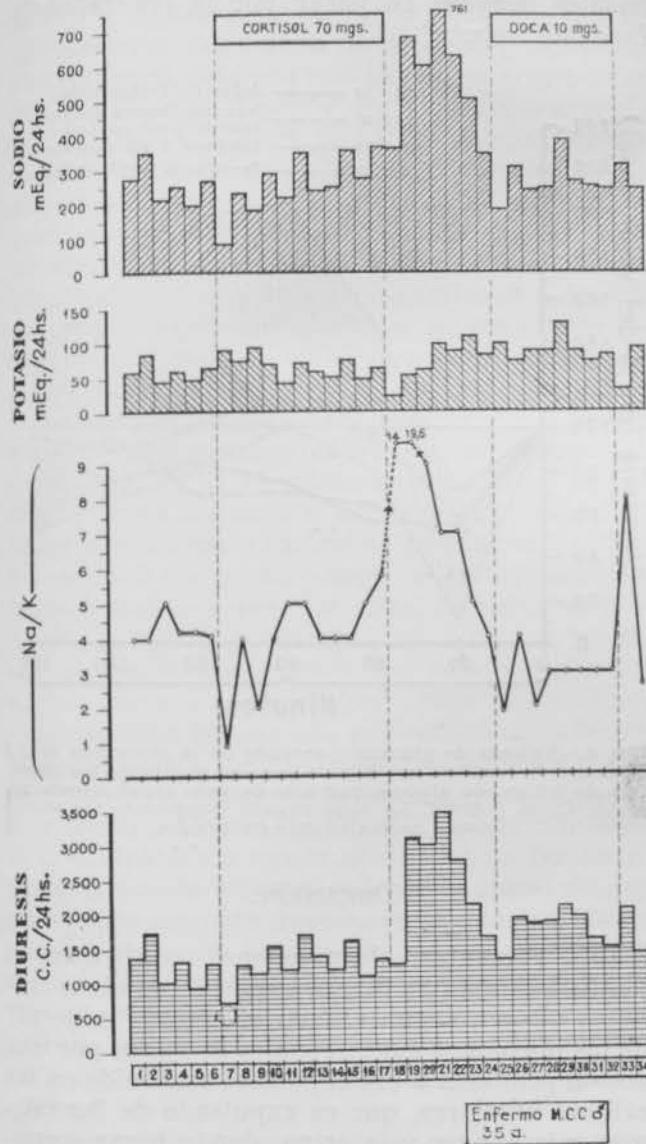


Fig. 2.

hay un aumento insignificante—a 88 mEq.—. En cuanto al descenso del sodio—de 265 a 140 mEq.—y de la diuresis—de 1.700 a 900 c. c.—son bastante marcados, descendiendo el cociente esta vez—de 3,2 a 1,5—aparentemente sólo a expensas de la bajada del sodio. Entonces, en pleno efecto del cortisol, o sea el segundo día de administrarse éste, se dió por la mañana una tableta de 250 mg. de Diamox con el fin de realizar una prueba de funcionamiento renal¹¹ como la hecha al principio de su ingreso en el Servicio, pero esta vez para ver si la prueba se dejaba influir de algún modo por la aplicación simultánea del cortisol. La prueba tuvo las mismas características que la realizada sin hidrocortisona, es decir: Diuresis, primera hora, 30 c. c.; segunda, 100 c. c., y tercera, 180 c. c.; pH, primera hora, 5,5; segunda hora, 7,5 y ter-

cera hora, 7,8. Pero es interesante ver (fig. 3) cómo una única dosis de Diamox altera por completo el efecto del cortisol sobre la orina, de modo semejante a como hemos visto en otros trabajos que lo hace sobre el del ACTH en sujetos con suprarrenales normales^{2, 3 y 4}. En efecto, en este día la excreción de sodio, que había empezado a bajar, sube de nuevo—de 140 a 236 mEq.—, la de potasio desciende de 88 a 78, la diuresis aumenta de 900 a 1.400 c. c. y el cociente Na/K sube de 1,5 a 3.

Al suspender la aplicación de cortisol al enfermo D. G. M. hay también un claro fenómeno de rebote electrolítico (fig. 3) que presenta unas características interesantes. Durante dos días el potasio baja a cifras de eliminación muy es-

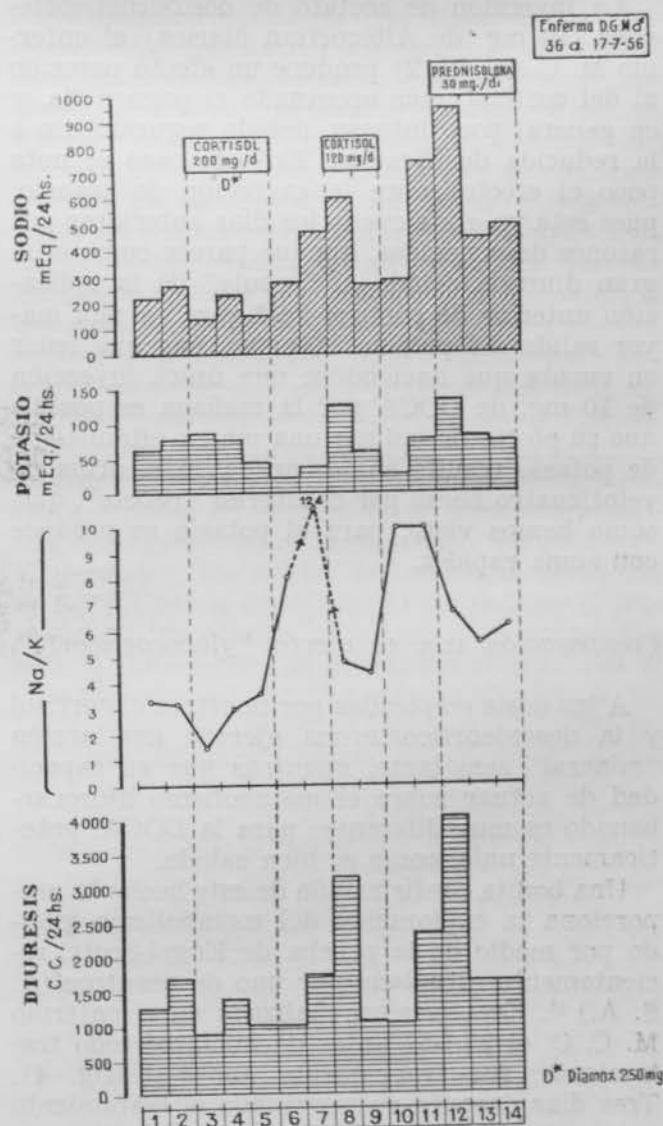


Fig. 3.

casas—22 y 38 mEq., respectivamente—, mientras el sodio sube a 183 y 475, la diuresis a 1.020 y 1.750 y el cociente a 8,1 y 12,4. Es decir, como en el caso anterior, el “rebote” se manifiesta el primer día principalmente por la reducción en la eliminación de potasio, mientras los siguientes predominan el aumento en la excreción de so-

dio y agua. Entonces, en pleno efecto del rebote, o sea el tercer día de éste, volvimos a dar cortisol (120 mg. de Scherosona F), con el sorprendente resultado de producirse una enorme diuresis—3.175 c. c.—con aumento moderado de la soduria sobre la ya muy aumentada del día anterior—de 475 a 605 mEq./día—, pero con una enorme eliminación de potasio—de 38 a 127 mEq./24 horas—. Es decir, que la inyección de cortisol en pleno rebote no modifica para nada el efecto de éste sobre las eliminaciones de sodio y de agua, pero en cambio invierte radicalmente el producido sobre la excreción de potasio.

La administración, días después, de prednisolona a este mismo enfermo (30 mg. de Delta-cortril diarios) (fig. 3) reproduce exactamente este mismo efecto del cortisol.

La inyección de acetato de desoxicorticosterona (10 mg. de Altecortian diarios) al enfermo M. C. C. (fig 2) produce un efecto parecido al del cortisol, más acentuado el primer día, y en general poco intenso, debido seguramente a la reducida dosificación. En este caso se nota poco el efecto sobre la excreción de potasio, pues ésta ya era elevada los días anteriores por razones desconocidas, aunque parece como si la gran diuresis debida al "rebote" de la aplicación anterior de cortisol "obligara" a una mayor salida del potasio. Además, hay que tener en cuenta que haciéndose una única inyección de 10 mg. de DOCA por la mañana es posible que su efecto de inducir una mayor eliminación de potasio resulte enmascarada en la orina de veinticuatro horas por el ulterior "rebote", que, como hemos visto, para el potasio se produce con suma rapidez.

Comparación con el efecto "glucocorticoide".

A las dosis empleadas por nosotros el cortisol y la desoxicorticosterona ejercen una acción "mineral" semejante, mientras que su capacidad de actuar sobre el metabolismo hidrocarbonado es muy diferente; para la DOCA, prácticamente nula, como es bien sabido.

Una bonita confirmación de este hecho la proporciona la exploración del metabolismo glicídico por medio de la prueba de Engel-Scott, recientemente estudiada por uno de nosotros (A. S. A.) ¹³. Esta prueba, realizada en el enfermo M. C. C. el 28-I-57 antes de iniciarse todo tratamiento, fué francamente anormal (fig. 4). Tres días después de terminado el tratamiento con cortisol, el 20-II-57, la curva se había normalizado, y esta normalidad persistía aún el 25-II-57, o sea ocho días después de suspender el cortisol y cuando empieza un nuevo tratamiento con DOCA. El 8-III-57, terminado el tratamiento con DOCA, la curva ha vuelto a hacerse anormal.

También es digno de notarse la diferencia en la duración del efecto "mineral" y el efecto "orgánico" o "glucocorticoide" del cortisol. Como

hemos visto, ocho días después de interrumpir el tratamiento aún persistía el efecto favorecedor de la hormona sobre el metabolismo glicídico, mientras que su acción sobre el metabolismo mineral revierte rápidamente, volviendo en pocos días las eliminaciones urinarias a los niveles basales después de pasar por la contrapuesta fase del "rebote".

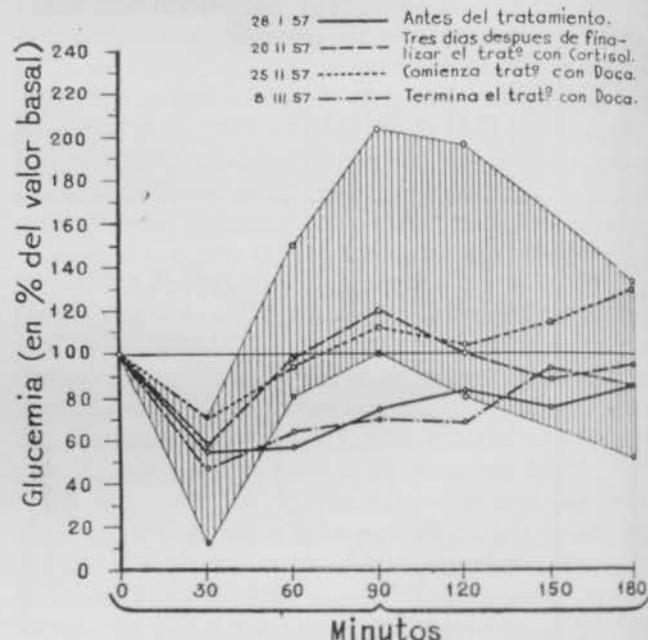


FIG. 4.—Valores de glucemia después de la inyección de 0,1 unidades de insulina por kilo de peso en el minuto 0 e ingestión de 0,8 gr. de glucosa por kilo de peso en el minuto 30, según ENGEL y SCOTT. La zona rayada comprende las variaciones normales de esta prueba.

DISCUSIÓN.

Las presentes observaciones confirman el punto de vista que hemos expuesto en otros trabajos ^{2, 3 y 4}, según el cual el efecto "mineral" de las hormonas suprarrenales se ejerce por una acción primaria sobre el potasio contenido en las células tubulares, que es expulsado de las mismas a la sangre y la orina, dando lugar secundariamente a la retención de sodio y agua. Esta opinión está en contradicción con la de HOWELL y DAVIS ¹⁴ y JEANNERET, ESELLIER y HOLTMAYER ¹⁵, y en parte coincide con la expresada por PITTS ¹⁶ y ¹⁷ y por DUSTAN, CORCORAN y PAGE ¹⁸.

Algunos hechos necesitan ser especialmente comentados. En primer lugar, parece sorprendente que en nuestros enfermos, cuya respuesta al ACTH, tanto electrolítica como citosangüínea, fué repetidamente nula, manifiesten, sin embargo, algunas reacciones, como el aumento de eliminación de sodio al aumentar la ingestión de sal, y la oliguria con retención de sodio como consecuencia de la fiebre y deshidratación, que se consideran en los individuos normales mediadas por las suprarrenales. Varias explicaciones son posibles: 1) En el enfermo suprarrenal estaría más afectada la producción de "glucocorticoides" (cortisol) que la de "mineral-

corticoides" (aldosterona). Como se sabe que está casi bajo la dependencia de la hipófisis¹⁹, es comprensible que el ACTH no induzca respuesta suprarrenal, mientras que los estímulos extrahipofisarios que gobiernan la secreción de aldosterona (volumen extracelular o plasmático²⁰ y²¹, ingestión de sodio²² y²³ o de potasio²⁴) continuarian regulando ésta en tal situación. Sin embargo, esta explicación no es muy probable, puesto que el profundo trastorno electrolítico de estos enfermos no parece compatible con una secreción conservada de aldosterona. 2) La disminución en la excreción de agua, sodio y potasio que se observa en la deshidratación aguda, sería producida por la reducción del filtrado glomerular consecutiva a la disminución del volumen de sangre circulante. A su vez el aumento de eliminación de sodio y agua producido por la dieta rica en sal estaría mediado asimismo por el aumento del filtrado glomerular que esta dieta llevaría consigo (expansión del espacio extracelular); y 3) De acuerdo con la tesis de INGLE²⁵, quien atribuye a las hormonas suprarrenales una acción solamente "permisiva", es decir, modulando y adecuando a las necesidades unas reacciones que, sin ellas, también se producen, podemos pensar que estos hechos traducen la reactividad propia del tejido tubular a ambas situaciones. Aunque estas dos últimas explicaciones son ambas perfectamente admisibles, y pueden incluso actuar combinadas, nos inclinarnos a conceder la máxima probabilidad a la tercera. En cualquier caso, la reacción ante la deshidratación aguda se diferencia fácilmente de la acción suprarrenal por el hecho de que en aquélla también disminuye la eliminación de potasio en lugar de aumentar, como en ésta. Y en cuanto al efecto de la dieta rica en sal, nos parece asimismo que el no objetivarse variación alguna en la cantidad de potasio eliminado indica que no se halla mediado por la aldosterona.

Estas observaciones tienen importancia porque se ha dicho que en el sujeto normal la eliminación de aldosterona guarda una relación estrictamente recíproca con el contenido en sodio de la dieta, y se correlaciona a su vez directamente con el cociente K/Na de la orina²⁶ (o lo que es lo mismo, inversamente con el cociente Na/K usado por nosotros). Es evidente que en el enfermo addisoniano tales relaciones no se mantienen, lo que indica la necesidad de una gran cautela al trasladar a la Patología los resultados de las investigaciones fisiológicas.

Así como el ACTH en el enfermo con insuficiencia suprarrenal no ejerce ningún efecto sobre el volumen y composición de la orina, en cambio, el cortisol, como es lógico, se comporta aproximadamente igual que en los normales. Hay, sin embargo, una diferencia. En los normales, el aumento de excreción de potasio se produce sólo el primer día², ³ y⁴, mientras en los días siguientes predomina la retención del

sodio. Aquí, en cambio, la eliminación aumentada de potasio persiste durante dos o tres días. La explicación puede ser el encontrarse las células de estos enfermos cargadas de potasio, por lo que la acción hormonal puede ejercerse más prolongadamente.

El *fenómeno de rebote electrolítico* que vimos se producía en los individuos con suprarrenales normales al suprimir la administración hormonal (bien de ACTH o de cortisol² y³), se presenta igualmente en el enfermo addisoniano, pero en éste, naturalmente, sólo con el cortisol. Este fenómeno consiste en la producción durante varios días de una orina muy aumentada de volumen, rica en sodio y con muy poco potasio, por lo que el cociente Na/K, que durante la aplicación hormonal permaneció bajo, se eleva considerablemente. Es digno de notarse que en esta fase los hechos siguen el mismo orden, es decir, que *primero desciende drásticamente la eliminación total de potasio*, lo que va seguido en días ulteriores por la "suelta" del sodio y del agua, una razón más que confirma que son los movimientos del potasio (hacia fuera de las células bajo el influjo de las hormonas, hacia dentro cuando faltan éstas) los que determinan decisivamente el destino del sodio y del agua.

Nosotros habíamos interpretado anteriormente este "rebote" como consecuencia de la inhibición pasajera de la hipófisis por el aumento de corticoides circulantes². Durante la administración de ACTH o de hidrocortisona aumentaría el nivel en plasma de 17-hidroxicorticoides (endógenos en el primer caso, exógenos en el segundo), los cuales inhibirían la secreción de ACTH por la hipófisis. Al suspenderse el tratamiento las células tubulares se encontrarían ante la falta aguda de hormonas propias, por el cese suprarrenal al faltar a éstas el estímulo hipofisario, y por lo tanto funcionarían como en un caso de insuficiencia suprarrenal. Sería, pues, una verdadera "insuficiencia suprarrenal trasitoria yatrogénica". Ahora bien, en el enfermo de Addison, en el que repetidamente se ha comprobado que el ACTH no provoca ninguna respuesta suprarrenal, el fenómeno del "rebote" corresponde a un proceso estrictamente celular; es decir, que así como los esteroides suprarrenales hacen salir al potasio de las células, produciendo una acidosis intracelular que favorece la reabsorción del sodio⁴, al suspenderse su acción *esta misma acidosis reclama la entrada del potasio en las células y con ello se invierten todos los fenómenos urinarios*.

RESUMEN.

En la insuficiencia suprarrenal algunas reacciones que en el sujeto normal se atribuyen a la mediación de estas glándulas, como el aumento de eliminación de sodio al aumentar su ingestión y la respuesta con retención de sodio y

oliguria a la deshidratación aguda, se siguen verificando, lo que se interpreta en parte por corresponder a las hormonas suprarrenales una acción solamente facultativa—"permisiva" en el sentido de INGLE.

La administración de cortisol a estos enfermos tiene un efecto sobre la diuresis y sobre los electrolitos urinarios en general idéntico al que produce en personas con suprarrenales normales, aunque con algunas pequeñas diferencias, cuyo significado se discute. Estas observaciones confirman la opinión de los autores, que han expuesto en otros trabajos, según la cual el efecto de las hormonas suprarrenales se ejerce primariamente por una expulsión del potasio contenido en las células del tubo renal, que conduce ulteriormente a la retención de sodio y agua.

La inyección de ACTH no modifica el cociente Na/K en orina, a diferencia de lo que ocurre en personas normales, lo que puede tener un cierto interés diagnóstico.

Agradecemos la colaboración prestada en la realización de este trabajo a los alumnos internos señores Conchillo (F.), Rodríguez (F. J.) y Oehling (S.), así como al ayudante técnico señor ERENAS.

Agradecemos asimismo a los laboratorios Alter, Pfizer y Schering, y a sus delegados en Granada, su amable suministro de los preparados Altecortian y Adrecortan Alter, Cortril y Deltacortril Pfizer y Scherosona F Schering, respectivamente, que hemos utilizado en estas investigaciones.

Nota.—En prensa este artículo ha sido publicado (en *British Med. Jour.*, 5.052, 2, 1.009, 1957) un trabajo por G. W. THORN y cols. que confirma nuestras observaciones sobre el metabolismo hidrocarbonado.

BIBLIOGRAFIA

1. NÚÑEZ CARRIL, J., SÁNCHEZ AGESTA, A., ESPINAR LAFUENTE, M., DÍAZ NOGALES, J., MORA LARA, R. J. y ORTIZ DE LANDÁZURI, E.—Rev. Clín. Esp., 59, 83, 1955.
2. ORTIZ DE LANDÁZURI, E., ESPINAR LAFUENTE, M. y SÁNCHEZ AGESTA, A.—Tratamiento del asma bronquial con esteroides. Ponencia al IV Congreso Nacional de Alergia. Barcelona, octubre 1956.
3. ORTIZ DE LANDÁZURI, E., ESPINAR LAFUENTE, M. y SÁNCHEZ AGESTA, A.—(En publicación).
4. ESPINAR LAFUENTE, M., SÁNCHEZ AGESTA, A., NÚÑEZ CARRIL, J. y ORTIZ DE LANDÁZURI, E.—Rev. Clín. Esp., 67, 227, 1957.
5. GROLLMAN, A.—The Adrenals. Baltimore. Williams and Wilkins, Co., 1936.
6. 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.
7. 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.—J. Med., 248, 232, 284, 323, 369 y 414, 1953.
8. JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Lancet, 2, 1.135, 1936.
9. JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Enfermedades de la Nutrición. Tomo III de las Lecciones de Patología Médica, segunda ed., pág. 634. Barcelona, Ed. Científico-Médica, 1941.
10. CONN, J. W.—Arch. Int. Med., 97, 135, 1956.
11. ESPINAR LAFUENTE, M.—Rev. Clín. Esp., 63, 94, 1956.
12. THORN, G. W., FORSHAM, P. H., PRUNTY, F. T. e HILLS, A. G.—J. Am. Med. Assoc., 137, 1.005, 1948.
13. SÁNCHEZ AGESTA, A. y NÚÑEZ CARRIL, J.—Rev. Clín. Esp., 61, 11, 1956.
14. HOWELL, D. S. y DAVIS, J. O.—Am. J. Physiol., 179, 359, 1954.
15. JEANNERET, P., ESSELLIER, A. F. y HOLTMEIER, H. J.—Helv. Med. Acta, 23, 60, 1956.
16. PITTS, R. F.—Klin. Wschr., 33, 365, 1955.
17. GIEBISCH, G., MACLEOD, M. B. y PITTS, R. F.—Am. J. Physiol., 183, 377, 1955.

18. DUSTAN, H. P., CORCORAN, A. C. y PAGE, I. H.—J. Clin. Invest., 35, 1.357, 1956.
19. GAUNT, R., RENZI, A. A. y CHART, J. J.—J. Clin. Endocrinol. Metab., 15, 621, 1955.
20. MULLER, A. F., RIONDEL, A. y MACH, R. S.—Lancet, 1, 831, 1956.
21. BARTTER, F. C., LIDDLE, G. W., DUNCAN, Jr., L. E., BARBER, J. K. y DELEA, C.—J. Clin. Invest., 35, 1.306, 1956.
22. LUETSCHER, Jr., J. A. y AXELRAD, B. J.—Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 87, 650, 1954.
23. LUETSCHER, Jr., J. A. y JOHNSON, B. B.—J. Clin. Invest., 33, 1.441, 1954.
24. LARAGH, J. H. y STOERK, H. C.—J. Clin. Invest., 36, 383, 1957.
25. INGLE, D. J.—J. Endocrinol., 8, 23, 1952.
26. MULROW, P. J., LIEBERMAN, A. H., JOHNSON, B. B. y LUETSCHER, Jr., J. A.—J. Clin. Invest., 35, 726, 1956 (abstract).

SUMMARY

In adrenal insufficiency some reactions, which in the normal subjects are ascribed to the mediation of these glands, such as increase in sodium excretion when its intake is increased and the response to acute dehydration with sodium retention and oliguria, continue to take place. This is partly interpreted as being due to the fact that adrenal hormones play only an optional "permissive" in Ingle's sense-role.

The administration of cortisol to these patients has an effect on diuresis and on urinary electrolytes which is on the whole identical with that induced in people with normal adrenal glands, though some minor differences, whose significance is discussed, may be noticed. These observations confirm the writers' opinion, reported elsewhere, that the effect of adrenal hormones is primarily exerted by means of release of potassium contained in renal tubule cells which subsequently leads to sodium and water retention.

The injection of ACTH does not modify the Na/K ratio in the urine, in contrast to the findings in normal subjects.

ZUSAMMENFASSUNG

Verschiedene Reaktionen die bei normalen Menschen der Vermittlung der Nebennieren zugesprochen werden, wie z. B. erhöhte Sodiumausscheidung bei erhöhter Sodiumaufnahme, sowie Sodiumretention und Oligurie als Reaktion auf eine akute Deshydratation, bestehen auch bei Nebenniereninsuffizienz weiter, so dass man darin zum Teil nur eine fakultative "zulässige" Wirkung der Nebennierenhormone im Sinne Ingle's erblicken kann.

Die Verabreichung von Cortisol in diesen Kranken hat im allgemeinen dieselbe Wirkung auf die Diurese und Elektrolyten im Harn, wie man sie bei Personen mit normalen Nebennieren beobachten kann, wenngleich mit einigen kleinen Unterschieden, deren Bedeutung besprochen wird. Diese Beobachtungen bestätigen die von den Autoren in anderen Berichten geäuserte Meinung, wonach die primäre Wirkung der Nebennieren eine Ausscheidung des Kaliumgehaltes der Zellen der Nierenröhren ver-

anlassst, welche dann nachträglich zur Sodium und Wasserretention führt.

Im Gegensatz zu dem was man bei normalen Personen beobachtet, ändert hier die Injektion von ACTH den Quotienten Na/K im Harn nicht diese Tatsache kann somit von gewissem diagnostischem Interesse sein.

RÉSUMÉ

Dans l'insuffisance surrénale, certaines réactions, que l'on attribue chez le sujet normal à la médiation de ces glandes (augmentation de l'élimination de sodium en augmentant son ingestion, réponse avec retention de sodium et oligurie à la deshydratation aigüe) se produisent également. On n'interprète ceci qu'en partie puisqu'il correspond aux hormones surrénales une action seulement facultative—"permisive" selon l'idée de Ingle.

L'administration de cortisol à ces malades a un effet sur la diurèse et sur les électrolytes urinaires en général identique à celui qu'il produit chez les personnes avec des surrénales normales, quoique avec de légères différences dont on discute le sens. Ces observations confirment l'opinion des auteurs, exposée dans d'autres travaux, d'après laquelle l'effet des hormones surrénales s'exerce d'abord par une expulsion du potassium contenu dans les cellules du tube rénal, qui conduit ensuite à la retention de sodium et d'eau.

L'injection de ACTH ne modifie pas le quotient Na/K en urine, à différence de ce qui se produit chez les personnes normales; ceci peut avoir un certain intérêt diagnostique.

funcional sin unidad etiológica. Ello nos lleva de la mano hacia una generalización patológica extraordinaria, que nos dice a su vez de la extensión del problema. La reacción asmática, como afirma JIMÉNEZ DÍAZ, es un síndrome funcional que sucede a las más diversas causas. Estas son las que nos rodean y acucian. El concepto social del asma es, pues, extraordinario, porque tal padecimiento sume en la amargura a un buen número de mortales. Que sea funcional o que sea orgánico, es decir, producido por procesos orgánicos, o por una causa estrictamente funcional, es una división baladí. Nosotros estimamos que la mayoría de las asmas tienen un lecho orgánico, si los estudiamos en sus pormenores, aunque en apariencia no lo parezca. Además, las lesiones orgánicas van delimitándose con la persistencia del síndrome, ya porque la etiología como tal se manifieste, ya porque las consecuencias del estado asmático, en sus accesos o en su forma larvada o silenciosa, vaya creando condiciones orgánicas patológicas. SUBIZA y FARRERÓN han insistido en la complejidad del lecho asmático: proceso infeccioso, alérgico, psíquico, neurovegetativo, etcétera. Fensemos, pues, la importancia que esta compleja y diversa etiología patológica tiene y las relaciones con lo social.

En el estado actual de la ciencia, sinteticemos dos conclusiones:

- Que no existe ningún agente externo que actúe como causa primaria del asma.
- Que dicha causa es interna, reside en el propio organismo y, posiblemente, en el sistema neurohormonal.

¿Qué entendemos por concepto social? A mi juicio, es también extenso y difícil de delimitar. En lo social entra, sin duda, la historia, la extensión de la enfermedad, la invalidez, los trastornos sobre la raza y la economía, no sólo del enfermo y su familia, sino sobre la economía del país, la prevención y la terapéutica, la herencia, la constitución y tantas cosas más.

Intentaremos dar una noción somera de todo ello.

HISTORIA.

Cinco hitos merecen de recordarse en lo concerniente al asma:

1.º Las primitivas ideas de HIPÓCRATES y GALENO, que son los autores de la palabra asma, disnea y ortopnea, que tienen sabor de observación clínica y de explicación filosófica. El asma entra en un confuso grupo de enfermedades respiratorias.

2.º La sugerencia de VAN HELMONT—asmático—, que destaca el papel del factor nervioso, compara el asma con la epilepsia y habla del factor hereditario y predisponente y aun de algún alimento capaz de desencadenarlo.

3.º Las investigaciones de la escuela inglesa con TOMÁS WILLIS, FLOYER y BREE—todos asmáticos—, que confirman los apuntes de HEL-

VALOR SOCIAL DEL ASMA (*)

C. BLANCO-SOLER.

Servicio de Medicina General y Nutrición del Hospital Central de la Cruz Roja.
Jefe: Profesor C. BLANCO-SOLER.

Hagamos unas premisas, es decir, formulemos unos previos conceptos: El asma "no es una enfermedad fundamentalmente de agente, sino de reacción a entes que resultan inofensivos para los no asmáticos". Se necesita, pues, una especial condición individual, producida por circunstancia anterior, que será la verdadera causa: disreacción, atopía, alergia, etc.

El asma es, según PEDRO PONS, una entidad

(*) Lección de clausura del curso sobre Alergia, dado en el Servicio de Medicina General del Hospital Central de la Cruz Roja en Madrid.