

Modificaciones de la permeabilidad celular al potasio y al agua producidas por la corteza suprarrenal

Por V. H. CICARDO

La corteza suprarrenal desempeña como es sabido, un papel primordial en el metabolismo del agua y de los electrólitos del plasma, de manera que los trastornos de esta glándula producen acentuadas modificaciones del equilibrio iónico y acuoso.

La insuficiencia suprarrenal determina pasaje del agua de la sangre a los tejidos y simultáneamente aumento del potasio plasmático y disminución del sodio y del cloro. Las modificaciones de los electrólitos parecen constituir una de las causas fundamentales del cuadro de la insuficiencia suprarrenal. Desde las investigaciones de Keitel (1926) y de Baumann y Kurland (1927) se ha podido comprobar sistemáticamente en las distintas especies de animales, el aumento de la concentración de potasio del plasma. El papel tóxico del ion potasio fué establecido por Hasting y Compere (1931), y Zwemer y Truszkowski (1936, 1937) han reproducida en diversos animales un cuadro de astenia y otros síntomas semejantes al de los animales suprarrenoprivos con inyecciones intraperitoneales de cloruro de potasio. Por otra parte, Zwener y Cicardo (1941)

(Laboratorio de Física Biológica de la Facultad de Ciencias Médicas de La Plata).

han comprobado que el potasio produce los mismos trastornos sobre la excitabilidad nerviosa central y periférica que los observados por Cicardo (1936) en los sapos asténicos por insuficiencia suprarrenal.

Se ha atribuído a la disminución del sodio plasmático como causa determinante de los síntomas de la insuficiencia suprarrenal. Loeb (1932, 1935) ha comprobado la acción beneficiosa del cloruro de sodio en estas insuficiencias, hecho que han confirmado todos los investigadores. Pero esta perturbación del sodio podría ser secundaria a la movilización del ion potasio o del agua. Silvette y Britton (1936) puntualizan el hecho que en la comadreja y en la marmota el cloruro de sodio no se modifica o bien aumenta. Además la administración exclusiva de cloruro de sodio no es suficiente para mantener la vida en los animales con insuficiencia suprarrenal, según lo comprobaron Zwemer (1934); Swingle y col (1934) y otros. Loeb y Atchley (1937) han podido observar francos signos de insuficiencia suprarrenal sin disminución del sodio plasmático. Para Kendall y col (1938) solo las variaciones del potasio plasmático pueden correlacionarse con la insuficiencia suprarrenal.

Los mecanismos de producción de estas perturbaciones electrolíticas nos eran ignorados, razón por lo que consideramos conveniente estudiar la permeabilidad celular al potasio de los músculos de los animales suprarrenoprivos, puesto que el hallazgo de una aumentada permeabilidad a este ion podría aclarar en parte este problema.

Como contraprueba inyectamos acetato de desoxicorticoesterona a animales normales para verificar un cambio opuesto en la permeabilidad celular.

Técnica. — Estas experiencias fueron realizadas en el sapo *Bufo arenarum* (Hensel) cuyas suprarrenales eran destruídas por cauterización. Cuando los animales acusaban los fenómenos de insuficiencia que apreciábamos por la astenia, la cual aparecía 3 a 6 días después de la operación, procedíamos a estudiar el desprendimiento de pota-

sio muscular perfundiendo los miembros posteriores según el método de Loewen-Trendelemburg. La perfusión se realizaba con un Ringer sin potasio cuya composición era la siguiente: Na Cl, 7 g; Ca Cl₂ 0,20 g; CO₃ H Na, 0,20 g; glucosa 1 g y agua 1000 g. El líquido perfundido se recogía por la vena abdominal. Las tomas se efectuaban 1 hora después de iniciada la perfusión.

El potasio se precipitaba al estado de cobaltonitrito y se dosaba según la técnica de Marenzi - Gerschman (1932). Estas determinaciones se efectuaban sobre 25 cc. de líquido recogido, el cual se llevaba por evaporación a 4 cc. de los cuales se tomaban 3 cc.

Cada experiencia comprendía el estudio de animales suprarrenoprivos con sus correspondientes testigos con cauterización de ambos riñones. Los valores de potasio obtenidos se referían a 100 g. de animal, haciéndose este cálculo sobre el peso de los animales establecido antes de la operación, puesto que los suprarrenoprivos se edematizan y aumentan de peso.

En una segunda serie de experiencias determinamos la permeabilidad de las células musculares, de acuerdo siempre a la técnica descrita, en los sapos inyectados por vía intraperitoneal durante 1 a 5 días con 2 mg a 3 mg de acetato de desoxicorticoesterona.

RESULTADOS

Las investigaciones realizadas comprenden como hemos visto, 2 partes, a) desprendimiento de potasio de los músculos en reposo de los sapos suprarrenoprivos, y b) desprendimiento de potasio en los músculos de los sapos normales inyectados con desoxicorticoesterona.

a) *Desprendimiento de potasio de los músculos en reposo de los sapos suprarrenoprivos.* — Los sapos suprarrenosivos se edematizan intensamente, lo que se puede comprobar por el aumento de peso experimentado sobre

todo en los estados terminales. Este detalle es de interés para evitar errores en los cálculos finales y referir las cifras de potasio a 100 g. de animal.

La perfusión de los músculos de los animales asténicos por insuficiencia suprarenal produce un edema progresivo de los mismos, lo que hace que el "debit" disminuya en el transcurso de la experiencia. Por estas razones las tomas de los líquidos se hacían cuando el edema muscular no había producido aún disminución del flujo del líquido perfundido.

El dosaje de potasio del líquido proveniente de los músculos, revelaba un mayor desprendimiento de este ion en los animales asténicos suprarrenoprivos que en los testigos con cauterización renal. De manera que se demostraba una mayor permeabilidad celular al ion potasio en los animales con síntomas de insuficiencia de esta glándula. En los suprarrenoprivos sin manifestaciones asténicas la permeabilidad celular al potasio era semejante a la de los testigos.

En el Cuadro 1 pueden observarse los valores obtenidos en los animales suprarrenoprivos y testigos. Se comprueba que el desprendimiento de potasio corre más o menos paralelo al grado de insuficiencia. Mientras que los suprarrenoprivos acusan sobre un total de 20 experiencias un promedio de 1.06 mg. % de potasio desprendido por 100 g. de sapo, los testigos solo desprenden 0,62 mg. %.

CUADRO 1

Mg. % de potasio desprendido por los músculos de sapos suprarrenoprivos y sus testigos después de 1 hora de perfusión con un Ringer sin potasio. Valores por 100 g. de sapo.

Nº de Experiencia	Suprarrenoprivos	Grado de astenia	Testigos
1	1.40	Fuerte	0.50
2	0.94	„	0.58
3	1.37	„	0.81
4	0.53	„	0.33
5	0.50	„	0.24
6	0.87	„	0.83
7	0.96	„	0.83
8	0.65	„	0.53
9	1.00	„	0.80
10	3.55	„	1.02
11	1.78	Mediana	0.67
12	0.80	„	0.26
13	0.99	„	0.56
14	0.65	„	0.57
15	0.84	„	0.37
16	0.48	„	0.60
17	0.81	„	0.80
18	1.95	„	1.23
19	0.54	Ligera	0.56
20	0.61	„	0.37
T. M.	1.06		0.62

b) *Desprendimiento de potasio de los músculos de los sapos normales inyectados con desoxicorticoesterona.* Las inyecciones de desoxicorticoesterona en cantidades de 2 a 3 mg. durante 1 a 3 días disminuyen la permeabilidad de las células musculares al potasio, es decir, que estos animales perfundidos desprenden menor cantidad de este ion. Si las inyecciones son más prolongadas o si las dosis son más elevadas, se comprueba un hecho inverso, o sea un mayor desprendimiento en los animales inyectados.

En esta segunda serie de experiencias hechas durante los meses de verano y con lotes de animales provenientes

de otras zonas, comprobamos que los desprendimientos de potasio en los animales normales eran mucho más elevados que en los de las experiencias anteriores, de manera que en los protocolos tabulados en los cuadros 2 y 3, las cifras obtenidas en los testigos son mucho más altas que las registradas en el cuadro 1.

CUADRO 2

Mg. % de potasio desprendido por los músculos de sapos inyectados con dosis de 2 a 3 mg. de desoxicorticoesterona durante 1 a 3 días después de 1 hora de perfusión con un Ringer sin potasio. Valores por 100 g. de sapo.

Nº de Experiencia	Inyectados	Testigos
1	5.65	12.10
2	3.62	3.22
3	2.32	13.70
5	7.36	9.90
4	6.44	9.81
7	4.03	4.47
6	2.00	15.16
8	12.38	2.21
T. M.	5.48	8.82

Los sapos inyectados con 2 mg. a 3 mg. diarios de acetato de desoxicorticoesterona durante 4 a 8 días seguidos acusan un mayor desprendimiento de potasio como puede comprobarse en el cuadro 3.

CUADRO 3

Mg. % de potasio desprendidos por los músculos de sapos inyectados con dosis de 2 a 3 mg. de acetato de desoxicorticoesterona durante 4 a 8 días, después de 1 hora de perfusión con un Ringer sin potasio. Valores por 100 g. de sapo.

Nº de Experiencia	Inyectados	Testigos
1	8.16	4.80
2	5.09	0.81
3	1.01	2.50
5	5.04	4.54
4	2.04	1.90
6	5.15	3.10
T. M.	4.41	2.94

Además de las modificaciones mencionadas la desoxicorticoesterona impedía la edematización de los músculos que se producía sistemáticamente en los sapos testigos en donde la perfusión había durado más de 1 hora.

Hemos visto que los sapos utilizados para realizar estas investigaciones con la desoxicorticoesterona se caracterizaban por desprender altas concentraciones de potasio durante la perfusión, hecho que podemos verificar al comparar los testigos del cuadro 1, con los de los cuadros 2 y 3. Este gran desprendimiento de potasio estaba relacionado con una gran tendencia a las contracturas musculares que no se impedían aún aumentando la concentración del calcio del líquido de perfusión.

DISCUSION

El aumento de la permeabilidad de las células musculares de los sapos suprarrenoprivos al ion potasio, permite explicarnos una serie de trastornos que ofrecen los animales en estado de insuficiencia suprarrenal.

La hiperpotasemia se justifica dada la salida de potasio de los tejidos condicionada por esa mayor permeabilidad celular, lo que trae aparejada una disminución de potasio de todos los órganos como lo han comprobado en la rana *Urechia*, Benetato y Retezeanu (1936-37) y en nuestros sapos Marenzi y Fustinoni (1938). Esta pérdida de potasio por parte de los tejidos trae un desequilibrio entre el potasio plasmático y celular, que normalmente es de 1 a 20 y como consecuencia de éllo se produce una perturbación de la excitabilidad de los mismos. Así Cicardo (1936) ha comprobado que la astenia suprarrenal está íntimamente relacionada con una gran fatigabilidad de los reflejos, o sea con una depresión de la excitabilidad de los centros nerviosos. En estos mismos animales la excitabilidad periférica, de nervio y músculo, está conservada, para modificarse recién en los estados terminales del animal. Estos hechos coinciden exactamente con los

hallazgos de Marenzi y Fustinoni, quienes comprobaron en estos animales que la pérdida de potasio era mucho más considerable en los centros nerviosos que en los músculos. Zwemer y Cicardo (1941) han reproducido los cuadros de astenia suprarrenal con inyecciones intraperitoneales de cloruro de potasio en el sapo y han visto que las modificaciones de la excitabilidad nerviosa y muscular eran idénticas a la de los animales suprarrenoprivos.

En el corazón sobrevendrían modificaciones de la misma naturaleza que llevan a la hipoexcitabilidad miocárdica, revelada por el aumento de la cronaxia, con los trastornos consiguientes electrocardiográficos, como lo demostraron Fustitoni y Cicardo (1937) y lo reprodujeron con inyecciones intraperitoneales de cloruro de potasio Zwemer y Arrighi (1941).

La pérdida de tono de los músculos lisos como los del estómago y del intestino, que se encuentran fuertemente dilatados en los sapos suprarrenoprivos y con profundos trastornos de la motricidad, como verificaron Houssay, Foglia y Fustinoni (1939), podría explicarse también por la pérdida de la concentración normal de potasio condicionada por esta mayor permeabilidad celular.

Los demás trastornos de la insuficiencia suprarrenal se pueden relacionar también con la pérdida del potasio por los tejidos.

El desequilibrio electrolítico y acuoso de los animales con insuficiencia suprarrenal constituyen signos llamativos y serían la consecuencia de este aumento de la permeabilidad celular. La salida de potasio condicionaría una entrada en los tejidos de los iones sodio y cloro y de agua, lo que explica la edematización intensa de los músculos perfundidos de los suprarrenoprivos. Fenn y Cobb (1936) han comprobado que la salida del potasio muscular durante la contracción en las ratas y ranas, determina la entrada de sodio, cloro y agua en los músculos. Por este mecanismo nos explicamos como el aumento de potasio puede hallarse acompañado por una disminución del sodio y del cloro y por disminución del volumen plasmá-

tico por el pasaje del agua de la sangre a los tejidos. El antagonismo sodio y potasio es conocido y el sodio actúa disminuyendo la permeabilidad de las membranas, impidiendo la salida de potasio.

Los demás trastornos de la insuficiencia suprarrenal, como la hipotensión, las perturbaciones digestivas, la hipoglucemia, la acidosis, etc. se pueden reproducir fácilmente por las inyecciones de potasio. Cada uno de estos puntos han sido objeto de estudios particulares por diversos autores.

Todos los trastornos mencionados de la insuficiencia suprarrenal son corregidos completamente por la desoxicorticoesterona, la cual podría considerarse la hormona del potasio. Zwener y Sullivan (1934), Harrop y col. (1936), Swingle y col. (1936-37), han comprobado en los animales suprarrenoprivos la restitución del equilibrio electrolítico por medio de esta hormona. Al descender el potasio por el pasaje de este elemento iónico a los tejidos desaparecen simultáneamente todos los trastornos.

Nuestras investigaciones revelan que los sapos inyectados con dosis moderadas de acetato de desoxicorticoesterona, acusan una disminución de la permeabilidad celular a la salida del potasio, hecho coincidente con las experiencias de Menkin (1940), que comprobó que el aumento de la permeabilidad capilar que produce un exudado inflamatorio o leucotaxina es inhibido por los extractos de corteza suprarrenal. Esta disminución de la permeabilidad celular al potasio, está acompañada de una menor permeabilidad al agua, lo que explica la resistencia al edema de los músculos de los animales inyectados con desoxicorticoesterona. Swingle y col. (1941) demostraron que los perros suprarrenoprivos entran rápidamente en convulsiones con la administración de grandes cantidades de agua por la boca, impidiendo tales síntomas las inyecciones de desoxicorticoesterona. Estas manifestaciones se explicarían por la edematización de los órganos que ya hemos mencionado y no por una insuficiencia renal de eliminación de agua como pretenden los autores citados.

Los músculos de los animales suprarrenoprivos que pierden mucho potasio tienden a la producción de contracturas. Estos mismos hechos los comprobamos en animales normales que desprenden altas concentraciones de este ion. La desoxicorticoesterona que disminuye la salida del potasio celular también disminuye o impide las contracturas. En base de esta observación se puede suponer que el desprendimiento de potasio que sobreviene durante la contracción, demostrado por primera vez por Ernst y Scheffer (1928) en los músculos estriados y por Cicardo (1941) en los músculos lisos, es la causa determinante de la contracción y no un fenómeno secundario de la producción del mismo, pues los músculos que espontáneamente desprenden poco potasio por la perfusión de un Ringer sin potasio, no acusan fenómenos de contractura y por el contrario se comprueba ésto cuando la salida de este ion adquiere una cierta concentración.

CONCLUSIONES

La perfusión de los músculos de los sapos suprarrenoprivos con un Ringer sin potasio, produce un edema intenso y un desprendimiento mayor de potasio que en los animales testigos.

El acetato de desoxicorticoesterona en dosis de 2 mg. a 3 mg. diarios disminuye en los sapos normales la salida de potasio y la intensidad del edema, mientras que la prolongación de este tratamiento tiene un efecto inverso.

Este aumento de la permeabilidad celular al potasio podría explicar el mecanismo de producción de los trastornos de la insuficiencia suprarrenal.

Agradecemos a la Casa Bayer el habernos facilitado el acetato de desoxicorticoesterona utilizado en estas investigaciones.

BIBLIOGRAFIA

- Baumann E. J., Kurland S.**, J. Biol. Chem., 1927, 71, 281.
- Cicardo V. H.**, Rev. Soc. argent. Biol., 1936, 12, 17; C. R. Soc. Biol., París, 1936, 122, 489.
- Cicardo V. H.**, Rev. Soc. argent. Biol., 1941, 17, 81.
- Ernst E., Scheffer L.**, Pflügers Arch., 1928, 220, 655.
- Fenn W. O., Cobb D. M.**, Amer. J. Physiol., 1936, 115, 345.
- Fustinoni O., Cicardo V. H.**, Rev. Soc. argent. Biol., 1937, 13, 250; C. R. Soc. Biol., París, 1937, 126, 829.
- Harrop G. A., Nicholson W. M., Strauss M.**, J. exp. Med., 1936, 64, 233.
- Hastings A. B., Compere E. L.**, Proc. Soc. Exp. Biol., N. Y., 1931, 28, 376.
- Houssay B. A., Foglia V. G., Fustinoni O.**, Rev. Soc. argent. Biol., 1940, 16, 139.
- Keitel K.**, Biochem. Z., 1926, 175, 86.
- Kendall E. C., Flock E. V., Bollmann J. L., Mann F. C.**, J. Biol. Chem., 1938, 126, 697.
- Loeb R. F.**, Science, 1932, 420.
- Loeb R. F.**, J. Amer. Med. Assoc., 1935, 104, 2149.
- Loeb R. F., Atchley D. W.**, Science, 1937, 85, 312.
- Marenzi A. D., Gerschman R.**, Rev. Soc. argent. Biol., 1932, 8, 38; C. R. Soc. Biol., París, 1932, 110, 145.
- Marenzi A. D., Fustinoni O.**, Rev. Soc. argent. Biol., 1938, 14, 118; C. R. Soc. Biol., París, 1938, 129, 854.
- Menkin V.**, Amer. J. Physiol., 1940, 129, 691.
- Silvette H., Britton S. N.**, Amer. J. Physiol., 1936, 115, 618.
- Swingle W. W., Pfiffner J. J., Vars H. M., Parkins W. M.**, J. Physiol., 1934, 108, 159.
- Swingle W. W., Parkins W. M., Taylor A. R.**, Proc. Soc. exp. Biol., N. Y. 1936, 34, 75.
- Swingle W. W., Remington J. W., Hay H. W., Colling W. D.**, Endocrinology, 1941, 28, 531.
- Urechia C. J., Benetato G., Retezeanu M.**, C. R. Soc. Biol., París, 1936, 123, 197; 1937, 125, 191.
- Zwemer R. L., Sullivan R. C.**, Endocrinology, 1934, 18, 97.
- Zwemer R. L.**, Endocrinology, 1934, 18, 161.
- Zwemer R. L., Truszkowski R.**, Science, 1936, 83, 558; Endocrinology, 1937, 21, 40.
- Zwemer R. L., Cicardo V. H.**, Rev. Soc. argent. Biol., 1941, 17, 254.
- Zwemer R. L., Arrighi F. P.**, Rev. Arg. Cardiol., 1941, 8, 301.

RESUMÉ

Modifications de la perméabilité cellulaire au potassium et à l'eau produites par l'écorce suprarrenal; par le Dr. Vicente H. Cicardo, Professeur Titulaire de Physique Biologique de la Faculté de Médecine de l'Université Nationale de La Plata.

L'aspersion des muscles des crapauds suprarrenoprivos avec un Ringer sans potassium, produit un oedème intense et un détachement plus grand de potassium que dans les animaux témoins.

L'acétate de desoxicorticoesterona en doses modérées diminue, dans les crapauds normaux, la sortie du potassium et l'intensité de l'oedème, tandis que la prolongation de ce traitement a un effet inverse.

Cette augmentation de la perméabilité cellulaire au potassium pourrait expliquer le mécanisme de production des troubles de l'insufficence suprarrenal.

ABSTRACT

Modifications of cellular permeability to the potassium and water produced by suprarrenal peel; by Dr. Vicente H. Cicardo, Titular Professor of Biological Physics of the Faculty of Medicine of the National University of La Plata.

The aspersion of suprarrenoprivos toads' muscles with a Ringer without potassium, produces an intense oedema and a greater loosening of potassium than in witness animals.

The desoxicorticoesterona acetate in moderate dosis decreases, in normal toads, the potassium start and the oedema intensity, while his treatment prolongation has an inverse effect.

This enlargement of cellular permeability to the potassium could explain the mechanism of the production of suprarrenal insufficiency troubles.

ZUSAMMENFASSUNG

Abänderungen von der zellenartigen Durchdringlichkeit zum Kalium und zum Wasser, hervorgerufen von der Nebennierenrinde; von Dr. Vicente H. Cicardo, ordentlicher Professor der biologischen Physik, von der Fakultät der wissenschaftlichen Medizin, von der Universität National, von La Plata.

Die Durchströmung von den Muskeln der Nebennieren-Privos Kröten mit einem Ringer ohne Kalium verursacht ein starkes Odem und einen grösseren Abgang von Kalium, als in den Zeuge-tieren.

Die Essigsäure des Desoxicorticoesterona in gelinder Dosis vermindert in den normalen Kröten den Ausgang von Kalium und die Intensität des Odem, indessen eine Verlängerung dieser Behandlung eine verkehrte Wirkung hat.

Diese Erhöhung von der zellenartigen Durchdringlichkeit zum Kalium, könnte den Mechanismus der Erzeugnisse erklären, in den Störungen von der Nebenniereninsuffizienz.