

## ORIGINALES

## ALTERACIONES ELECTROLITICAS EN LAS NEFROPATIAS

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

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

A lo largo de estos últimos años hemos venido estudiando sistemáticamente el comportamiento de los electrolitos en los enfermos con nefropatías (\*), y al revisar esta amplia experiencia hemos entresacado algunos hechos—a modo de facetas de sus características funcionales—que consideramos de utilidad para con ellos permitirnos conocer mejor algunos aspectos de lo que podríamos denominar la fisiología del recambio del agua y los electrolitos en la insuficiencia renal (I. R.).

El tema es muy difícil de precisar, dado que si ya de por sí cualquier aspecto de la función renal es muy complejo<sup>1</sup>, tanto en el estado de normalidad como en el curso de las polifacéticas nefropatías, en lo que se refiere al recambio de los electrolitos aparecen aún mayores dificultades por existir una interrelación tanto del agua con los solutos como de éstos entre sí, por lo que cuando creemos que un hecho está fielmente consignado surgen nuevas posibilidades interpretativas<sup>2</sup>. Sin embargo, precisamente en la grave I. R. postnefritica, que es a la que dedicamos nuestra atención, por su misma limitada actividad funcional, a veces los hechos adquieren tan esquemática representación que nos permiten conocer mejor algunos aspectos peculiares de su capacidad de adaptación. Es sobre esta especial capacidad funcional de la I. R. sobre la que intentaremos exponer nuestras observaciones, por si con ello se pueden deducir futuras pruebas de exploración o al menos su mecanismo de adaptación.

Lo más delicado de nuestras deducciones, a la vista de los hechos observados, es establecer en

cierto modo los límites de lo que es consecuencia directa de la peculiar actividad hemodinámica (flujo renal, fracción de filtración, carga de solutos y edema renal intersticial) en la I. R., de lo que podría ser consecuencia de perturbaciones enzimáticas y hormonales, tales como las alteraciones de los esteroides corticales, hormonas hipofisarias y los mismos fermentos celulares.

De lo que vamos a exponer podríamos anticipar que en la I. R. grave lo que predomina sobre todo es la perturbación funcional hemodinámica, es decir, que a medida que el riñón—especialmente en la esclerosis renal—se va haciendo insuficiente, es la falta de flexibilidad funcional hemodinámica lo más sobresaliente<sup>3</sup>. En este sentido nuestras observaciones sobre los cambios de postura, las fases de hipertensión y la diuresis osmótica en la esclerosis renal son argumentos muy demostrativos. Ello no supone que no existan alteraciones de orden enzimático, e incluso que éstas no puedan cerrar el cuadro general de la I. R., como sucede en el fallo de la actividad formadora de amoníaco para el equilibrio ácido-base, o las modificaciones del intercambio sodio-potasio, pero en general éstas ocuparán un lugar menos aparente. Podríamos decir que en la esclerosis renal el riñón a medida que camina hacia la gran insuficiencia se va mecanizando.

Finalmente haremos un estudio sobre el comportamiento del calcio y el fósforo en estos estados de I. R., ya que muchas veces pueden existir hondas alteraciones en el metabolismo de estos elementos.

Dividiremos por lo tanto nuestro estudio sobre las alteraciones electrolíticas en la I. R. siguiendo este orden:

- Factores "hemodinámicos" (ortostático, vasoconstrictor, edema intrarrenal, diuresis osmótica) (\*).
- Factores "enzimáticos" (equilibrio ácido-base y eliminación de sodio y potasio); y
- Metabolismo del calcio y del fósforo.

## I. FACTORES HEMODINÁMICOS.

*Ortostatismo.*—Tanto la postura como la diferencia de actividad repercuten intensamente sobre la eliminación de agua y electrolitos en los enfermos renales, revelando un fallo en la capacidad de adaptación que es característica

(\*) Diariamente a los enfermos con procesos renales se les alimentaba con dietas conocidas y se recogía la diuresis de veinticuatro horas para determinar en ella los electrolitos (sodio y potasio de modo sistemático, además de lo que en cada caso se consideraba útil). Con una cierta regularidad se determinaban en sangre urea, creatinina, sodio, potasio, cloro y reserva alcalina. Además se seguía cuidadosamente la evolución clínica, peso, datos generales de exploración, etc. Cuando hacemos comentario a una observación, ésta representa una etapa evolutiva, pero su estudio está entresacado de todo el curso de la enfermedad, que a veces alcanza a años de diaria observación. Podríamos decir que nuestras observaciones representan primeros planos de una larga película en que se ha seguido día tras día el balance electrolítico.

(\*) La diuresis osmótica se incluye en este apartado por considerar que la sobrecarga de solutos al tubulo favorece pasivamente la diuresis.

del sujeto normal. Así, por ejemplo, se sabe que al asumir la posición erecta se produce normalmente un descenso brusco e intenso del flujo de plasma renal (RPF), mientras que el filtrado glomerular (GFR) desciende mucho menos y de forma más lenta y gradual, elevándose por consiguiente la fracción de filtración (FF) (KING y BALDWIN<sup>5</sup>). En cambio, el enfermo renal no es capaz en estas circunstancias de mantener normal su GFR mediante la elevación de la fracción filtrada, dando lugar así a una marcada retención de agua y solutos al pasar de la posición echada a la erecta<sup>6</sup>. Junto a esto, otros factores como la actividad muscular, la dieta y el ritmo biológico diurno afectan sin duda de modo diverso a la función renal en el enfermo que en el sano, no ya sólo en su faceta glomerular, sino también en la tubular, desconociéndose hoy si estos factores actúan por intermedio de influjos hormonales o por circunstancias intrínsecamente renales, entre ellas las hemodinámicas. No podemos aquí extendernos en la interpretación de estas cuestiones, que han sido magníficamente revisadas en un reciente trabajo de MULLER<sup>7</sup> y en la discusión que le sigue.

Nuestra observación a este respecto (fig. 1) es muy interesante: Si la enferma E. P. A., con una nefropatía hipertensiva maligna, permanecía en absoluto reposo en cama durante las veinticuatro horas del día, la eliminación de agua y sodio era ligeramente inferior por el día que por la noche (de modo inverso a lo que es normal), y aun cuando el GFR era más bajo en las horas

nocturnas; en cambio, si durante el día estaba algún tiempo levantada (cuatro horas por la mañana, de nueve a trece), entonces la eliminación de agua y sodio se reducía drásticamente en esas horas en que estaba levantada, aumentando de modo considerable por la noche, al mismo tiempo que el GFR seguía la misma variación. La eliminación de potasio, en cambio, no siguió estas alternativas, demostrando su independencia de los factores que regulan la excreción de agua y de sodio.

Esta observación demuestra cómo sobre la inversión del ritmo diurno normal de la diuresis que es característico de los enfermos circulatorios y renales y que en nuestra enferma se apreciaba ya en reposo, se imbrican otras influencias derivadas del cambio de posición y de la actividad y que, en nuestro caso al menos, aparentan ser de orden hemodinámico, como lo indican la notable modificación del GFR y la invariabilidad de la potasuria.

*Crisis hipertensiva.* — Una observación similar encontramos en la misma enferma (fig. 2). Desde comienzos de 1956 (véase mitad superior de la figura) esta enferma, con una uremia entre 1 y 2 gr. por 1.000 e hipertensión arterial permanente, venía teniendo orinas con una densidad monótona (1.010 a 1.014 como máximo) y diuresis alrededor del litro y medio. El 27-I-58 ingresó por tercera vez en nuestro Servicio, en el curso de un grave accidente hemorrágico (epistaxis incoercible), con T. A. de 260/180 (véase mitad inferior de la figura). Apenas orinaba, sin que, por el estado semiinconsciente en que se encontraba, pudiéramos precisar la diuresis. Sin embargo, una muestra de orina recogida por sonda el día 28 dió una densidad de 1.023. Se empezó a tratar con 2 mg. de reserpina i. v. (aparte de las medidas locales para cohibir la epistaxis), y al día siguiente descendió ya la T. A., orinando 600 c. c. de una orina con un cociente Na/K inferior a la unidad. La evolución ulterior, que puede verse en el gráfico, fué favorable, aumentando la diuresis y la eliminación de sodio, con cociente Na/K progresivamente más alto, al mismo tiempo que mejoraba la T. A. y volviendo la densidad urinaria a valores bajos (hasta 1.007). A últimos de marzo, sin embargo, empeoró nuevamente, sin que respondiera entonces al tratamiento, falleciendo el 2-IV-58.

Aunque no tenemos datos de GFR en los primeros días de este episodio, el aumento en la eliminación de agua y sodio, y consiguientemente del cociente Na/K, a la par que descendía la T. A. anormalmente elevada y se producía bajo la influencia del tratamiento una acentuada mejoría clínica, está de acuerdo con la interpretación de que la oliguria y retención de sodio observadas en este caso dependen de una reducción reversible, y por lo tanto funcional del RPF y el GFR como consecuencia del accidente

## E.P.A. q. 32a NEFROPATIA HIPERTENSIVA

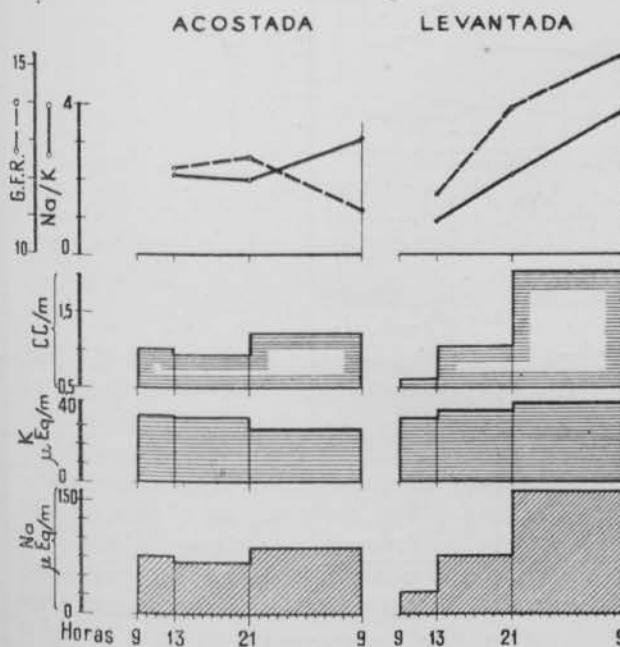


Fig. 1.—Efecto del cambio de postura (acostada = reposo absoluto, y levantada = de 9 a 13 horas, actividad normal por la Sala) sobre el ciclo biológico del GFR y la eliminación de agua y electrolitos. Estos datos representan los valores medios (por minuto) de determinaciones obtenidas, en ambas circunstancias, durante períodos de cuatro días cada uno.

hemorrágico en el curso de una nefropatía crónica en sí irreversible.

Junto a ello es interesante comentar la obtención en un momento de deshidratación y anti-diuresis de una orina con densidad 1.023 en una enferma que venía padeciendo isostenuria desde hacia bastante tiempo. Hechos como éste han sido comentados anteriormente por JIMÉNEZ DÍAZ<sup>8</sup>. Creemos que nuestra observación ayuda a comprender el modo de producirse estas orinas concentradas en tales circunstancias. El episodio descrito en la figura 2 recuerda en cierto modo a los experimentos de BERLINER y DAVIDSON<sup>9</sup>, quienes produjeron orinas más concen-

tradas que el plasma en un riñón, por compresión de la arteria renal de ese lado, mientras el otro riñón del animal, que estaba sometido a diuresis acuosa y por consiguiente en probable ausencia de hormona antidiurética, eliminaba orinas abundantes y diluidas. Modificando la teoría de WIRZ<sup>10</sup> sobre la concentración de la orina, BERLINER<sup>11</sup> ha explicado aquellos resultados considerando que en tal situación experimental casi todo el sodio que pasa en el muy reducido filtrado glomerular es reabsorbido antes de llegar al tubo distal, y la simultánea reducción del RPF "imitaría" el efecto de la hormona antidiurética, obligando a este sodio a per-

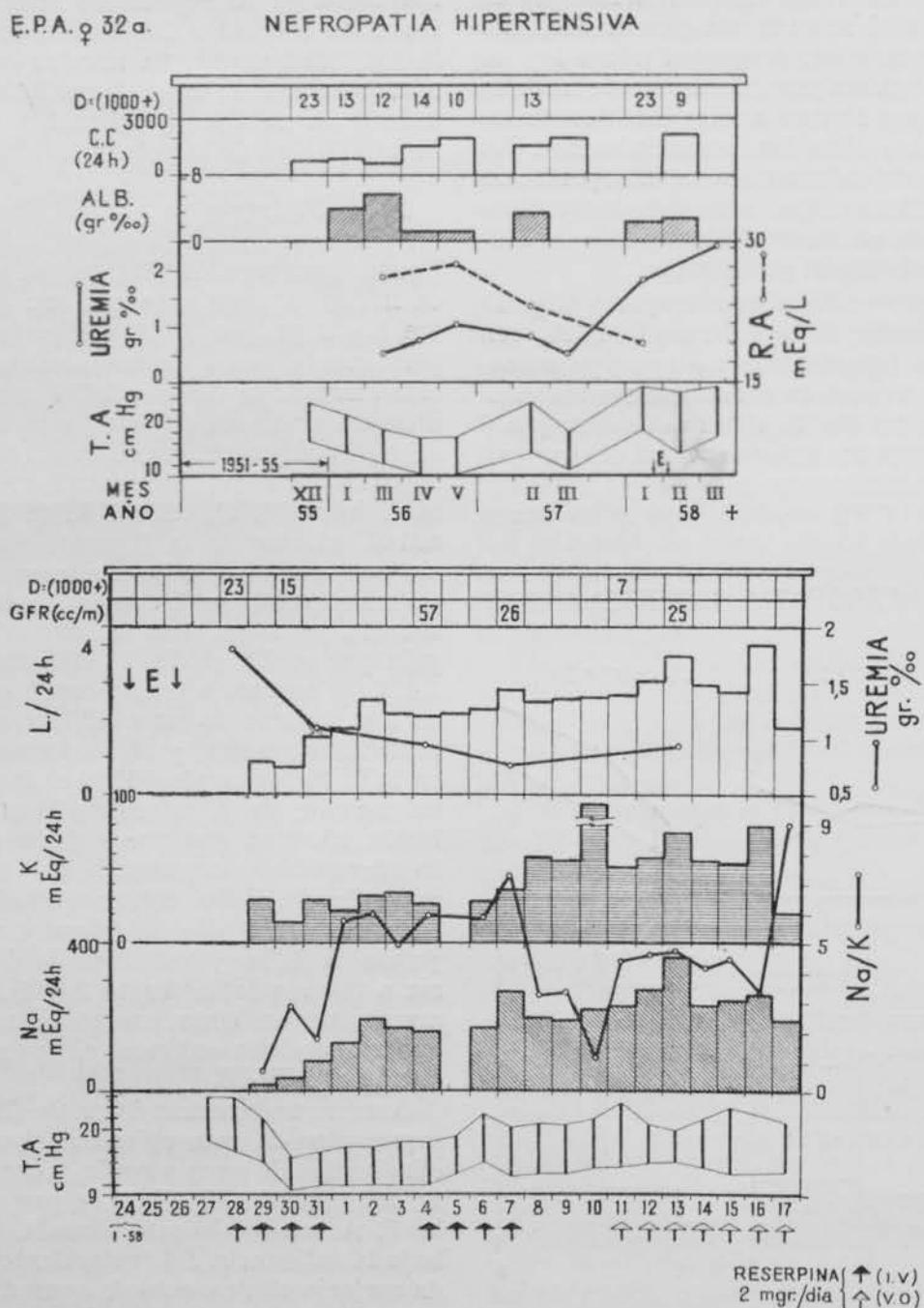


Fig. 2.—Evolución panorámica desde el comienzo de la enfermedad en 1951, y sobre todo desde que ingresa en nuestro Servicio la primera vez (diciembre de 1955), hasta su fallecimiento en 2-IV-58. En la parte inferior se recoge la fase de oliguria primera y la de compensación posterior a partir de una grave crisis hipertensiva—que se acompaña de fuerte epistaxis (E)—desde el día 24 al 30, siendo directamente atendida por nosotros desde el 27 de enero de 1958.

manecer en la región de la médula renal, con lo que se establecería el *desnivel osmótico córtico-papilar* que, según lo observado por WIRZ, sería el responsable de la concentración de la orina. En nuestro caso puede admitirse que una simultánea e intensa vasoconstricción renal bilateral produjo una fuerte reducción tanto de GFR

que la orina se concentre en estos enfermos, pese a la permanente reducción del filtrado glomerular. Es decir, en estos casos hay una reducción global del GFR, pero la filtración "por nefrona" es normal o incluso superior a la normal. En cambio, cuando como en nuestra enferma, y en los experimentos de BERLINER y DA-

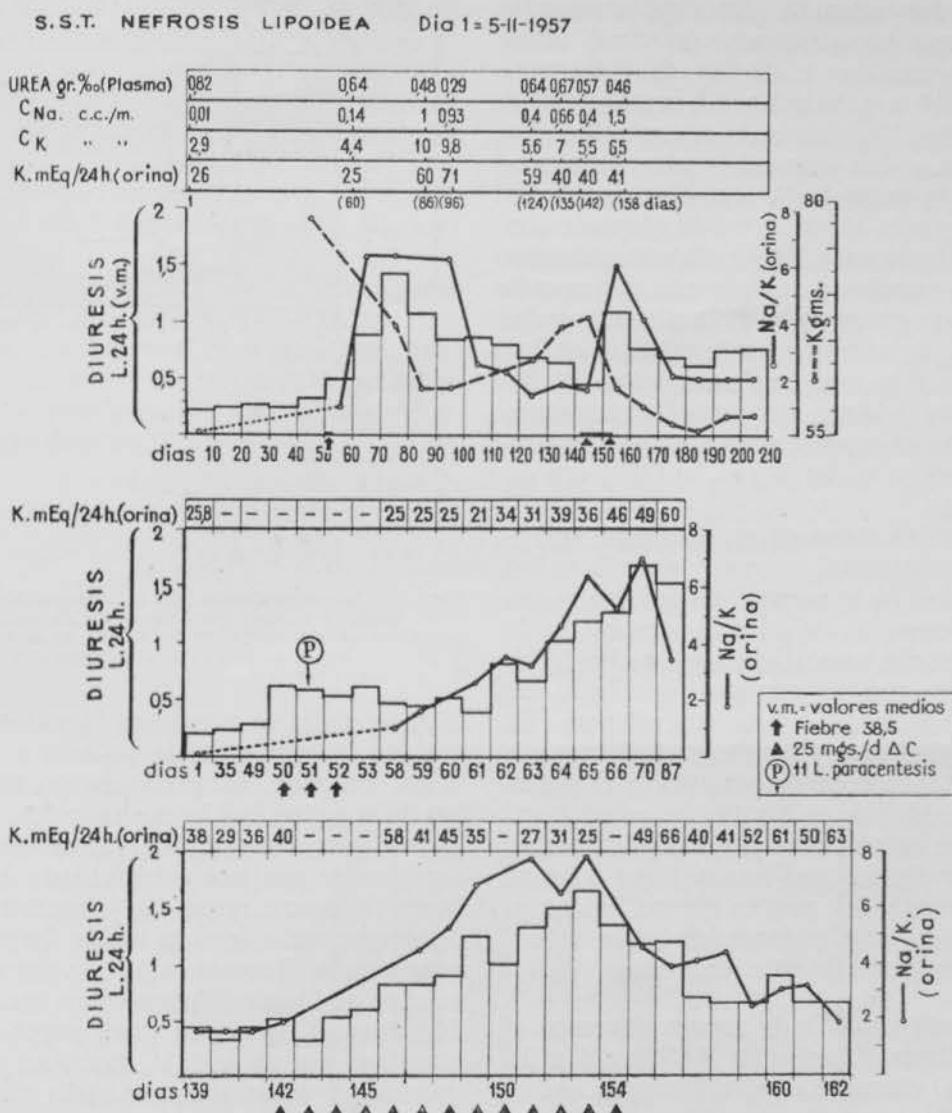


Fig. 3.—Evolución de una nefrosis lipídica con sus ondas de remisión una vez espontáneamente después de unas fiebres no filiadas y otra por la administración de esteroides. Independientemente de otros posibles comentarios, se hace constar la evolución del GFR; el día 100, en fase de oliguria, fué de 54 c. c./min.; el día 136 había subido a 91 c. c./min., y el día 153, en franca diuresis, fué de 121 c. c./minuto.

como de RPF en ambos riñones, creándose así las condiciones hemodinámicas en las que una orina concentrada puede producirse.

Este problema se enlaza con el que después comentaremos de la *diuresis osmótica* en los enfermos renales y su papel en la producción de la isostenuuria, como ha sido sostenido por PLATT<sup>12</sup>. Es seguramente este fenómeno, que se produce como consecuencia de la desproporción entre la carga de solutos a excretar y el número de nefronas intactas capaces de mantener su función, lo que limitando las posibilidades de reabsorción del sodio se opondría al establecimiento del *desnivel osmótico córtico-papilar* e impediría

VIDSON<sup>9</sup>, la reducción de GFR es funcional y reversible, por vasoconstricción, afectaría probablemente por igual a todas las nefronas.

*Síndrome nefrótico*.—Se ha demostrado que en el curso de este proceso existe un aumento de secreción de aldosterona por las suprarrenales que sería responsable de la retención de sodio. Es dudoso si la retención de agua concomitante sería consecuencia del aumento paralelo de sustancias antidiuréticas en la sangre<sup>13</sup> o es más bien un cofenómeno pasivo. Pero lo más probable es que no sean sólo estos factores hormonales los responsables, sino también otros de

tipo circulatorio. En este sentido habla la observación siguiente:

El enfermo S. S. T. (fig. 3) experimentó una remisión espontánea de su proceso después de unas fiebres intercurrentes a partir del día sesenta y dos de evolución. Fero entre los días noventa y ciento la diuresis volvió a descender, cayó bruscamente el cociente Na/K en orina y reaparecieron los edemas. En este momento (día ciento) tenía un GFR (medido por el aclaramiento endógeno de creatinina en veinticuatro horas) de 54 c. c./minuto. El peso corporal volvió a elevarse. Más adelante, a partir del día ciento cuarenta y dos, empezó a administrársele prednisona a la dosis de 25 mg. diarios. El día ciento treinta y seis, o sea antes de empezar con la prednisona, tenía un GFR de 91 c. c./minuto. La prednisona produjo rápidamente, a los seis días, un aumento progresivo de la diuresis y del cociente Na/K, con subsiguiente pérdida de los edemas, que un mes más tarde era total. El día ciento cincuenta y tres, en pleno tratamiento con prednisona, ya casi sin edemas, y con una diuresis de 1.600 c. c./24 horas, el GFR era de 121 c. c./minuto.

Este caso ilustra cómo en un síndrome nefrótico, con tensión arterial normal y uremia en los límites superiores de lo normal, coincidiendo con las fases de formación de edemas y aumento de peso, se comprueba una disminución del GFR, que aumenta en cambio cuando por efecto del tratamiento el enfermo vacía sus edemas. Es sabido que la prednisona puede producir un aumento del GFR<sup>14</sup>, pero no lo produciría si la disminución fuese debida a anulación estructural de nefronas. En estos casos el GFR puede estar disminuido por fenómenos vasoactivos o quizás como consecuencia del propio edema intrarrrenal, al que KARK y cols.<sup>15</sup> conceden tanta importancia en la patogenia de este síndrome.

*Diuresis osmótica.*—En la figura 4 vemos el efecto de la administración de ACTH (25 miligramos diarios) durante cuatro días a la enferma A. P. D., con esclerosis renal. De acuerdo con lo observado en otras ocasiones<sup>16</sup>, el ACTH produce aumento de la eliminación de potasio y disminución de la de sodio, pero a diferencia de entonces, aquí no se produce oliguria, sino por el contrario, la diuresis se mantiene fija e incluso un día aumenta. Al mismo tiempo hay un claro aumento en la excreción total de solutos (medidos por el descenso del punto crioscópico y expresado en  $\mu$  Osm./minuto). Como puede verse, no sólo aumenta la sodemia, sino también la uremia.

A nuestro juicio, el no producirse en esta ocasión oliguria se debe al efecto del aumento de la carga de solutos producido por la elevación de la uremia, en un riñón carente de reserva histológica, lo que da lugar a un fenómeno de "diuresis osmótica" en cada nefrona funcionante. El descenso en los solutos urinarios por la reabsor-

#### A.P.D. ♀ 30 a ESCLEOSIS RENAL

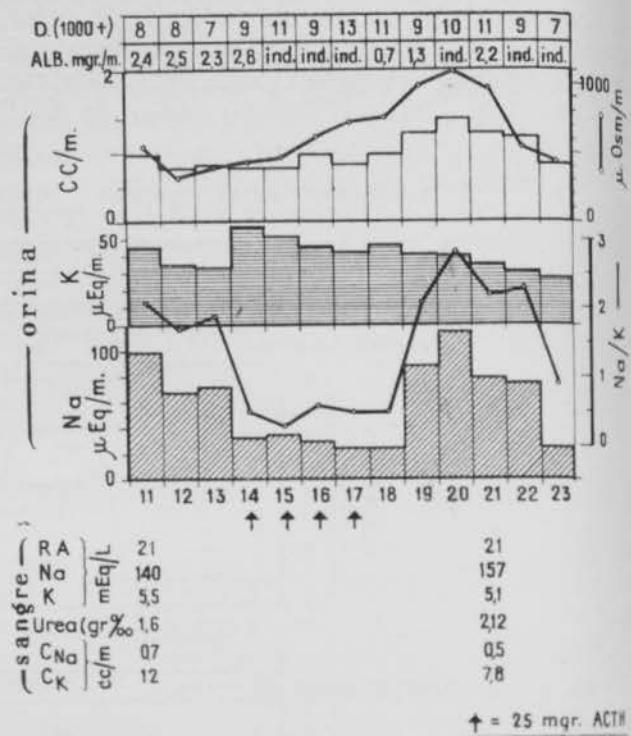


Fig. 4.—Correspondencia de la osmolaridad y la diuresis como ejemplo de una diuresis osmótica provocada por la administración de ACTH y en donde el aumento de urea en sangre facilita el fenómeno osmótico.

ción del sodio se compensa largamente con el exceso en la excreción de potasio y de urea.

En resumen, hemos recogido diversos aspectos de la actividad hemodinámica intrarrrenal en los enfermos con I. R.; primeramente, por los cambios de postura y actividad; después, en las fases de cierre renal por disminución del flujo de sangre, así como en las de formación de edemas y en la diuresis osmótica por sobrecarga de solutos al túbulo. Todos estos factores en el riñón normal serían en gran parte compensados, mientras que en la I. R. gravitan de tal manera que sucesivamente hemos visto cómo con la postura (posición erecta) disminuyen el GFR y la eliminación de agua y sodio; con la crisis hipertensiva ocurre igual: durante el síndrome nefrótico la fase edematosa cursa con GFR bajo, mientras al vaciarse los edemas el GFR se eleva, y finalmente la elevación de la urea en sangre por un tratamiento con ACTH conduce a la pérdida de agua, pese a la retención de sodio, por un fenómeno de "diuresis osmótica".

#### II. FACTORES ENZIMÁTICOS.

*Equilibrio ácido-base.*—La intervención del riñón en la regulación del equilibrio ácido-base en los líquidos del cuerpo consiste en el proceso de acidificación de la orina, el cual se verifica esencialmente por estos tres procesos (ORLOFF<sup>17</sup>): a) Reabsorción del bicarbonato, que

en esencia consiste en el intercambio de un  $\text{H}^+$  procedente de la célula tubular por  $\text{Na}^+$  del  $\text{NaHCO}_3$  contenido en el líquido del filtrado glomerular. b) Transformación del fosfato bísídico en monosódico, igualmente por intercambio de un  $\text{Na}^+$  que se reabsorbe por un  $\text{H}^+$  que se separa, dando lugar a lo que se llama "ácidez titulable (AT); y c) Secreción de amoníaco ( $\text{NH}_3$ ), que en la luz tubular reacciona con un  $\text{H}^+$  para formar ión amonio ( $\text{NH}_4^+$ ), el cual se elimina acoplado con un anión y permitiendo así la reabsorción de un catión, especialmente del sodio. En los tres casos los hidrogeniones eliminados proceden del desdoblamiento del ácido carbónico formado en las células a partir del  $\text{CO}_2$  y del agua con el concurso de la carbónico-anhidrasa.

La capacidad reguladora renal se manifiesta por su adaptación a la necesidad de eliminar una determinada sobrecarga ácida o alcalina. Así, por ejemplo, SARTORIUS, ROEMMELT y PITTS<sup>18</sup> vieron cómo la administración a sujetos normales durante cinco días de 12 gr. diarios de  $\text{NH}_4\text{Cl}$

producía al principio una diuresis sódica que paulatinamente era sustituida por una excreción aumentada de amoniaco, al mismo tiempo que el pH de la orina disminuía. En cambio, cuando JOHNSON y cols.<sup>19</sup> han administrado  $\text{NH}_4\text{Cl}$  durante dos días a sujetos sometidos previamente a dieta pobre en sodio y en potasio, la eliminación de sodio sólo aumenta muy ligeramente el segundo día y la de amoniaco aumenta franca-mente desde el principio como una respuesta al déficit de sodio en el organismo y para conservar este importante ión.

Esta adaptación no se observa durante la enfermedad renal. Nosotros hemos investigado lo que sucede en un enfermo, E. O. R., con una pielonefritis crónica hipertensiva, cuando se le somete a una sobrecarga ácida o alcalina, estando previamente con una dieta relativamente pobre en sodio (fig. 5 y cuadro I). Después de administrar durante tres días 8 gr. diarios de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , aunque la eliminación absoluta de hidrogeniones libres (calculada a partir del pH y la diuresis) aumenta francamente, el pH no se

### E.O.R. ♂ 32a PIELONEFRITIS HIPERTENSIVA

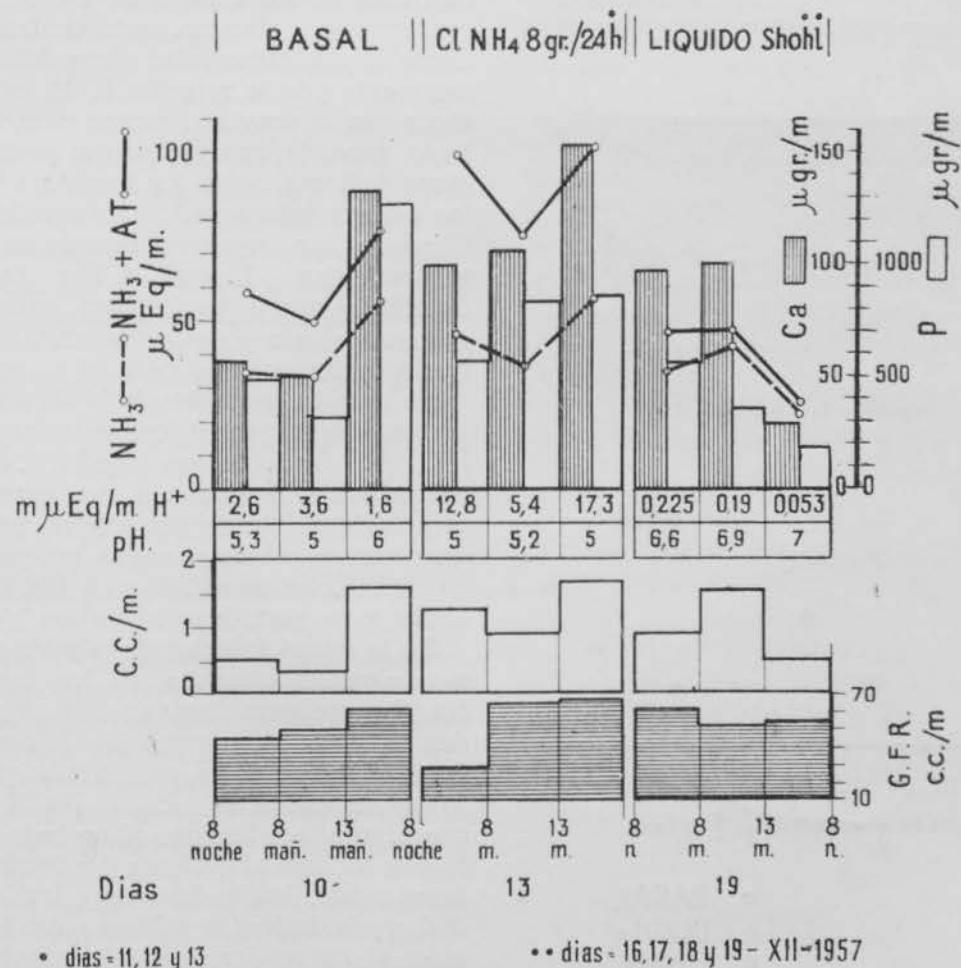


Fig. 5.—Evolución comparativa en períodos horarios de 8 a 13, de 13 a 20 y de 20 a 8, de la media de las observaciones basales y de las obtenidas después de administrar durante tres días para cada período 8 gr. diarios de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y 60 c. c. de líquido de Shohl. La eliminación de ácidez titulable (A. T.) viene representada por la diferencia entre la curva inferior ( $\text{NH}_3$ ) y la superior ( $\text{NH}_3 + \text{A. T.}$ ).

## CUADRO I

ESTUDIO DE LA FUNCION RENAL DE REGULACION  
DEL EQUILIBRIO ACIDO BASE EN EL ENFERMO E.  
O. R. (PIELONEFRITIS)

	Basal ( <sup>1</sup> )	NH <sub>4</sub> Cl ( <sup>2</sup> )	Shohl ( <sup>3</sup> )
Diuresis, c. c.	1.165	1.930	1.375
Densidad	1.017	1.017	1.020
Sodio, mEq.	87	166	— (*)
Potasio, mEq.	30	92	— (*)
Amoniaco, mEq.	59	69	49
Acidez titulable, mEq...	31	70	12
H <sup>+</sup> , $\mu$ Eq. (**)...	2,1	3,4	1,1

(<sup>1</sup>) Datos correspondientes a la orina de veinticuatro horas de un día basal.

(<sup>2</sup>) Orina de veinticuatro horas correspondiente al último de un período de tres días durante el que se administraron 8 gr. de NH<sub>4</sub>Cl por día.

(<sup>3</sup>) Datos correspondientes al último de un período de cuatro días durante el que se administraron diariamente 60 c. c. de líquido de Shohl (ácido cítrico, 140 gr.; citrato sódico, 98 gr.; agua, un litro).

(\*) No se determinaron este día.

(\*\*) Eliminación de hidrogeniones libres, en valor absoluto por veinticuatro horas, calculado a partir del pH (un pH de 5, por ejemplo, significa una concentración de hidrogeniones de 0,001 mEq./litro).

## E.O.R. &amp; 32a PIELONEFRITIS HIPERTENSIVA

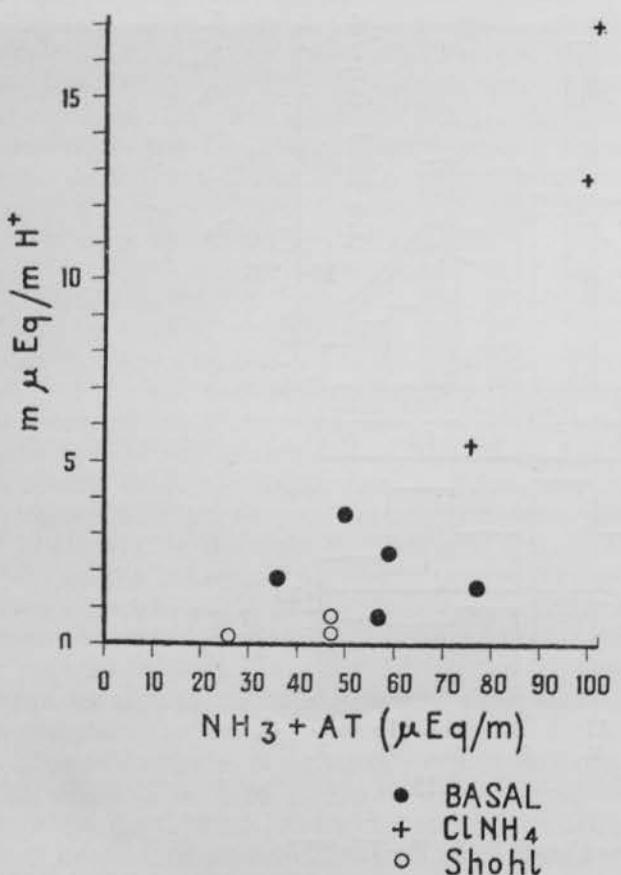


Fig. 6.—Comparación de los valores de eliminación de H<sup>+</sup> de NH<sub>3</sub> + A. T. en las mismas observaciones a que se refiere la figura 5.

modifica, y lo mismo ocurre con el amoniaco. La AT aumenta. En cambio, cuando durante cuatro días se administra líquido de Shohl (que es una solución acuosa de ácido cítrico y citrato sódico), el pH se eleva y la eliminación de AT disminuye considerablemente, así como la excreción total de hidrogeniones libres, mientras que la de amoniaco disminuye sólo muy ligeramente.

En la figura 6 puede verse la correlación entre la excreción de hidrogeniones libres, por un lado, y la suma de amoniaco, más acidez titulable, por el otro.

En este caso, por lo tanto, se manifiesta una vez más la bien conocida incapacidad del riñón enfermo para aumentar la excreción de amoniaco en respuesta a la acidosis, incluso bajo los efectos de una dieta pobre en sodio.

**Eliminación de potasio. Cocientes Na/K y C<sub>K</sub>/C<sub>Cr</sub>.**—Por ser el potasio eliminado por secreción tubular<sup>20</sup>, en intercambio por el sodio del filtrado, la cuantía y modalidades de su eliminación refleja en gran parte el estado del metabolismo celular. BERLINER, KENNEDY y ORLOFF<sup>21</sup> supusieron que los iones potasio competían con los hidrogeniones por algún sistema de transporte común, de tal modo que se eliminaban más de los unos o de los otros según sus respectivas concentraciones dentro de la célula. Como el pH intracelular viene determinado precisamente por la relación K/H, esto equivale a decir que la mayor o menor eliminación de potasio depende esencialmente, prescindiendo de otros factores como los hormonales, del pH de las células tubulares, como nosotros hemos indicado en otro lugar<sup>22</sup> y reconocen recientemente ANDERSON y LARAGH<sup>23</sup>. Por otro lado, aquella eliminación dependerá del contenido de la célula en potasio y de la disponibilidad en el filtrado de iones sodio para el intercambio.

En la mitad superior de la figura 7 hemos representado esquemáticamente algunos de los múltiples factores que pueden influir sobre el cociente Na/K urinario. La consideración de este cociente puede ser útil en numerosas circunstancias clínicas, como hemos comunicado en otras ocasiones<sup>16, 22 y 24</sup>, limitándonos aquí ahora a su significación en las nefropatías.

En la mitad inferior de la misma figura 7 hemos algunos ejemplos en los que el cociente Na/K sirve para ilustrar ciertas particularidades clínicas. El enfermo M. C., con enfermedad de Addison—fué ya presentado en otro trabajo<sup>24</sup>—, muestra un cociente Na/K normal, aunque algo alto, viéndose cómo bajo el tratamiento con cortisol el cociente desciende brusca e intensamente, haciéndose muy inferior a la unidad, y elevándose a valores superiores a los basales al suspender la administración de la hormona (“rebote electrolítico”). En cambio, J. C., con cocientes muy superiores, es un enfermo de setenta años, luético, con un bloqueo cardíaco e

hiperpotasemia, el cual eliminaba muy poco potasio por la orina. La administración de DOCA hace descender el cociente, pero menos de lo que es habitual. Este paciente es muy parecido en muchos aspectos a los descritos por LICHTWITZ y colaboradores<sup>25</sup> y por HUDSON, CHOBANIAN y RELMAN<sup>26</sup> de déficit aislado en la producción

vo este último dato, recuerdan al caso "principes", que sirvió a CONN para definir su cuadro de hiperaldosteronismo primario<sup>27</sup>. El cociente Na/K es, como puede verse, muy bajo. Puesto que no nos fué posible determinar la aldosteronuria, nos encontramos en la misma situación en que se vieron otros autores como DÖRKEN y BERNING<sup>28</sup> y BROOKS<sup>29</sup> de no poder asegurar si el cuadro era debido a hiperproducción de aldosterona o primariamente a lesión renal con nefropatía pierde-potasio.

En cuanto al cociente  $C_K/C_{Cr}$  (tomando el aclaramiento endógeno de creatinina como expresión aproximada del filtrado glomerular), expresa el equilibrio glomérulo-tubular, y cuando es normal oscila entre 0,05 y 0,12 (figura 8, parte superior). Aumentos en la eliminación de potasio (administración de ACTH, postoperatorio, coma diabético, etc.) lo elevan por encima de esta cifra, sobre todo si coincide con disminución del GFR; pero es sobre todo en las nefropatías, en las que GFR está muy disminuido, cuando el cociente se eleva más, incluso por encima de la unidad, indicando una eliminación de potasio superior a la cantidad filtrada por

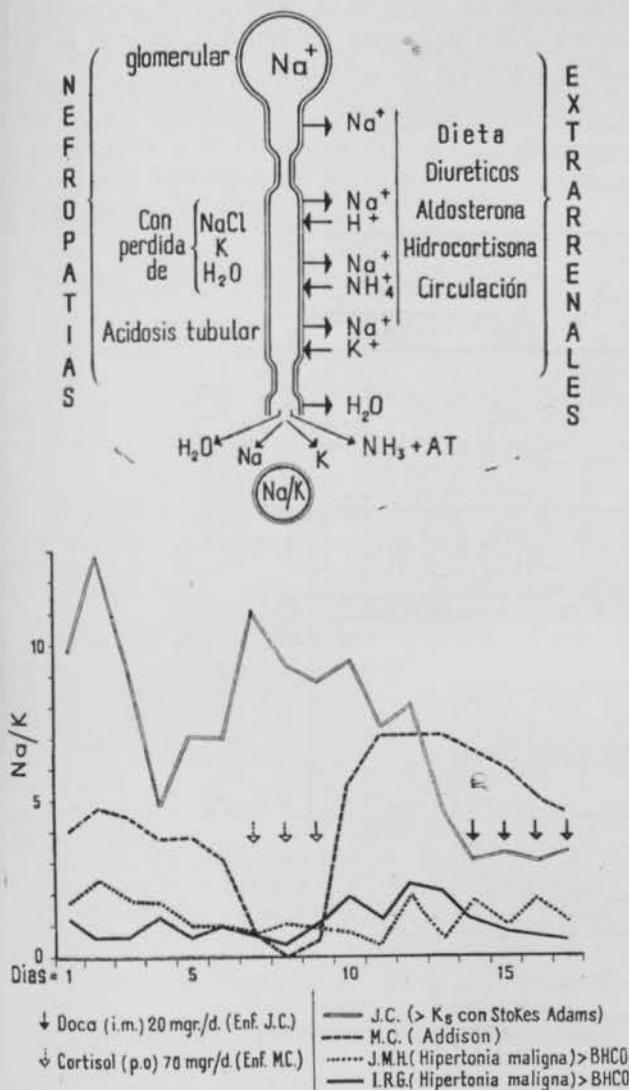


Fig. 7.—Circunstancias que influyen sobre el cociente Na/K urinario y ejemplos de su variabilidad en diversas enfermedades. Se hace patente la elevación del mismo en posibles cuadros de hiperaldosteronismo y, por el contrario, su descenso en los de hiperaldosteronismo. En el Addison los esteroides provocan un gran descenso de este cociente.

de aldosterona (hipoaldosteronismo primario). Nosotros no pudimos hacer la determinación de esta hormona en orina, pero la deficiente respuesta a la DOCA nos hace pensar si la hipopotasuria en nuestro caso no sería más bien debida a una reactividad anormal de las células tubulares (órgano efector) frente a los esteroides.

Los otros dos enfermos—J. M. N. e I. R. G.—son muy parecidos entre sí en muchos aspectos. Son dos casos de hipertensión maligna de desarrollo rápido que muestran elevación de la reserva alcalina del plasma, isostenuria, proteinuria, urea en sangre normal, corazón pequeño e hipopotasuria, pero sin hipopotasemia, es decir, sal-

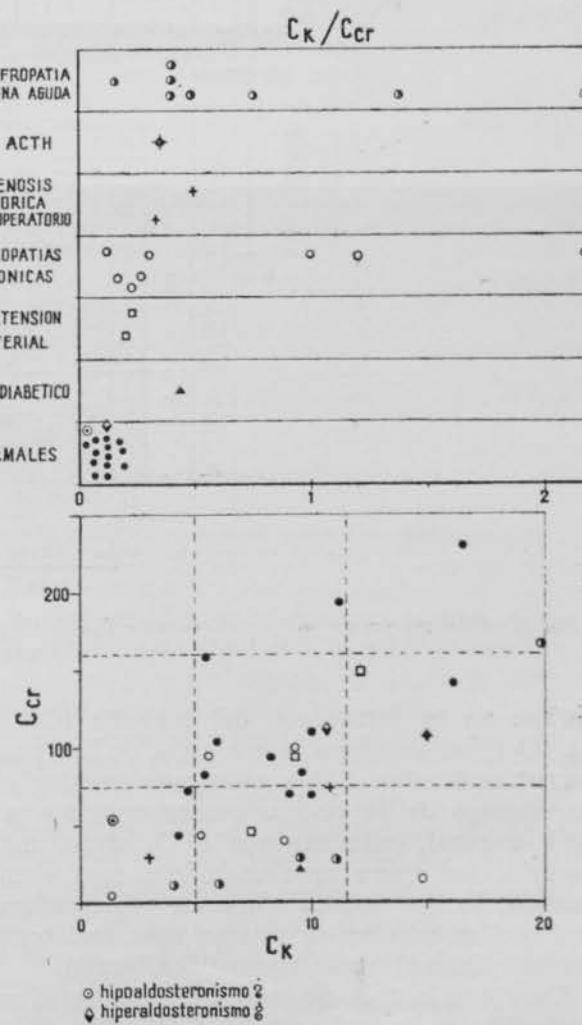


Fig. 8.—El cociente  $C_K/C_{Cr}$  en diversas afecciones y en personas normales. En afecciones renales o con participación renal el cociente se eleva, e incluso llega a ser superior a la unidad en la nefropatía maligna aguda y en algunos casos muy avanzados de nefropatías crónicas.

el glomérulo. En un caso de nefropatía maligna aguda por shock transfusional postpartum que publicamos aparte<sup>30</sup>, se vió cómo la evolución de este cociente permitía observar el precoz restablecimiento de la función tubular, antes de que la glomerular se recobrase, dando lugar a un mucho más rápido descenso de la gran hipertotassemia que de las asimismo muy elevadas uremia y creatininemia. En la parte inferior de la figura 8, en la que se han llevado a un sistema de coordenadas los factores que con-

to muestra un cociente  $C_K/C_{Cr}$  elevado, pero sólo por descenso del denominador, permaneciendo  $C_K$  normal, lo que va unido al hecho de que mientras la uremia y creatininemia están francamente aumentadas, en cambio la potasemia sólo rebasa ligeramente el límite superior de lo habitual. Esto indica cómo la hipertrofia de los tubos aún activos es capaz de compensar por un aumento de su función la falta de los correspondientes a las nefronas destruidas, lo que no es posible para los glomérulos.

T.S.H. 38 a.

## NEFROPATIA CRONICA

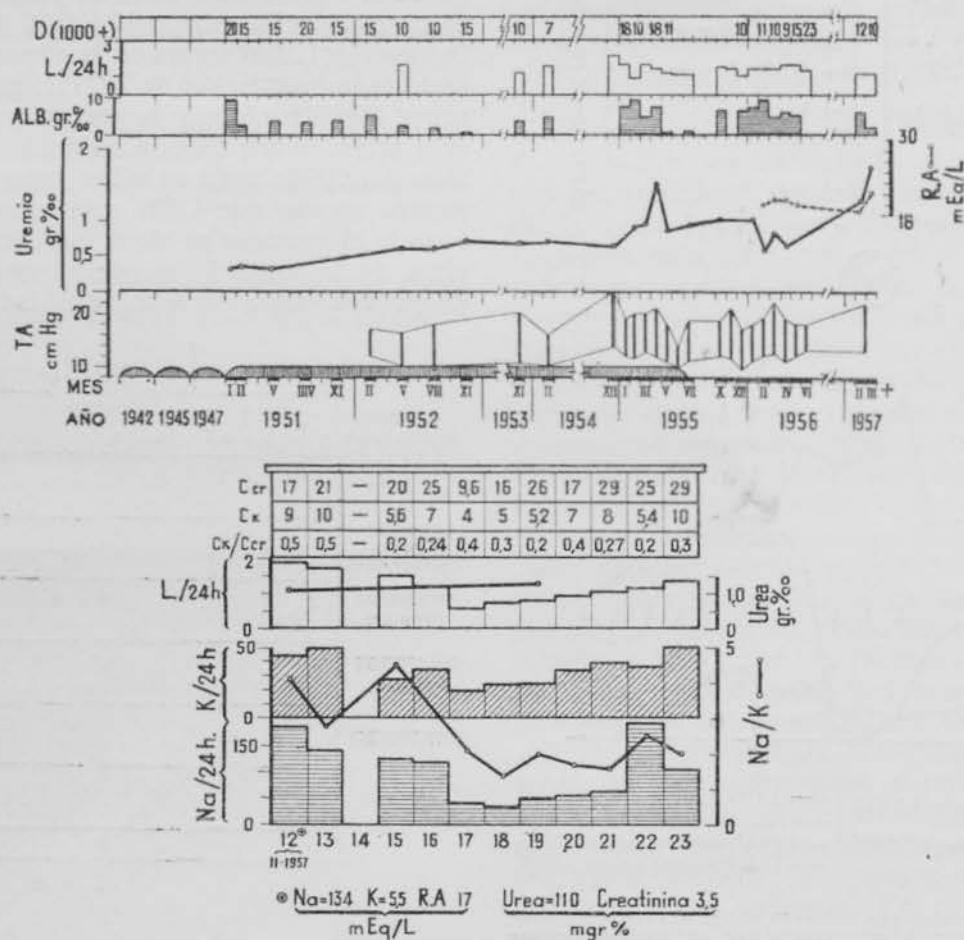


Fig. 9.—Ejemplo de elevación del cociente  $C_K/C_{Cr}$  a expensas fundamentalmente de la disminución del denominador en una nefritis crónica.

curren en la formación del cociente ( $C_{Cr}$  versus  $C_K$ ), se ve cómo la mayoría de los puntos correspondientes a los enfermos renales caen por debajo de la región correspondiente a un GFR normal, mientras que el  $C_K$  ofrece mayor variabilidad, pero manteniéndose casi siempre normal, lo que indica cómo en estos enfermos la función tubular es mucho más resistente y persiste durante más tiempo inalterada.

Un ejemplo más de esto podemos verlo en la evolución de la enferma T. S. H. (fig. 9), que después de muchos años de padecer una esclerosis renal postpielonefritis, cuando investigada en una fecha próxima a la de su fallecimiento

## III. METABOLISMO DEL CALCIO Y FÓSFORO.

Son conocidas las alteraciones del metabolismo del calcio y el fósforo en las nefropatías<sup>31</sup>, y de ello nos hemos ocupado incidentalmente en otras ocasiones<sup>30</sup> y<sup>32</sup>. Cuando la lesión es principalmente glomerular (por ejemplo, esclerosis renal), se produce hiperfosfatemia e hipocalciuria. En las lesiones tubulares (por ejemplo, diabetes fosfática, acidosis hiperclorémica o síndrome de Lightwood - Albright, hipercalciuria idiopática) se produce inversamente aumento del calcio urinario. En las lesiones mixtas (por ejemplo, raquitismo renal y glomerulonefritis

crónicas) se pueden dar combinaciones de ambos procesos. La reacción hiperparatiroides secundaria (REINHARD<sup>33</sup>) es común a todos estos cuadros: unas veces por la hiperfosforemia (glomerular) y otras por la hipercalcioria (tubular). Muchas veces resultará difícil diagnosticar estos hiperparatiroidismos secundarios por nefropatías de los hiperparatiroidismos primarios, aunque en este caso existe por lo general hipofosforemia con reserva alcalina normal, o de las nefrocalcinoses de otro origen, como se han descrito en los cuadros de tirotoxicosis<sup>34</sup> o en los de resistencia a la vitamina D con hiperfosfaturia, a veces idiopática<sup>35</sup> y<sup>36</sup>, o en los cuadros de raquitismo u osteomalacia<sup>37</sup> y<sup>38</sup>.

so, a saber: moviliza el calcio óseo<sup>42</sup> y llega a producir intoxicación<sup>43</sup>.

En dos enfermos renales en fase de esclerosis y un sujeto normal, hemos estudiado el efecto de la administración, primero de vitamina D a dosis de 600.000 unidades en días alternos, con un total de 1.800.000 unidades, y después Probemid (cuatro comprimidos diarios durante seis días), manteniéndolos a dieta similar de leche, carne, patatas y fruta, encontrando (figura 10):

1.º La vitamina D favorece la absorción del calcio y el fósforo en el intestino, tanto en el sujeto normal como en los enfermos renales.

2.º Eleva la calcemia y desciende la fosfo-

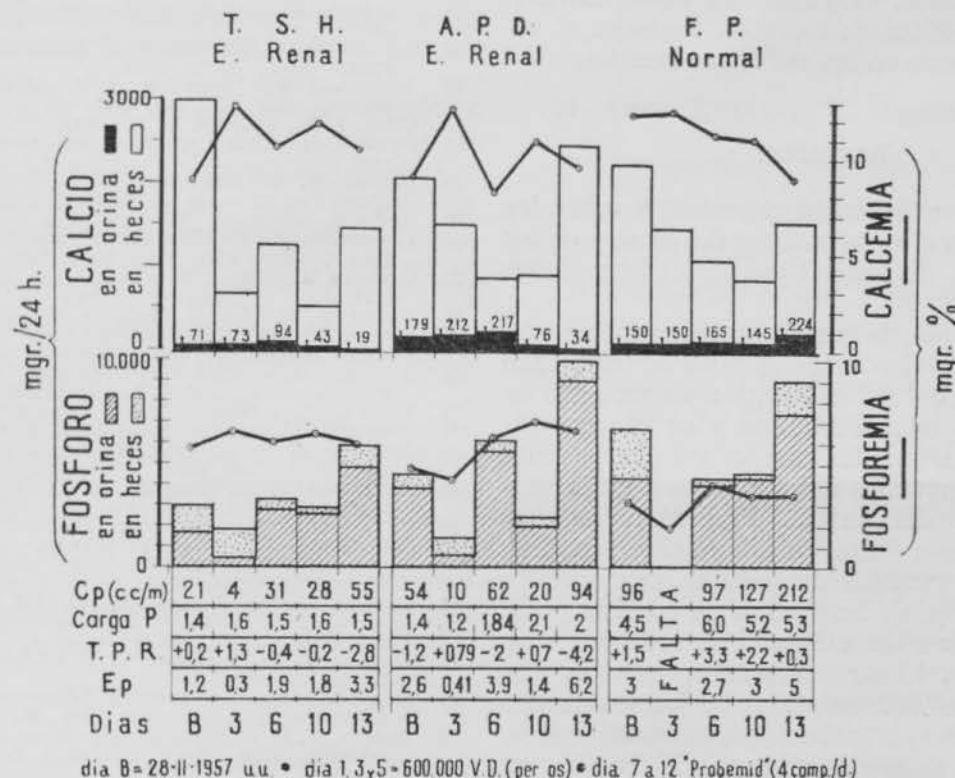


Fig. 10.—Efectos de la vitamina D y del Probemid sobre el nivel de calcio y fósforo en sangre y sobre sus eliminaciones en heces y en orina, tanto en sujetos con esclerosis renal como en circunstancias normales.

El estudio de las posibles alteraciones del calcio y el fósforo en las nefropatías se puede realizar de muy diversas formas. Nosotros lo hemos hecho siguiendo el comportamiento frente a la vitamina D, o sea, estudiando la capacidad de respuesta renal al choque con esta vitamina durante las fases avanzadas de esclerosis con retención urémica.

Digamos previamente de modo muy somero que la vitamina D a dosis moderadas y en personas con sensibilidad normal, generalmente provoca<sup>39</sup>: fijación del calcio en el hueso, mayor absorción intestinal de calcio y fósforo, aumento ligero de la calciuria y de la calcemia y descenso de la fosfaturia y de la fosforemia<sup>40</sup>, siendo en este sentido antagónica a la parathormona<sup>41</sup>. A dosis elevadas, es decir, superiores a 50.000 unidades diarias, tiene un efecto inver-

remia en los renales en los primeros días, para después volver, aun siguiendo la administración de la vitamina D, a los valores iniciales de hipocalcemia sin descenso del calcio iónico e hipofosforemia, que es habitual en los enfermos con insuficiencia renal<sup>44</sup>.

3.º En la orina aparece una franca hipofosfaturia que dura sólo los primeros días, aunque después se siga administrando vitamina D. Desgraciadamente, no hemos podido hacer la comparación con el sujeto normal por faltar la orina del día en que lógicamente podría haberse presentado este descenso.

4.º El estudio comparativo del TPR (reabsorción de fósforo tubular) demuestra que así como en el sujeto normal el TPR es siempre positivo, en los enfermos de esclerosis renal es muy permanentemente negativo, salvo cuando se ini-

cia la administración de vitamina D, que se hace positivo. Este anormal comportamiento del túbulo renal con respecto al metabolismo del fósforo ya lo habíamos señalado en otra ocasión<sup>45</sup> y demuestra la posibilidad de que el fósforo se segregue en esos casos por el túbulo, con lo que la eliminación del fósforo urinario es superior a la carga tubular.

5.º Interpretamos el efecto primero hipercalcémico y después hipocalcémico, así como primero hipofosfatúrico de la vitamina D como consecuencia de una respuesta hipoparatiroida, como lo demuestra el que en esos momentos (tres días de observación) el índice de NORDIN y FRASER<sup>46</sup> se hace inferior o próximo a —0,12.

6.º Finalmente, el Probemid actúa favoreciendo las pérdidas de fosfatos, tanto en el sujeto normal como en los enfermos renales.

#### RESUMEN.

Los autores refieren su experiencia sobre las alteraciones en el metabolismo del agua y de los electrolitos en diversos tipos de enfermedades renales.

Consideran que la insuficiencia renal se manifiesta esencialmente por la falta de capacidad de adaptación del riñón frente a variaciones en las constantes hemodinámicas y en la composición de los líquidos del cuerpo, así como frente a estímulos derivados del ambiente y de la propia actividad del sujeto. Presentan algunos ejemplos de esta falta de adaptación manifestada frente a cambios de postura, crisis de hipertensión arterial, formación de edemas y exceso en la excreción obligada de solutos ("diuresis osmótica"), atribuyendo la máxima importancia en el determinismo de los trastornos observados a las perturbaciones hemodinámicas.

Comunican asimismo algunos hechos de su experiencia en torno al fallo de la regulación renal del equilibrio ácido-base, respecto al interés clínico y fisiopatológico del estudio de los cocientes  $Na/K$  y  $C_K/C_{CO_2}$ , y finalmente en relación con las alteraciones del metabolismo del calcio y fósforo en las nefropatías, puestas de manifiesto por medio de la administración de vitamina D.

#### BIBLIOGRAFIA

- HUBBLE, D.—*Lancet*, 2, 301, 1957.
- FINDLEY, T.—*Arch. Int. Med.*, 99, 172, 1957.
- EDITORIAL.—*Lancet*, 2, 179, 1957.
- MERRILL, J. P.—*The treatment of renal failure*. Grune Stratton, 1955.
- KING, S. E. y BALDWIN, D. S.—*Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 86, 634, 1954.
- KING, S. E.—*Ann. Int. Med.*, 46, 360, 1957.
- MULLER, A. F., MANNING, E. L. y RIONDEL, A. M.—*An International Symposium on Aldosterone*, pág. 111. J. y A. Churchill. London, 1958.
- JIMÉNEZ DÍAZ, C.—*Rev. Clin. Esp.*, 61, 211, 1956.
- BERLINER, R. W. y DAVIDSON, D. G.—*J. Clin. Invest.*, 36, 1416, 1957.
- WIRZ, H., HARGITAY, B. y KUHN, W.—*Helvet. Physiol. et Pharmacol. Acta*, 9, 196, 1951.
- BERLINER, R. W., LEVINSKY, N. G., DAVIDSON, D. G. y EDEN, M.—*Am. J. Med.*, 24, 730, 1958.
- PLATT, R.—*Brit. Med. J.*, 1, 1.313 y 1.372, 1952.
- LAMIN, E., KLEEMAN, C. R., RUBINI, M. y EPSTEIN, F. H.—*J. Clin. Invest.*, 35, 386, 1956.
- THORN, G. W., RENOLD, A. E., MORSE, W. L., GOLDFIEN, A. y REDDY, W. J.—*Ann. Int. Med.*, 43, 979, 1955.
- KARK, R. M., MUEHRCKE, C., PIRANI, C. L. y POLLAK, V. E.—*J. Clin. Invest.*, 34, 944, 1955.
- ORTIZ DE LANDAZURI, E., ESPINAR LAFUENTE, M. y SÁNCHEZ AGESTA, A.—IV Congreso Nacional de Alergia. Barcelona, octubre 1956.
- ORLOFF, J.—En "Essays in Metabolism". Boston. Little, Brown y Co., 1957, pág. 211.
- SARTORIUS, O. W., ROEMMELT, J. C. y PITTS, R. F.—*J. Clin. Invest.*, 28, 423, 1949.
- JOHNSON, B. B., LIEBERMAN, A. H. y MULROW, P. J.—*J. Clin. Invest.*, 36, 757, 1957.
- BLACK, D. A. K. y EMERY, E. W.—*Brit. Med. Bull.*, 18, 7, 1957.
- BERLINER, R. W., KENNEDY, T. J. y ORLOFF, J.—*Am. J. Med.*, 11, 274, 1951.
- ESPINAR LAFUENTE, M., SÁNCHEZ AGESTA, A., NUÑEZ CARRIL, J. y ORTIZ DE LANDAZURI, E.—*Rev. Clin. Esp.*, 67, 227, 1957.
- ANDERSON, M. y LARAGH, J. H.—*J. Clin. Invest.*, 37, 373, 1958.
- ORTIZ DE LANDAZURI, E., SÁNCHEZ AGESTA, A., ESPINAR LAFUENTE, M. y MEDINA, R.—*Rev. Clin. Esp.*, 67, 236, 1957.
- LICHTWITZ, A., PARLIER, A., D'HOCO y DE LA VILLE, M.—*Presse Méd.*, 84, 801, 1956.
- HUDSON, J. B., CHOBANIAN, A. V. y RELMAN, A. S.—*New Engl. J. Med.*, 257, 529, 1957.
- CONN, J. W. y LOUIS, L. H.—*Ann. Int. Med.*, 44, 1, 1956.
- DÖRKEN, H. y BERNING, H.—*Dtsch. Med. Wschr.*, 82, 108, 1957.
- BROOKS, R. V., MCSWINEY, R. R., PRUNTY, F. T. G. y WOOD, F. J. Y.—*Am. J. Med.*, 23, 391, 1957.
- ORTIZ DE LANDAZURI, E.—*Rev. Clin. Esp.*, 67, 361, 1957.
- LICHTWITZ, A., DE SEZE, S. D'HOCO, BORDIER, P. y FERGOLÉ, L.—*Rev. Clin. Esp.*, 69, 9, 1958.
- ORTIZ DE LANDAZURI, E. y cols.—*Rev. Clin. Esp.*, 69, 329, 1958.
- REINHARD, E.—*Am. J. Med.*, 21, 120, 1956.
- EPSTEIN, F. H., FREEDMAN, L. R. y LEVITIN, H.—*New Engl. J. Med.*, 258, 782, 1958.
- FANCONI, G.—*Bone Structure and Metabolism*. Ciba Symposium. Churchill. Londres, 1956, pág. 187.
- DENT, C. E. y HARRIS, J.—*J. Bone Surg.*, 24, 266, 1956.
- SNAPPER, J. y NATHAN, D. J.—*Am. J. Med.*, 22, 939, 1957.
- JACKSON, W. P. U., DOWDLE, E. y LINDER, G. C.—*Brit. Med. J.*, 1, 1.269, 1958.
- HENNEMAN, P. H., DEMPSEY, E. F., CARROLL, E. L. y ALBRITTON, F.—*J. Clin. Invest.*, 35, 1.229, 1956.
- HARRISON, H. E. y HARRISON, H. C.—*J. Clin. Invest.*, 20, 47, 1941.
- CRAWFORD, J. D., GIBRETT, D. y TALBOT, N. A.—*Am. J. Physiol.*, 180, 156, 1955.
- COPP, H. I.—*Am. J. Med.*, 22, 275, 1957.
- VERNER, J. V., ENGEL, F. L. y MCPHERSON, H. T.—*Ann. Int. Med.*, 48, 765, 1958.
- TEREPKA, A. R., TORIBARA, T. V. y DEBEY, P. A.—*J. Clin. Invest.*, 37, 87, 1956.
- MORATA GARCIA, F., ESPINAR LAFUENTE, M. y ORTIZ DE LANDAZURI, E.—*Rev. Clin. Esp.*, 60, 87, 1956.
- NORDIN, B. E. C. y FRASER, R.—*Bone Structure and Metabolism*. Ciba Symp. Churchill. London, 1956, pág. 222.

#### SUMMARY

The writers report their experience concerning changes in the metabolism of water and electrolytes in various types of kidney disease.

They think that renal failure is essentially revealed by lack of the capacity of the kidneys for adaptation to variations in haemodynamic constants and in the composition of body fluids as well as to stimuli derived from the environment and the subject's own activity. They report some illustrative cases of this lack of adaptation occurring after changes in position, arterial hypertension crises, oedema formation and excess of the necessary excretion of solutes ("osmotic diuresis"); prime importance is attached to haemodynamic disturbances in the production of the alterations detected.

They likewise report some personal findings concerning the failure of renal regulation of

acid-base balance, the clinical and physiopathological interest of the assessment of urinary  $\text{Na}/\text{K}$  and  $\text{C}_\text{K}/\text{C}_\text{Cr}$  ratios and, finally, disturbances in calcium and phosphorus metabolism in kidney disease as revealed by vitamin D administration.

### ZUSAMMENFASSUNG

Die Autoren berichten über ihren Erfahrungshinblick des Wasser und Elektrolytenstoffwechsels bei verschiedenen Arten von Nierenleiden.

Wie aus ihren Beobachtungen hervorgeht, handelt es sich bei einer Niereninsuffizienz hauptsächlich um eine Anpassungsunfähigkeit der Niere gegenüber von Veränderungen in den hämodynamischen Konstanten und in der Zusammensetzung der Körpersäfte, sowie von Reizen, die durch das Milieu oder der Tätigkeit des Kranken bedingt sind. An Hand von einigen Beispielen wird dieses Nichtvorhandensein von Anpassung bei Änderung der Lage, Höchdruckkrisen, Oedembildung und übermässiger Ausscheidung von gelösten Substanzen ("osmotische Diurese") veranschaulicht, wobei den hämodynamischen Veränderungen als Ursache der beobachteten Störungen, grösste Bedeutung beigemessen wird.

Die Autoren berichten ebenfalls einiges über ihre Erfahrungen bei renalen Versagen der Regulierung des Säure-Basengleichgewichtes, sowie über die klinische und patho-physiologische Bedeutung des  $\text{Na}/\text{K}$  Harnquotienten und  $\text{C}_\text{K}/\text{C}_\text{Cr}$ , und schliesslich über die Kalk- und Phosphorstoffwechselstörungen bei jenen Nephropathien, die durch Vitamin D Gabe zum Vorschein kommen.

### RÉSUMÉ

Les auteurs signalent leur expérience sur les altérations dans le métabolisme de l'eau et des électrolytes de différents types de maladies rénales.

Ils considèrent que l'insuffisance rénale se manifeste essentiellement par le manque de capacité d'adaptation du rein vis à vis de variations dans les constantes hémodynamiques et dans la composition des liquides du corps, ainsi que des stimulus dérivés du milieu et de la propre activité du sujet.

Ils présentent quelques exemples de ce manque d'adaptation signalé vis à vis de changements de position, crise d'hypertension artérielle, formation d'œdème et excès dans l'excrétion obligée de solutes (diurèse osmotique) en attribuant la plus grande importance au déterminisme des troubles observés dans les désordres hémodynamiques.

Ils communiquent également quelques résultats de leur expérience au sujet du "ratage" de

la régulation rénale de l'équilibre acide-base, de l'intérêt clinique et physiopathologique de l'étude des cocients  $\text{Na}/\text{K}$  urinaire et  $\text{C}_\text{K}/\text{C}_\text{Cr}$ , et finalement sur les altérations du métabolisme du calcium et phosphore dans les néphropathies, mises en évidence au moyen de l'administration de vitamine D.

## LA ELECTROFORESIS EN PAPEL DE LAS PROTEINAS Y LIPIDOS DEL SUERO EN LA ENFERMEDAD DE WEIL

M. DÍAZ RUBIO y C. JANER DEL VALLE.

Clinica Médica Universitaria de Sevilla.

Catedrático: Doctor M. DÍAZ RUBIO.

La similaridad clínica y en ocasiones evolutiva entre la hepatitis aguda viral (H. A. V.) y la enfermedad de Weil da interés al estudio del proteinograma y lipidograma en esta enfermedad, no sólo por fines diagnósticos entre ambas, sino por la existencia en la última de una lesión conjunta de órganos que, como el hígado y el riñón, influyen netamente en la conducta de aquéllos. Ello se acrecienta si se considera su naturaleza infecciosa y el diferente comportamiento en ambas de la velocidad de sedimentación.

En este trabajo presentamos nuestra experiencia en tal aspecto, dimanada de su estudio en ocho casos de esta leptospirosis, procedentes todos ellos de la zona endémica existente en los arrozales de la Isla Menor del Guadalquivir. Su diagnóstico quedó en todos los casos asegurado no sólo por los datos epidemiológicos y clínicos, sino por la investigación directa de los leptospiros y por aglutinación. En no pocos de ellos se hizo simultáneamente estudio biopsico del hígado.

### MÉTODOS

En todos los casos se estudió la proteinemia total (método de GREENBERG), los lípidos totales (método de KUNKEL) y la colesterinemia (método de BLOOR), haciendo el proteinograma y el lipidograma merced a la electroforesis en papel según la técnica que hemos descrito en otro lugar. En todos los casos se trabajó simultáneamente en tres bandas: una se empleó para teñir las proteínas con el azul de bromofenol; otra para los lípidos, empleando el Sudán III, y la tercera se cortó longitudinalmente, por su línea media, con muescas de encaje en sus extremos, después de realizar la electroforesis y antes de la tinción, tiñéndose en una mitad las proteínas y en la otra los lípidos, para así poder situar entre si cada una de las fracciones de ambos. Todas las investigaciones se hicieron en ayunas y en período de estado de la enfermedad con expresión clínica llamativa.