

sanguineoacuosa del ojo. El tratamiento insulínico restableció la permeabilidad. RENOLD estudió muy recientemente la acción de la insulina sobre el tejido adiposo, observando un efecto de aceleración, tanto en el consumo de la glucosa como en la lipogénesis.

Lo que sabemos de la acción de la insulina sobre la actividad de la hexoquinasa y sobre el consumo de la glucosa por los tejidos periféricos nos plantea el problema de si se puede encontrar una explicación satisfactoria de la alteración en el organismo diabético. En este sentido hay que centrar la atención en el hígado, que desempeña un papel preponderante en el metabolismo hidrocarbonado. Como ya he mencionado, la insulina actúa sobre la reserva de glucógeno, formación de glucosa de varios orígenes, y lipogénesis, a partir de los hidratos de carbono en dicho órgano. Uno de los mayores obstáculos en nuestro estudio sobre este problema reside en el hecho de que la insulina no actúa sobre el metabolismo del hígado aislado, y es posible que esto sea debido a que la insulina necesite para su acción la colaboración de las hormonas hipofisarias, y que la acción de la insulina sobre los diversos sistemas enzimáticos sea un proceso que requiere su tiempo. Tengo la impresión de que no se alcanzará un progreso en el tratamiento de nuestros diabéticos mientras no se

logre un conocimiento más preciso de los factores que gobiernan las numerosas funciones del hígado.

Doy fin a esta conferencia sin haber tocado el problema del glucagón, porque creo que nuestros conocimientos sobre esta hormona son todavía muy incompletos. Actualmente se prepara glucagón en forma cristalina pura, lo que puede facilitar unos estudios más concluyentes sobre el papel fisiológico que desempeña. Su efecto glucogenolítico ha sido reconocido, y la opinión general coincide en que se forma en las células alfa de los islotes pancreáticos. Se intentó asociarlo al mecanismo homeostático del organismo, pero hasta la fecha conocemos poco sobre este aspecto. Las investigaciones clínicas no han logrado demostrar que posea un efecto moderador sobre las amplias oscilaciones glucémicas de las diabetes inestables. Posteriormente se ha empleado en el tratamiento de las reacciones hipoglucémicas con aparente buen resultado, pero es necesario reunir más datos clínicos antes de pronunciarse sobre el valor de esta terapéutica.

*Nota del traductor.*—Por exigencias del editor nos vemos obligados a suprimir 12 gráficas de esta interesante conferencia y a reducir notablemente el texto de la misma. No obstante, creo haber hecho un extracto que da una idea clara de los conceptos fundamentales vertidos por el autor. J. L. R. M.

## ORIGINALES

### ESTUDIOS SOBRE DIURESIS OSMOTICA Y EL PAPEL DE LA HORMONA ANTIDIURETICA

#### II. EN ENFERMOS DE DIABETES INSIPIDA

M. ESPINAR-LAFUENTE, F. MORATA-GARCÍA  
y J. NÚÑEZ-CARRIL.

Clinica Médica Universitaria (Director: Prof. Encargado  
Dr. A. SÁNCHEZ AGESTA) y Sección del C. S. I. C. (Director:  
Dr. R. J. MORA LARA). Granada.

Muchos aspectos en la patogénia de la diabetes insípida (DI) están aún sujetos a controversia, pero parece estar bien establecido que la polinuria de esta enfermedad resulta como consecuencia de una incapacidad para concentrarse la orina, debida a la ausencia de la hormona antidiurética (ADH) de la hipófisis. Esta incapacidad de concentrar se produciría, a su vez, por un defecto en la reabsorción tubular del agua, y especialmente de aquella porción del agua tubular que normalmente se reabsorbe sin solutos durante el proceso de concentración de la orina.

Recientes trabajos han conducido a aclarar bastantes facetas de esta función de concentración y dilución de la orina. WIRZ<sup>1,4</sup> ha demostrado que en circunstancias de hidropenia exis-

te un desnivel de concentración osmótica en la región de la médula renal, que aumenta progresivamente desde su unión con la corteza hasta la papila. En cada punto de esta región, la presión osmótica es la misma en el interior de los tubos, en el intersticio y en la sangre de los capilares. ULLRICH<sup>5</sup> ha comprobado estas observaciones y ha demostrado, además, que tal desnivel osmótico no existe o es mucho más reducido en la diuresis acuosa y durante la diuresis osmótica. A su vez, ULLRICH y JARAUSCH<sup>6</sup> han medido directamente la concentración de diferentes sustancias a niveles consecutivos entre la corteza y la papila renal y han visto que las concentraciones de sodio, cloro y urea aumentan progresivamente en dirección a la papila en los animales en régimen de concentración, pero no la de potasio; mientras que todas ellas permanecen a un nivel inferior y próximo al que existe en la corteza en los sometidos a sobrecarga acuosa, es decir, con orinas diluidas.

Basándose en sus propias observaciones, WIRZ y cols.<sup>2</sup> supusieron que las sales de sodio son reabsorbidas en la rama ascendente del asa de Henle y segregadas de nuevo en la descendente, con lo que irían siendo progresivamente concentradas hacia el fondo de dicha asa, situado precisamente en las proximidades de la papilla. Esto crearía una zona de hipertonia que, a su vez, debería atraer el agua de los tubos colecto-

res hasta producirse el equilibrio de la orina contenida en ellos con el intersticio circundante.

BERLINER<sup>7</sup> ha modificado esta teoría, atribuyendo el papel de concentrar el sodio a los capilares postglomerulares ("vasa recta"), que actuarían como un sistema "recambiador de contracorriente" gracias a su especial disposición en horquilla. El sodio, reabsorbido activamente en cualquier punto del asa de Henle, que para BERLINER sería impermeable para el agua, sería captado por los capilares y concentrado en razón inversa a la cuantía del flujo de sangre por los mismos; al mismo tiempo, el líquido tubular resultaría progresivamente diluido y entraría así de nuevo en la corteza. Atribuye entonces BERLINER a la ADH el papel de permitir el paso del agua desde el contenido hipotónico de los tubos distal y colector hasta el intersticio respectivamente iso- e hipertónico de la corteza y de la médula, regulando así la "permeabilidad" de las paredes tubulares para el agua, como en la primitiva teoría de SMITH<sup>8</sup>.

Esta interpretación se basa en dos suposiciones indemostradas: que la hipertonía medular exista también en ausencia de la ADH y que el líquido en el interior del asa de Henle se mantenga hipotónico a cualquier nivel de la misma. Lo primero es contrario a las citadas observaciones de ULLRICH<sup>9</sup>, y lo segundo ha sido refutado por las elegantes investigaciones de GOTTSCHALK y MYLLE<sup>10</sup>, quienes han podido obtener simultáneamente por micropunción líquido del fondo del asa de Henle y del tubo colector en el hamster, encontrando que la osmolaridad en ambos puntos es idéntica.

Antes de conocer estos resultados de GOTTSCHALK y MYLLE, uno de nosotros (M. E. L.<sup>10</sup>) ha sostenido que, en vista de las observaciones de WIRZ y ULRICH y de algunos de los argumentos de BERLINER, es razonable admitir que la misión de la ADH consiste en regular la circulación por los capilares medulares, permitiendo así la creación del citado desnivel osmótico, que es, en suma, el responsable de la concentración de la orina. En ausencia de la ADH, el aumento de flujo sanguíneo por la médula arrastraría al sodio fuera de la región (puesto que la efectividad del sistema de "contracorriente" es, según los cálculos citados por BERLINER<sup>7</sup>, inversamente proporcional al cuadrado del flujo de sangre por el mismo), impidiendo la creación de la hipertonía medular y eliminándose entonces el líquido hipotónico de los tubos colectores sin modificar a su paso por la médula.

En un trabajo anterior<sup>11</sup> hemos interpretado la formación de orinas con osmolaridad similar a la del plasma en sujetos "normales", es decir, presumiblemente en presencia de ADH, sometidos a diuresis osmótica (D. osm.) por sobrecarga con una solución hipertónica de glucosa, como el resultado de la disminución del transporte de sodio desde el asa de Henle al intersticio en estas circunstancias. En la presente comunicación presentamos un estudio semejante

en dos enfermos con DI idiopática y exponemos con mayor amplitud nuestra teoría sobre el papel de la hormona antidiurética.

## MÉTODOS.

Las enfermas M. C. y M. P. fueron hospitalizadas en nuestro Servicio a causa de poliuria y polidipsia, demostrándose por los procedimientos usuales que padecían diabetes insípida verdadera, sin ninguna causa conocida, por lo que fue considerada como "idiopática".

Cada una de ellas fue sometida a los dos procedimientos que hemos descrito en un trabajo anterior<sup>11</sup>, dejando varios días de intervalo entre una y otra prueba. En la primera se realizó solamente la sobrecarga intravenosa de glucosa, y en la segunda se añadió la ingestión de una tableta de 250 mgs. de acetazolamida (Diamox)<sup>12</sup>.

La metodología seguida fue la misma anteriormente descrita<sup>11</sup>, y asimismo las advertencias hechas en aquel lugar sobre las técnicas son aquí igualmente válidas.

*Nota sobre nomenclatura.*—En otra publicación de esta clínica<sup>12</sup> se expuso el significado de algunas expresiones que empleamos en la presente, como  $C_{osm}$  y  $T_{H_2O}$ . La mayoría de los autores prefieren emplear, en los casos de orinas diluidas, en lugar de la abreviatura  $T_{H_2O}$ , la de  $C_{H_2O}$ , o sea, "aclaramiento de agua libre" ("free water clearance"), lo que, a nuestro juicio, no está justificado, ya que no vemos por qué han de emplearse notaciones distintas para un concepto idéntico tomado en cada uno de sus dos posibles sentidos y, por otro lado, difícilmente podría aceptarse hablar de "aclaramiento de agua libre" en los casos de orinas concentradas. Entendiendo que  $T_{H_2O}$  indica el transporte neto de agua a través del túbulo en exceso de solutos (en cualquier sentido), o, lo que es lo mismo, la cantidad de agua que habría que añadir o restar a la orina por unidad de tiempo para hacerla isosmótica con el plasma, entonces esta expresión vale lo mismo para el caso de orinas diluidas o concentradas, siempre que aceptemos convencionalmente que uno de los sentidos es positivo y el otro, negativo. Ciertamente sería preferible entonces usar la expresión  $T_{H_2O}$ , puesto que la letra "c" colocada como exponente quiere decir "concentración", pero esto sería introducir una nueva denominación. Por eso nosotros tomamos como  $T_{H_2O}$  positivo el caso de la concentración, o sea, cuando indica la cantidad de agua reabsorbida sin solutos en la unidad de tiempo, y negativo en el caso contrario (agua eliminada sin solutos también en la unidad de tiempo), haciéndolo así en gracia al significado original que fue dado a esta expresión. Tampoco tiene ninguna ventaja la notación  $T_{H_2O}^d$ —donde la "d" indicaría "dilución"—puesto que, a menudo, en el curso del mismo estudio, el riñón puede pasar de concentrar a diluir, y viceversa, y para estos casos es mejor y permite ahorrar espacio el empleo del signo negativo.

## RESULTADOS.

*Sin acetazolamida.*—En ambas enfermas, la glucosuria no comenzó hasta la segunda media hora (período 2), no apreciándose aumento de la ya muy elevada diuresis hasta los dos últimos períodos. En sangre se produjo en ambas una elevación de la glucemia comparable a la que se ve en sujetos normales<sup>11</sup>. La osmolaridad del plasma fue también en las dos algo superior a la normal. El filtrado glomerular aumentó ligeramente.

La excreción de urea no se modificó en la enferma M. C. y disminuyó en M. P. La de sodio aumentó ligeramente en los dos últimos períodos en M. C. y disminuyó algo en M. P. La de



potasio se comportó como la de urea, mientras la cloruria siguió el comportamiento de la soduria en M. C., elevándose, en cambio, al final, en M. P. La osmolaridad aumentó francamente en ambos casos.

Manteniéndose constantes los valores en plasma, los aclaramientos siguieron la misma dirección que las excreciones. El cociente  $C_K/C_{In}$  disminuyó en las dos enfermas (véase Tabla), y el  $C_{Ur}/C_{In}$  lo mismo, tanto por descenso del numerador como por aumentar ligeramente el denominador.

La densidad y la osmolaridad de la orina, que eran muy inferiores a las del plasma (relación osmótica U/P = 0,2), aumentaron, tendiendo a aproximarse a éstas.

$C_{Osm}$  aumentó, y  $T^c_{H_2O}$ , siempre negativo (excreción de "agua libre"), permaneció muy constante o disminuyó algo. No hubo relación entre la diuresis y la excreción de solutos ni entre la diuresis y la relación inulina U/P.

Con acetazolamida.—En general, el comportamiento fue como sin ella; pero, en el caso M. C., la glucosuria fue más tardía y menos intensa. Las excreciones de cloro, sodio y potasio aumentaron más clara e intensamente en ambos casos, pero la excreción de urea no aumentó en M. C., haciéndolo, en cambio, claramente en M. P., si bien sólo en los tres primeros periodos. En M. P. el aumento de diuresis fue muy marcado, mientras en M. C. fue algo más discreto.

El filtrado glomerular disminuyó, en lugar de aumentar. Los aclaramientos siguieron la direc-

ción de las excreciones. El cociente  $C_K/C_{In}$  no se modificó, excepto en el último periodo de M. P., en que disminuyó, al disminuir la excreción de urea (véase Tabla).

$C_{Osm}$  aumentó claramente en ambos casos y asimismo aumentó el valor negativo de  $T^c_{H_2O}$ , o sea, hubo aumento en la excreción de "agua osmolar" y de "agua libre".

La densidad y la osmolaridad, muy bajas, aumentaron en ambos casos, pero este aumento fue menos marcado que cuando el mismo procedimiento se hizo sin Diamox. Es decir, hubo proporcionalmente mayor eliminación de agua cuando se dio Diamox.

Hubo alguna mayor proporcionalidad entre diuresis y excreción de solutos que sin Diamox; pero, en general, en la DI, el valor de la diuresis es siempre más alto para una carga excretada de solutos dada que en los individuos normales. Asimismo, aunque la relación osmótica U/P aumentó algo, este aumento fue casi insignificante comparado con el de la diuresis.

#### DISCUSIÓN.

Cuando se instituye una D. osm. en enfermos con DI, todo sucede lo mismo que cuando aquélla se superpone a una diuresis acuosa—"diabetes insípida fisiológica". Hay, en general, un aumento en la excreción de solutos, sobre todo de sodio y de sus aniones correspondientes, y la osmolaridad de la orina tiende ligeramente a aumentar, aproximándose a la del plasma.

TABLA I

Caso	ml./min.				Osm.		mOsm/L.	
	V	$C_{Osm}$	$T^c_{R^{2O}}$	$C_K/C_{In}$	$C_{Ur}/C_{In}$	U/P	Dens.	OsmIrd.
a) Sin acetazolamida.								
M. C.	B	6,06	1,7	— 4,36	,17	,41	,2	1003
	1	4,60	1,7	— 2,9	,14	,30	,3	1005
	2	5,5	2,4	— 3,1	,09	,29	,4	1007
	3	8,3	4,1	— 4,2	,11	,43	,5	1010
	4	12,0	6,2	— 5,8	,10	,24	,5	1010
M. P.	B	14,73	3,7	— 11,03	,25	,42	,2	1002
	1	13,9	3,8	— 11,1	,14	,35	,3	1005
	2	14,5	4,6	— 9,9	,09	,23	,3	1006
	3	17,83	7,0	— 10,83	,08	,22	,4	1009
	4	16,95	6,1	— 10,85	,08	,16	,46	1008
b) Con acetolamida.								
M. C.	B	7,5	2,3	— 5,2	,09	,44	,3	1005
	D	9,66	2,7	— 6,96	,14	,45	,2	1005
	1	11,83	3,6	— 8,23	,14	,49	,3	1005
	2	14,00	4,9	— 9,1	,21	,69	,3	1006
	3	12,50	4,4	— 8,1	,21	,37	,3	1005
M. P.	4	14,00	5,1	— 8,9	,22	,42	,3	1008
	B	9,93	2,9	— 7,03	—	—	,2	1004
	D	13,76	4,0	— 9,76	,11	,35	,2	1005
	1	14,00	5,4	— 8,60	—	—	,3	1005
	2	19,73	8,2	— 11,53	,20	,37	,4	1007
	3	15,3	9,7	— 5,6	—	—	,6	1008
	4	22,00	13,6	— 8,4	,23	,19	,6	1008

Hasta aquí, nuestros resultados son semejantes a los obtenidos en circunstancias análogas por BRODSKY y RAPOPORT<sup>13</sup>. La suposición de éstos, sin embargo, de que la producción de una orina diluida podría explicarse por una secreción tubular de agua, no parece ya sostenible a la luz de las investigaciones más modernas. Cuando se

ción de "agua libre"; es decir, el incremento de la diuresis no es sólo por aumentar  $C_{osm}$ , sino también por el acrecimiento del valor negativo de  $T^c_{H_2O}$ <sup>14, 16</sup>. Lo mismo ha sido visto por BUCHBORN, EDEL y ANASTASAKIS<sup>17</sup> al realizar, como nosotros, una D. osm. en enfermos de DI. En nuestros casos, este fenómeno solamente aparece cuando a la D. osm. por glucosa se añade el efecto de la acetazolamida, probablemente porque la acción osmótica de la glucosa inyectada no fue lo bastante intensa. En la figura 1 puede verse cómo, comparando período a período, en los estudios con Diamox el volumen urinario (altura total de las barras) es mayor, tanto a expensas del aumento del aclaramiento osmótico, como de incrementarse el transporte de agua libre (excepto en el período 3 del caso M. P.). De distinto modo representado, se advierte lo mismo en la figura 2, la cual está construida de forma que todos los puntos que aparezcan a la izquierda y arriba de la línea llamada "parámetro isosmótico" corresponden a orinas más diluidas que el plasma, y la distancia vertical entre cada uno de estos puntos y la mencionada línea representa precisamente el valor de  $T^c_{H_2O}$  (negativo).

Ahora bien, este aumento de la eliminación de "agua libre" se acompaña de aumento simultáneo de la osmolaridad de la orina, es decir, que *si bien aumenta la excreción de agua (sin solutos) por unidad de tiempo, disminuye en cambio por unidad de volumen*. Los autores que han realizado aquella observación<sup>14, 17</sup> atribuyen el fenómeno a disminución en la reabsorción proximal de solutos con aumento de su reabsorción distal, lo cual parece cierto en términos de tiempo, aunque puede inducir a confusión decir,

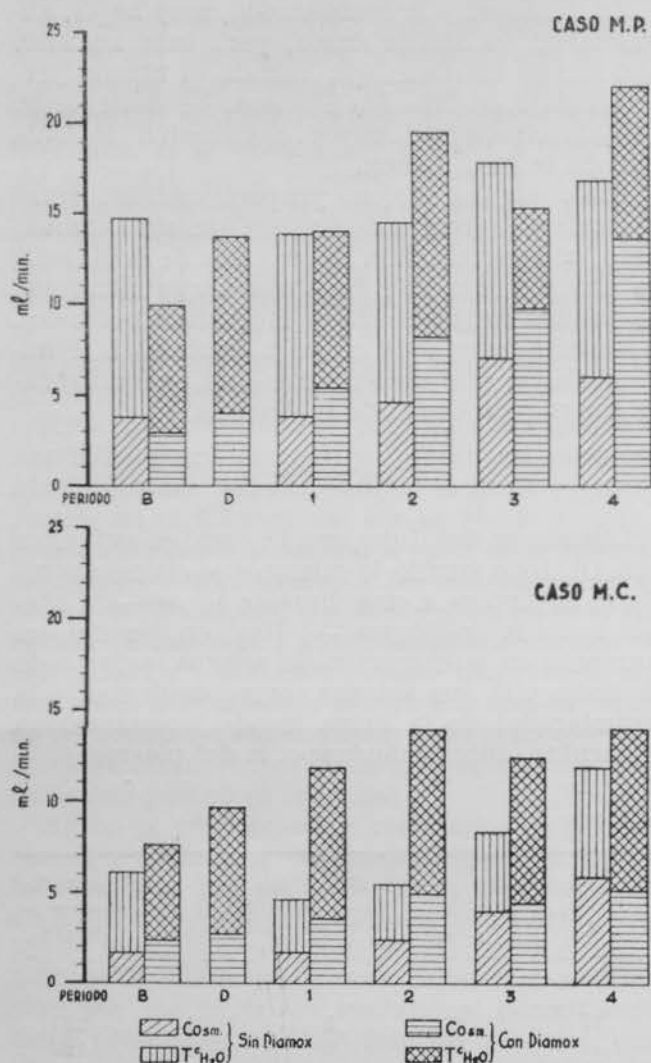


Fig. 1.—Comparación entre el estudio realizado en cada enfermo sin acetazolamida (barra de la izquierda) y con acetazolamida (barra de la derecha), en cada período experimental.  $C_{osm}$  (rayado diagonal y horizontal),  $T^c_{H_2O}$  (rayado vertical y cuadrículado) y volumen urinario (altura total de las barras).

creía que el líquido intersticial renal era isotónico con la sangre, ciertamente presentaba la misma dificultad admitir un transporte activo de agua desde el intersticio isotónico hasta la luz tubular hipotónica durante el proceso de dilución, que el transporte contrario del agua desde el líquido tubular hipertónico hasta el intersticial isotónico, que se consideraba posible para explicar el proceso de concentración (reabsorción "facultativa" o activa del agua en la teoría de SMITH<sup>8</sup>). Hoy día ambos procesos aparecen como altamente improbables<sup>7</sup>.

En general, durante la superposición de una D. osm. a una diuresis acuosa se ha observado, en diferentes ocasiones, un aumento de la excre-

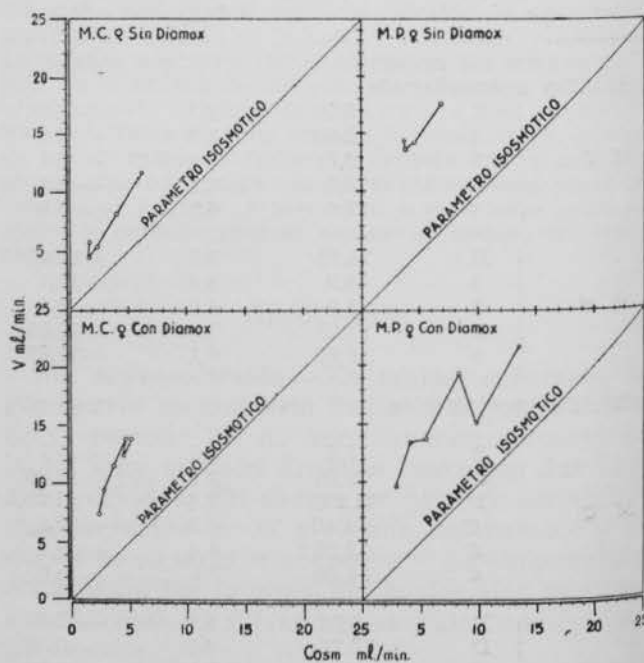


Figura 2.—Relación entre el volumen urinario y aclaramiento osmótico en cada uno de los cuatro estudios realizados en las enfermas M. C. y M. P. La distancia vertical entre cada punto y la línea isosmótica representa el valor negativo de  $T^c_{H_2O}$ .

como hacen KLEEMAN, EPSTEIN y WHITE<sup>16</sup>, que "este aumento de  $C_{H_2O}$  puede ser apropiadamente explicado por la reabsorción adicional de solutos en solución hipertónica". En realidad, siempre que se eliminan orinas diluidas, el reabsorbido es hipertónico; pero en el caso que comentamos el aumento del valor negativo de  $T_{H_2O}$  representaría tan sólo la intensificación de la velocidad a la que el agua es eliminada; pero la "proporción", respecto al agua, en que en estas circunstancias los solutos son reabsorbidos, está disminuida, es decir, *el reabsorbido es menos hipertónico* y, por consiguiente, la orina aparece algo más concentrada.

Nuestra interpretación del modo de producirse la dilución y concentración de la orina parte de considerar que *los tubos renales son siempre y en toda su extensión libremente permeables para el agua*, y que ésta difunde siempre pasivamente. Entonces ocurriría lo siguiente:

*En presencia del ADH.*—La acción del ADH sobre la circulación medular<sup>10</sup> hace disminuir el flujo de sangre por la región, y, como consecuencia, el sodio y sus sales y otras sustancias, como la urea<sup>6, 7, 18</sup> son "atrapadas" y concentradas progresivamente desde la corteza a la papila. Es decir, se crea, merced al sistema vascular de contracorriente representado por los "vasa recta"<sup>7, 10</sup>, el desnivel osmótico corticopapilar.

El líquido que penetra en la médula al pasar del tubo proximal a la porción delgada, descendente, del asa de Henle, se encuentra con un contorno progresivamente concentrado y, por lo tanto, va cediendo pasivamente el agua y concentrándose a su vez. De aquí que, al llegar al fondo del asa, tenga la misma concentración de la orina final, como ha sido demostrado por GOTTSCHALK y MYLLE<sup>9</sup>. Al progresar por la rama ascendente, en cambio, este líquido se va encontrando con un contorno progresivamente menos concentrado y, por consiguiente, el agua vuelve a difundir pasivamente, pero esta vez desde el intersticio al interior del túbulo. Una vez en la porción gruesa se produce, además, la reabsorción activa acelerada del sodio (junto con cloro), que no puede ser seguido a la misma velocidad por el agua, por lo que el contenido tubular rápidamente se diluye y penetra en la corteza francamente hipotónico, como también ha sido observado<sup>9, 19</sup>. La suposición de que el sodio es reabsorbido activamente en la porción gruesa del asa de Henle recibe también apoyo en las recientes investigaciones de ULLRICH<sup>20</sup>. En la corteza, o sea, en el túbulo contorneado distal, donde el intersticio es aproximadamente isotónico, nuevamente el agua difunde hasta equilibrarse las presiones osmóticas a un lado y a otro de la membrana tubular (probablemente a este nivel el sodio que se reabsorbe lo hace sólo en intercambio por otros cationes, como ha sido certeramente sospechado por MOREL<sup>21, 22</sup>, con lo que no hay ulterior dilución). Finalmente, el líquido hecho isotónico penetra de nuevo

en la médula por el tubo colector y, encontrándose otra vez con un intersticio progresivamente hipertónico, pierde su agua hasta equilibrarse con aquél, con lo que la orina queda finalmente concentrada. (Después veremos que hay razones para admitir que también en el tubo colector hay reabsorción activa de sodio.)

En definitiva, pues, la concentración final alcanzada por la orina dependerá de la cuantía de sodio reabsorbido en la porción gruesa del asa de Henle (y probablemente en los tubos colectores) y de la efectividad del sistema vascular de contracorriente, que, a su vez, depende (en su mayor parte) de la actividad antidiurética presente. Otros factores, como la concentración de urea<sup>18, 23, 24</sup>, pueden jugar un papel adicional.

*En ausencia de ADH.*—Cuando falta el ADH, el flujo de sangre por la médula se mantiene alto, el sistema de contracorriente es inefectivo y el desnivel osmótico corticopapilar no se establece<sup>10</sup>. El sodio reabsorbido es transportado por la corriente sanguínea fuera de la región.

El líquido que pasa del tubo proximal al asa de Henle no se concentra y se mantiene isotónico o próximo a la isotonicidad. En la porción gruesa del asa de Henle se produce la reabsorción del sodio, con lo que el líquido tubular se diluye, penetrando hipotónico en la corteza. Ahora bien, si este líquido hipotónico no se isotoniza, como ocurre en la antidiuresis, no es preciso para explicarlo recurrir a la hipótesis de la impermeabilidad del tubo distal para el agua. Basta considerar que el volumen de líquido que llega a esta región en la antidiuresis está muy reducido por su previa concentración en el asa de Henle, mientras que en ausencia del ADH llega al tubo distal esencialmente el mismo volumen de líquido por unidad de tiempo que fue suministrado por el tubo proximal. Este aumento de volumen hace que el tiempo sea insuficiente para promover una completa equilibración osmótica, como ha sido también sugerido, por otro motivo, por GIEBISCH y LOZANO<sup>25</sup>. Finalmente, en el tubo colector, HILGER, KLÜMPER y ULLRICH<sup>26</sup> han observado una nueva reabsorción activa de sodio, que además de contribuir en la antidiuresis a la producción del desnivel osmótico, en el caso de orinas diluidas podría también servir para aumentar el grado de dilución final.

Para comprobar la certeza de esta interpretación, lo único que falta por demostrar es que durante la diuresis acuosa, o en la DI, el líquido del fondo del asa de Henle es isotónico o próximo a la isotonicidad.

Volviendo ahora a lo que sucede en la D. osm., el esquema anterior sirve para explicárnoslo. Instituida la D. osm. en estado de hidropenia, o sea, presumiblemente en presencia de la ADH, como vimos en el anterior trabajo<sup>11</sup>, la dilatación tubular y el aumento de velocidad de paso de la columna líquida por el asa de Henle limita las posibilidades de reabsorción del sodio e impide que se reduzca adecuadamente el volumen



de líquido que llega al tubo distal, el cual será ligeramente hipotónico. Sólo una discreta hipertonia podrá producirse en la médula al disminuir la deposición de sales de sodio. Por lo tanto, una limitada abstracción de agua se producirá al paso de aquel líquido por el tubo colector, obteniéndose una orina final de la misma concentración osmótica que el líquido intersticial medular, o sea, ligeramente hipertónica.

Cuando la D. osm. se produce, en cambio, en ausencia de la ADH—DI o diuresis acuosa previa—, el resultado neto será un aumento todavía mayor del volumen de líquido que llega al sistema distal, lo que limita aún más las posibilidades de reabsorción de solutos (probablemente en mayor grado a nivel de los propios tubos colectores). Ello hace que una proporción más elevada de la orina eliminada retenga las propiedades del líquido isotónico que fue aportado por el tubo proximal, acercándose así la osmolaridad de la orina a la del plasma.

### RESUMEN.

Se estudian, en dos enfermas de diabetes insípida idiopática, las modificaciones inducidas en la orina por el aumento en la excreción de solutos ("diuresis osmótica").

Durante la sobrecarga intravenosa con solución hipertónica de glucosa aumentó el volumen urinario, pero la excreción de solutos distintos de la glucosa no experimentó el mismo aumento que se ve en sujetos normales en situación de hidropenia. La densidad y la osmolaridad de la orina aumentaron, aproximándose a las del plasma.

Cuando, además de la sobrecarga de glucosa, las enfermas ingirieron una tableta de 250 miligramos de acetazolamida (Diamox), el incremento de la diuresis y de la excreción de solutos distintos de la glucosa fue más intenso y sostenido. Además del aclaramiento osmótico, aumentó también el llamado "aclaramiento de agua libre"; pero asimismo se elevaron la densidad y la osmolaridad de la orina.

Se discuten estos hallazgos en relación con las nuevas concepciones acerca del modo de producirse la dilución y concentración de la orina. Se estima que el efecto de la hormona antidiurética hipofisaria consiste en establecer la hipertonia de la médula renal, a la que hoy se hace responsable de la concentración urinaria, por medio de la regulación del flujo de sangre por la médula, mientras que los tubos renales son siempre y en toda su extensión libremente permeables al agua.

### BIBLIOGRAFIA

1. WIRZ, H.—The production of hypertonic urine by the mammalian kidney. En "Ciba Foundation Symposium on the Kidney", London, 1954, J. y A. Churchill Ltd., pgs. 38-49.
2. WIRZ, H.; HARGITAY, E., y KUHN, W.—Lokalisation des Konzentrationsprozesses in der Niere durch direkte Kryoskopie. Helvet. physiol. et pharmacol. Acta, 9, 196, 1951.

3. WIRZ, H.—Der osmotische Druck des Blutes in der Nierenpapilla. Helvet. physiol. et pharmacol. Acta, 11, 20, 1953.
4. WIRZ, H.—The location of antidiuretic action on the mammalian kidney. En "The Neurohypophysis", H. Heller Ed., New York, 1957, Academic Press Inc., pg. 157.
5. ULLRICH, K. J.; DRENCKHAHN, F. O., y JARAUSCH, K. H.—Untersuchungen zum Problem der Harnkonzentrierung und Verdünnung. Pflüger's Arch. ges. Physiol., 261, 62, 1955.
6. ULLRICH, K. J., y JARAUSCH, K. H.—Untersuchungen zum Problem der Harnkonzentrierung und Harnverdünnung. Pflüger's Arch. ges. Physiol., 262, 537, 1956.
7. BERLINER, R. W.; LEVINSKY, N. G.; DAVIDSON, D. G., y EDEN, M.—Dilution and concentration of the urine and the action of antidiuretic hormone. Amer. J. Med., 24, 730, 1958.
8. SMITH, H. W.—The Kidney. Structure and Function in Health and Disease. New York, 1951, Oxford University Press.
9. GOTTSCHALK, C. W., y MYLLE, M.—Evidence that the mammalian nephron functions as a countercurrent multiplier system. Science, 128, 594, 1958.
10. ESPINAR-LAFUENTE, M.—Sobre el lugar y modo de acción de la hormona antidiurética. Rev. Méd. E. G. Navarra, 2, 312, 1958.
11. MORATA-GARCÍA, F.; NÚÑEZ CARRIL, J., y ESPINAR-LAFUENTE, M.—Estudios sobre diuresis osmótica. I. En sujetos normales. Rev. Clin. Españ., 74, 303, 1959.
12. NÚÑEZ CARRIL, J.; SÁNCHEZ AGESTA, A.; ESPINAR-LAFUENTE, M.; DÍAZ NOGALES, J.; MORA LARA, R. J., y ORTIZ DE LANDAZURI, E.—Los diuréticos y el intercambio de electrolitos en el túbulo renal. Rev. Clin. Españ., 59, 83, 1955.
13. BRODSKY, W. A., y RAPOPORT, S.—The mechanism of polyuria of diabetes insipidus in man. The effect of osmotic loading. J. Clin. Invest., 30, 282, 1951.
14. WESSON, L. G., JR., y ANSLOW, W. P., JR.—Effect of osmotic and mercurial diuresis on simultaneous water diuresis. Amer. J. Physiol., 170, 255, 1952.
15. WELT, L. G.; YOUNG, D. T.; THORUP, O. A., JR., y BURNETT, C. H.—Renal tubular phenomena under the influence of a carbonic anhydrase inhibitor. Amer. J. Med., 16, 612, 1954.
16. KLEEMAN, C. R.; EPSTEIN, F. H.; WHITE, C.—The effect of variations in solute excretion and glomerular filtration rate on water diuresis. J. Clin. Invest., 35, 749, 1956.
17. BUCHBORN, E.; EDEL, H., y ANASTASAKIS, S.—Zur Endokrinologie des distalen Nephrons. I. Mitteilung. Klin. Wochenschr., 37, 347, 1959.
18. LEVINSKY, N. G.; DAVIDSON, D. G., y BERLINER, R. W.—Effects of reduced glomerular filtration on urine concentration in the presence of antidiuretic hormone. J. Clin. Invest., 38, 730, 1959.
19. WIRZ, H.—Der osmotische Druck in den corticalen Tubuli der Rattenniere. Helvet. physiol. et pharmacol. Acta, 14, 353, 1956.
20. ULLRICH, K. J.—Aktiver Natriumtransport und Sauerstoffverbrauch in der äusseren Markzone der Warmblüterniere. Pflüger's Arch. ges. Physiol., 266, 55, 1958.
21. MOREL, F.—Role et actions physiologiques des minéralocorticoïdes. En "Colloque d'Endocrinologie", publ. por A. Soulafrac, Paris, 1957, Doin et Cie. Masson et Cie., pags. 47-48.
22. MOREL, F.—Discusión al trabajo de Stahl, en An International Symposium on Aldosterone, ed. por A. F. Müller y C. M. O'Connor, London, 1958, J. y A. Churchill Ltd., pags. 179-82.
23. LEVINSKY, N. G., y BERLINER, R. W.—The role of urea in the urine concentrating mechanism. J. Clin. Invest., 38, 741, 1959.
24. EPSTEIN, F. H.; KLEEMAN, C. R.; PURSEL, S., y HENDRIKX, A.—The effect of feeding protein and urea on the renal concentrating process. J. Clin. Invest., 36, 635, 1957.
25. GIEBISCH, G., y LOZANO, R.—The effects of adrenal steroids and potassium depletion on the elaboration of an osmotically concentrated urine. J. Clin. Invest., 38, 843, 1959.
26. HILGER, H. H.; KLÜMPER, J. D., y ULLRICH, K. J.—Mikroanalytische Untersuchungen über die Wasser- und Natriumrückresorption aus den Sammelrohren der Säugetierrnieren. Pflüger's Arch. ges. Physiol., 266, 57, 1958.

### SUMMARY

At two male patients suffering from idiopathic insipid diabetes modifications caused in urine by an increase of the excretion of solutes (osmotic diuresis) are studied.

During the intravenous surcharge with the hypertonic solution of glucose the urinary volume increased, however the excretion of solutes other than glucose did not suffer any rising which can be noted at normal subjects in a si-

tuation of hydropenia. Density and osmolarity of urine increased, thus approaching those of plasma.

When besides the glucose surcharge the patients ingested a 250 mg. dose of acetazolamide (Diamox) the increase of the diuresis and of solutes others than glucose was more intensive and lasting. Besides the osmotic clarification also increased the so called "free water clarification", but at the same time the density and osmolarity of urine ascended.

These findings are discussed in relation to the new concepts about the way in which dilution and concentration of urine are produced. It is thought that the effect of the hypophyseal antidiuretic hormone consists in establishing the hyperthonia of the renal medulla which actually is made responsible for the urinary concentration, by means of regulating the blood flow through the medulla while the renal tubes are always and in all their extension totally non-watertight.

### ZUSAMMENFASSUNG

In zwei Patienten mit idiopathischer Diabetes insipidus werden die Veränderungen im Harn studiert, die durch eine grössere Ausscheidung von gelösten Substanzen ("osmotische Diurese") hervorgerufen werden.

Während der intravenösen Belastung mit hypertotonischer Glykoselösung ist das Harnvolumen wohl erhöht, aber, abgesehen von der Glykose, ist die Ausscheidung von gelösten Substanzen nicht so gross, wie man sie bei normalen Personen im hydropenischen Zustand sieht. Die Dichte und Osmolarität des Harns steigt an und nähert sich den Plasmawerten.

Wenn die Patienten nebst der Glykosebelastung noch zusätzlich eine Tablette von 250 Mg. Azetazolamid (Diamox) einnehmen, so ist eine intensivere und anhaltendere Erhöhung der Diurese mit Ausscheidung auch anderer Lösungssubstanzen zu beobachten. Nebst der osmotischen Klärung kommt es auch zu einer Vermehrung der sogenannten "Klärung des freien Wassers", wobei aber auch Harndichte und Osmolarität zunehmen.

Diese Befunde werden im Zusammenhang mit den neueren Begriffen über das Zustandekommen der Dilution und Konzentrierung des Harns besprochen. Es wird angenommen, dass die Wirkung des antidiuretischen Hypophysehormons darin besteht, dass es durch Regulierung der Blutzirkulation im Nierenmark eine Hypertonie bewirkt, die gegenwärtig für die Harnkonzentrierung verantwortlich gemacht wird, während die Nierenkanäle in ihrer ganzen Länge stets wasserdurchlässlich sind.

### RÉSUMÉ

On étudie chez deux malades de diabète insipide idiopathique, les modifications induites

dans l'urine par l'augmentation dans l'excrétion de solutes ("Diurèse osmothique").

Pendant la surcharge intraveineuse avec solution hypertonique de glucose le volume urinaire augmenta, mais l'excrétion de solutes différents de la glucose ne présenta pas la même augmentation que l'on voit chez des sujets normaux en situation d'hydropénie. La densité et l'osmolarité de l'urine augmentèrent, s'approchant à celles du plasma.

Lorsque, outre la surcharge de glucose les malades prirent une tablette de 250 mg. d'acétazolamide (Diamox) l'augmentation de la diurèse et de l'excrétion de solutes différents de la glucose fut plus intense et durable. Outre l'aclaircissement osmothique, le dit "aclaircissement d'eau libre" augmenta aussi, mais la densité et l'osmolarité de l'urine s'élevèrent également.

On discute ces faits vis à vis des nouvelles idées quant à la façon dont se produisent la dilution et concentration de l'urine. On estime que l'effet de l'hormone antidiurétique hypophysaire consiste dans l'établissement de l'hypertonie de la moëlle rénale, à qui on rend aujourd'hui responsable de la concentration urinaire, au moyen de la régulation du flux de sang par la moëlle, tandis que les tubes rénaux sont toujours et dans toute leur extension librement perméables à l'eau.

### DERMATOSIS DE LAS PROFESIONES SANITARIAS

M. SALINAS.

Jefe del Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Medicina y Seguridad del Trabajo.

A. PASCUAL SANTAMERA.

Médico de Empresa, Dermatólogo del Estado.

"La caridad bien entendida empieza por uno mismo."

(Del Refranero español.)

### CONCEPTO.

Ante el enunciado del tema es preciso marcar los límites entre los que le consideramos contenido. Por una parte, tendremos la amplia denominación de *dermatosis*, que hace referencia a procesos patológicos de localización cutánea; y por otra, el término de *profesiones sanitarias*, que va ligado a todas las personas que realizan funciones dentro del campo de la Sanidad: médicos, veterinarios, practicantes, enfermeras, auxiliares, etc.

Cuando a lo largo de esta breve exposición nombremos a uno determinado dentro de este grupo, la referencia será, sin embargo, para todos ellos, si bien el directamente aludido será el más caracterizado.