

Hipoaldosteronismos

D. RODRIGUEZ PUYOL y S. CASADO PEREZ.

El término hipoaldosteronismo encierra un sentido conceptual de déficit absoluto o relativo de aldosterona, asociado o no al de otros mineralocorticoides (MC), y que generalmente se acompaña de una serie de alteraciones metabólicas, entre las que destacan la hiperkaliemia y la acidosis. Actualmente se han identificado diversos síndromes que cursan con hipoaldosteronismo. Un resumen de los mismos aparece en la tabla I, que sirve de base para nuestra exposición etiológica.

TABLA I

1.	Hipoaldosteronismo primario:
1.1.	Enfermedad de Addison.
1.2.	Defectos enzimáticos:
1.2.1.	Iniciales: desmolasa, 3- β -ol-dehidrogenasa.
1.2.2.	Medios: 21-hidroxi-lasa.
1.2.3.	Terminales: corticosterona metil-oxidasa.
1.3.	Heparina.
2.	Hipoaldosteronismo secundario:
2.1.	Hipoaldosteronismo hiporreninémico.
2.2.	Shunt de Cl ⁻ .
3.	Pseudohipoaldosteronismo:
3.1.	Pseudohipoaldosteronismo de la infancia:
3.1.1.	Con contracción volumétrica e hipotensión.
3.1.2.	Sin contracción volumétrica y normotensión.
3.2.	Pseudohipoaldosteronismo adquirido.

En los hipoaldosteronismos primarios un defecto en la síntesis y/o liberación de aldosterona, por alteración estructural o enzimática a nivel suprarrenal, determina unos bajos niveles plasmáticos de MC, aunque los mecanismos fisiológicos encargados de la estimulación de la aldosterona permanezcan intactos, produciéndose hiperreninemia compensatoria. El más característico de ellos es la enfermedad de Addison por lesión directa bilateral de las glándulas suprarrenales, que condiciona un defecto de producción tanto de glucocorticoides (GC) como de MC. Clínicamente se caracteriza por astenia, debilidad, pérdida de peso e hipotensión ortostática, objetivándose una presión arterial (PA) disminuida y una hiperpigmentación cutánea. Bioquímicamente, la enfermedad no trata cursa con hiperkaliemia, hiponatremia y acidosis hiperclorémica moderada; junto a esto, los pacientes suelen tener una discreta azotemia y una cierta incapacidad para eliminar adecuadamente el agua libre. El diagnóstico de la enfermedad se realiza comprobando la existencia de unos niveles elevados de ACTH con unos niveles normales o disminuidos de cortisol, que además no aumentan suficientemente tras la estimulación con ACTH o sus derivados peptídicos de síntesis¹.

La deficiencia de enzimas implicadas en la biosíntesis de los esteroides adrenales conduce igualmente a un

cuadro de hipoaldosteronismo primario. Si el defecto metabólico tiene lugar en los estadios iniciales de la esteroidogénesis, el déficit global de GC, MC y andrógenos determina rápidamente la muerte del paciente en la primera infancia. El déficit completo de 21-hidroxi-lasa constituye la forma «pierde-sal» de los síndromes adrenogenitales, caracterizada por un hipomineralocorticismo junto a una disminución de los niveles plasmáticos de cortisol y un cierto grado de virilización. Los defectos enzimáticos terminales producen un hipoaldosteronismo selectivo con normalidad de otros esteroides². En raras ocasiones la administración de heparina a dosis elevadas conduce a una disfunción suprarrenal bilateral, determinando la aparición de un déficit específico de MC; no se conoce con precisión de naturaleza de esta lesión, aunque se ha especulado que puede tratarse de un bloqueo enzimático³.

En los hipoaldosteronismos secundarios las suprarrenales conservan intacta su capacidad de sintetizar y liberar los distintos tipos de esteroides; de hecho, los niveles de GC y andrógenos adrenales se encuentran dentro de límites normales. Sin embargo, el déficit de renina que tienen estos enfermos condiciona una producción disminuida de aldosterona, desencadenando el hipoaldosteronismo con sus alteraciones metabólicas asociadas. Así pues, esta forma secundaria cursa con hipoaldosteronismo, hiporreninemia y normalidad de otros esteroides⁴. Desde la descripción inicial por HUDSON y col. en 1957⁵ el número de casos recogidos en la literatura del llamado síndrome del hipoaldosteronismo hiporreninémico ha ido aumentando progresivamente. En general, se trata de pacientes entre la quinta y séptima década de la vida, a veces con hipertensión, que presentan unas cifras elevadas de potasio sérico, aproximadamente entre 5,5 y 6,5 mEq/l., las cuales no pueden explicarse simplemente por la insuficiencia renal leve o moderada que padecen. Junto a esto tienen una acidosis metabólica hiperclorémica, con cifras bajas de renina y aldosterona. La hiperpotasemia en estos pacientes no suele producir sintomatología, pero en ocasiones se han descrito casos de alteraciones electrocardiográficas, síncope e incluso parálisis hiperkaliémicas^{5,7}. Aunque este síndrome puede ocurrir en pacientes con glomerulonefritis o glomerulosclerosis⁷, se asocia más frecuentemente a nefropatías crónicas tubolointersticiales^{8,11} y aproximadamente un tercio de los enfermos son diabéticos^{6,8}.

Con el nombre de pseudohipoaldosteronismo se designa un estado de resistencia tubular a los efectos de la aldosterona, cuyas consecuencias metabólicas son las mismas que las producidas por el déficit hormonal. En estos casos, los niveles plasmáticos de renina y aldoste-

rona se encuentran elevados y la administración a dosis farmacológicas de MC no corrige el defecto. El llamado pseudohipoaldosteronismo de la infancia o síndrome «pierde-sal» congénito se da habitualmente en niños varones antes de cumplir el año de edad. Se trata de individuos que no crecen adecuadamente, tienen una importante contracción volumétrica, con hiperkaliemia, acidosis metabólica hiperclorémica y niveles elevados de renina y aldosterona; se puede demostrar en estos pacientes una falta de respuesta a los MC, no sólo en riñón, sino también en colon, glándulas sudoríparas y glándulas salivares^{12,13}. Se ha descrito una forma especial, análoga a la anterior, pero sin contracción volumétrica; en estos niños el déficit de respuesta tubular a los MC es selectivo con respecto al potasio y a los hidrogeniones, de forma que se retienen adecuadas cantidades de sodio en los segmentos distales¹⁴. Un pseudohipoaldosteronismo adquirido también ha sido observado en pacientes con nefropatías intersticiales crónicas con pérdida de sal¹⁵, así como en otras nefropatías¹⁶. Su comportamiento bioquímico y hormonal es totalmente superponible al congénito, aunque la filtración glomerular (FG) en estos casos se encuentra disminuida. Finalmente, un cierto grado de resistencia a los MC, es decir, un cierto componente de pseudohipoaldosteronismo, ha sido descrito en asociación a la forma hiporreninémica^{6,17}.

Revisadas las causas conocidas de hipoaldosteronismo, analizaremos los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de las alteraciones metabólicas más importantes que aparecen en estos procesos. Como ya se ha referido previamente, la causa del hipoaldosteronismo y las variaciones asociadas de la renina plasmática se conocen con bastante precisión en muchos de estos procesos. Así por ejemplo, en el hipoaldosteronismo primario, una síntesis defectuosa de MC determina un cierto grado de depleción salina, que a su vez estimula la producción de renina por parte del aparato yuxtaglomerular, constituyendo la forma hiperreninémica^{18,19}. Igualmente, en el pseudohipoaldosteronismo, la falta de respuesta tubular a la aldosterona condiciona una pérdida de sodio con el subsiguiente incremento en los niveles de renina y aldosterona¹⁹. Más complejo es el problema en el caso de hipoaldosteronismo hiporreninémico. En general, los pacientes afectados de este síndrome tienen una concentración de renina plasmática disminuida, con un angiotensinógeno normal⁶; sin embargo, se han descrito algunos pacientes con actividad de renina plasmática normal^{20,21} en los que probablemente hay que invocar otros mecanismos patogénicos. Las causas de la hiporreninemia pueden ser múltiples. En el caso de la diabetes mellitus, se han propuesto una lesión directa del aparato yuxtaglomerular secundaria al daño vascular^{22,23}, una disfunción del sistema nervioso autónomo^{24,25}, la presencia de una renina circulante anómala e inactiva²⁶, la expansión del volumen extracelular consecutiva a la hiperosmolaridad e hiperglicemia²⁷ e incluso un defecto primario de la síntesis de MC²⁸. En

los casos no asociados a la diabetes, un daño del aparato yuxtaglomerular en el contexto de la lesión generalizada tubulointersticial⁷, o bien una alteración intrarrenal de la síntesis de prostaglandinas²⁸, han sido los mecanismos paragénicos más frecuentemente implicados. OH y col.²⁹ y PÉREZ y col.³⁰ han sugerido que probablemente la alteración inicial en este tipo de procesos sea una retención aumentada de sodio y agua, con expansión del espacio extracelular y un hipoaldosteronismo hiporreninémico secundario. Sea cual sea la causa de la hiporreninemia, parece ser que el hipoaldosteronismo depende de la misma³¹, ya que en estos individuos la secreción de aldosterona es estimulada por la infusión de angiotensina II exógena³², por el ACTH e incluso algunos autores han descrito que por la elevación de los niveles séricos de potasio⁶.

La hiperkaliemia es probablemente el dato bioquímico más característico de los estados de hipomineralocorticismo, y parece ser debida a la disminución de la secreción tubulardistal de potasio, consecutiva al déficit o a la falta de respuesta hormonal^{6,7,21}. Sin embargo, la observación de que pacientes addisonianos tratados exclusivamente con dexametasona y dieta libre en sal no desarrollan hiperkaliemia³⁰, ha hecho pensar en otros mecanismos adicionales, fundamentalmente en una alteración de la redistribución del potasio. En el caso de los diabéticos se han propuesto un déficit de insulina^{33,34}, la hiperosmolaridad³³, una deficiencia de catecolaminas³⁵ y una traslocación del potasio consecutiva a la acidemia y depleción intracelular de fosfatos³⁶ así como mecanismos coadyuvantes en la generación o mantenimiento de la hiperkaliemia. La misma insuficiencia renal, en la cual está bien demostrado que unos adecuados niveles de MC son necesarios para el mantenimiento de la homeostasis del potasio³⁷, y a la cual puede asociarse un cierto grado de hiporrespuesta tubular, podría contribuir también a la hiperkaliemia^{38,39}. Finalmente, el papel de la acidosis metabólica hiperclorémica^{30,36,38} o el fracaso de hipotéticos mecanismos de adaptación extrarrenal^{40,41} son motivo de controversia en el momento actual.

La acidosis metabólica asociada a los estados de deficiencia de aldosterona es una alteración bien definida y ha sido denominada acidosis tubular renal tipo IV⁴². Al contrario de lo que ocurre en la acidosis tubular distal o tipo I, la orina es ácida y sin bicarbonaturia en las situaciones de acidosis espontánea o bien tras la sobrecarga con cloruro amónico. Al igual que en la tipo II o proximal, la reabsorción de bicarbonato está disminuida cuando los niveles plasmáticos son normales, pero sin que la magnitud del bicarbonato excretado sobrepase el 15 % del filtrado; no hay además otros datos de tubulopatía proximal, como aminoaciduria, glucosuria o fosfaturia. Finalmente, la tasa de excreción de amonio en estos individuos está muy reducida, aunque la orina sea muy ácida^{21,38,43}. Diversos estudios experimentales^{44,45}, así como el análisis de pacientes adrenalectomizados⁴⁶, han demostrado que la deficiencia de aldosterona es la responsable fundamental de esta acidosis. La hiperkali-

mia «per se» podría disminuir también la generación de amonio, contribuyendo en cierta medida a la misma⁴⁷. Igualmente, la insuficiencia renal asociada a veces a estas situaciones, el estado de mayor o menor hidratación del enfermo⁷ o incluso un cierto grado de hiperparatiroidismo con bicarbonaturia⁴⁸, podrían favorecer la acidosis.

El tratamiento de los hipoaldosteronismos primarios es simplemente la sustitución exógena de MC mediante el uso de 9-aflorhidrocortisona. Sin embargo, en el caso de los hiporreninémicos, surgen dos problemas de manejo. En primer lugar, muchas veces es necesario utilizar dosis elevadas de MC de síntesis para poder corregir parcialmente las alteraciones bioquímicas, debido a un cierto grado de resistencia tubular. En segundo lugar, muchas veces se trata de pacientes hipertensos o con insuficiencia cardíaca congestiva, por lo que ha demostrado ser efectiva. Finalmente, en el caso del pseudohipoaldosteronismo el tratamiento está exclusivamente dirigido a corregir las importantes alteraciones hidroelectrolíticas mediante el uso de grandes dosis de cloruro sódico y bicarbonato sódico; en los niños afectados de este síndrome la severidad del mismo decrece con la edad^{39,49}.

No queremos acabar estas breves líneas sin hacer referencia a un proceso infrecuente, que afecta a niños y adolescentes, caracterizado por un hipoaldosteronismo hiporreninémico con hipertensión; estos individuos tienen una expansión del volumen extracelular con hiperkalemia y acidosis metabólica hiperclorémica. El FG es absolutamente normal^{50,51}. Aunque se han postulado múltiples hipótesis para intentar dar una explicación fisiopatológica satisfactoria, en el momento actual se cree que el defecto primario es una excesiva reabsorción de cloro a nivel del asa ascendente, con el paso obligado de Na^+ , produciéndose una expansión del espacio extracelular con la hiporreninemia subsiguiente; por otra parte, al disminuir la carga de sodio suministrada a los segmentos más distales se dificulta su intercambio por potasio. Todo ello condiciona unas características similares a las del hipoaldosteronismo hiporreninémico⁵⁰. La respuesta terapéutica a la simple restricción salina, o bien a los diuréticos tiazídicos, es muy satisfactoria^{50,51}.

BIBLIOGRAFIA

- LIDDLE, G. W.: «The adrenal cortex». En *Textbook of Endocrinology*. Ed. Williams, R. H. 5.ª ed, c. 5.º, pp. 233-282. W. B. Saunders Co., 1974.
- ULICK, S.: «Diagnosis and nomenclature of the disorders of the terminal portion of the aldosterone biosynthetic pathway». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 43: 92-96, 1976.
- WILSON, I. D., y GOETZ, F. C.: «Selective hipoaldosteronismo after prolonged heparin administration». *Am. J. Med.*, 36: 635-640, 1964.
- SCHAMBELAN, M.; STOCKIGT, J. R., y BIGLIERI, E. G.: «Isolated hipoaldosteronismo in adults. A renin-deficiency syndrome». *N. Engl. J. Med.*, 287: 573-578, 1972.
- HUDSON, J. B.; CHOBANIAN, A. V., y RELMAN, A. S.: «A clinical study of a patient with an isolated adrenal mineralocorticoid deficiency, resulting in hyperkalemia and Stokes-Adams attacks». *N. Engl. J. Med.*, 257: 529-536, 1957.
- SCHAMBELAN, M., y SEBASTIAN, A.: «Hyporeninemic hipoaldosteronismo». *Adv. Intern. Med.*, 24: 385-405, 1978.
- KNOCHEL, J. P.: «The syndrome of hyporeninemic hipoaldosteronismo». *Ann. Rev. Med.*, 30: 145-153, 1979.
- CAROLL, H. J., y FARBER, S. J.: «Hyperkalemia and hyperchloremic acidosis in chronic pyelonephritis». *Metabolism.*, 13: 808-817, 1964.
- WEIDMANN, P.; REINHART, R.; MAXWELL, M. H.; ROWE, P.; COBURN, J. W., y MASSRY, S. G.: «Syndrome of hyporeninemic hipoaldosteronismo and hyperkalemia in renal disease». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 36: 965-977, 1972.
- VAGNUCCI, A. H.: «Selective aldosterone deficiency in chronic pyelonephritis». *Nephron*, 7: 524-537, 1970.
- GONZALEZ, J. J.; WERK, E. E.; THRASHER, K., y LOADHOLT, C. B.: «The renin-aldosterone system in chronic lead intoxication». *Clin. Res.*, 26: 47A, 1978.
- OBERFIELD, S. E.; LEVINE, L. S.; CAREY, R. M.; BEJAR, R., y NEW, M. L.: «Pseudohipoaldosteronismo. Multiple target organ unresponsiveness to mineralocorticoid hormones». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 48: 228-234, 1979.
- DONELL, G. N.; LITMAN, N., y ROLDAN, M.: «Pseudohipoaldosteronismo. Renal sodium loss, hyponatremia and hyperkalemia due to a renal tubular insensitivity to mineralocorticoids». *Am. J. Dis. Childhood*, 97: 813-819, 1959.
- McSHERRY, E.: «Renal tubular acidosis in childhood». *Kidney Int.*, 20: 799-809, 1981.
- WALKER, W. G.; JOST, L. J.; JOHNSON, J. R., y KOWARSKY, A.: «Metabolic observations on salt wasting in a patient with renal disease». *Am. J. Med.*, 39: 505-519, 1965.
- DE FRONZO, R. A.; COOKE, C. R.; GOLDBERG, M.; COX, M.; MYERS, A. R., y AGUS, Z. S.: «Impaired renal tubular potassium secretion in systemic lupus erythematosus». *Ann. Intern. Med.*, 86: 268-271, 1977.
- PEREZ, G. O.; SIEGEL, L., y SCHREINER, G. E.: «Selective hipoaldosteronismo with hyperkalemia». *Ann. Intern. Med.*, 76: 757-763, 1972.
- HIGGINS, J. T., y MULROW, P. J.: «Fluid and electrolyte disorders of endocrine diseases». En *Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism*. Eds. Maxwell, M. H., Kleeman, C. R. 3.ª ed., c. 23.º McGraw-Hill Book Co., 1980.
- SCHAMBELAN, M., y STOCKIGT, J. R.: «Pathophysiology of the renin-angiotensin system». En *Hormonal function and the kidney*. Eds. Brenner, B. M., Stein, J. H., c. 1.º Churchill-Livingstone, 1979.
- PEREZ, G. O.; OSTER, J. R., y VAAMONDE, C. A.: «Renal acidification in patients with mineralocorticoid deficiency». *Nephron*, 17: 461-473, 1976.
- SCHAMBELAN, M.; SEBASTIAN, A., y BIGLIERI, E. G.: «Prevalence, pathogenesis and functional significance of aldosterone deficiency in hyperkalemic patients with chronic renal insufficiency». *Kidney Int.*, 17: 89-101, 1980.
- SPARAGANA, M.: «Hyporeninemic hipoaldosteronismo associated with diabetic glomerulosclerosis». *J. Steroid Biochem.*, 5: 369-373, 1974.
- CHRISTLIEB, A. P.: «Renin-angiotensin-aldosterone system in diabetes mellitus». *Diabetes*, 25: 820-825, 1976.
- PEREZ, G. O.; LESPIER, L.; JACOBI, J.; OSTER, J. R.; KATZ, F. H.; VAAMONDE, C. A., y FISHMAN, L. M.: «Hyporeninemia and hipoaldosteronismo in diabetes mellitus». *Arch. Intern. Med.*, 137: 852-855, 1977.
- TUCK, M. L.; SAMBHI, M. P., y LEVIN, L.: «Hyporeninemic hipoaldosteronismo in diabetes mellitus. Studies of the autonomic nervous system's control of renin release». *Diabetes*, 28: 237-241, 1979.
- DE LEIVA, A.; CHRISTLIEB, A. R.; MELBY, J. C.; GRAHAM, C. A.; DAY, R. P.; LEUTSCHER, J. A., y ZAGER, P. G.: «Big renin and biosynthetic defect of aldosterone in diabetes mellitus». *New Engl. J. Med.*, 295: 639-643, 1976.
- DE CHATEL, R.; WEIDMANN, P.; FLAMMER, J.; ZIEGLER, W. H.; BERETTA-PICCOLI, C.; VETTER, W., y REUBI, F. C.: «Sodium, renin, aldosterone, catecholamines and blood pressure in diabetes mellitus». *Kidney Int.*, 12: 412-421, 1977.
- TAN, S. Y.; SHAPIRO, R.; FRANCO, R.; STOCKARD, H., y MULROW, P. J.: «Indometacin induced prostaglandin inhibition with hyperkalemia. A reversible cause of hyporeninemic hipoaldosteronismo». *Ann. Intern. Med.*, 90: 783-785, 1979.
- OH, M. S.; CAROLL, H. J.; CLEMMENS, J. E.; VAGNUCCI, A. H.; LEVISON, S. P., y WHANG, E. S. M.: «A mechanism for hyporeninemic hipoaldosteronismo in chronic renal disease». *Metabolism.*, 23: 1157-1166, 1974.
- PEREZ, G. O.; LESPIER, L. E.; OSTER, J. R., y VAAMONDE, C. A.: «Effect of alterations of sodium intake in patients with hyporeninemic hipoaldosteronismo». *Nephron*, 18: 259-265, 1977.
- SCHAMBELAN, M.; SEBASTIAN, A., y BIGLIERI, E. G.: «Control of aldosterone secretion in hyporeninemic hipoaldosteronismo». *Abstr., Clin. Res.*, 25: 466A, 1977.
- BROWN, J. J.; CHINN, R. H.; FRASER, R.; LEVER, A. F.; MORTON, J. J.; ROBERTSON, J. I. S.; TREE, M.; WAITE, M. A., y PARK, D. M.: «Recurrent hyperkalemia due to selective aldosterone deficiency: correction by angiotensin infusion». *Br. Med. J.*, 1: 650, 1973.

D. RODRIGUEZ PUYOL, S. CASADO PEREZ

33. COX, M.; STERNS, R. H., y SINGER, I.: «The defense against hyperkalemia. The roles of insulin and aldosterone». *New Eng. J. Med.*, 299: 525-532, 1978.
34. NAWART, T.: «Hyperkalemia and overdose of antihypertensive agents». *Lancet*, 1:717, 1978.
35. HALPERIN, M. L.; BEAR, R.; GOLDSTEIN, M. B.; RICHARDSON, R. M. A., y ROBSON, W. L. M.: «Interpretation of the serum potassium concentration in metabolic acidosis». *Clin. Invest. Med.*, 2, 55-57, 1979.
36. KNOCHEL, J. P.: «The role of glucoregulatory hormones in potassium homeostasis». *Kidney Int.*, 11: 443-452, 1977.
37. LINAS, S. L., y SCHRIER, R. W.: «The renin — angiotensin system and the etiology of hypertension in renal disease». En *The Kidney*. Eds. Brenner, B. M.; Rector, F. C., C. 45.º. W. B. Saunders Co., 1981.
38. PEREZ, G. O.; OSTER, J. R., y VAAMONDE, C. A.: «Renal acidosis and renal potassium handling in selective hypoaldosteronism». *Am. J. Med.*, 57: 809-816, 1974.
39. SEBASTIAN, A.; SCHAMBELAN, M.; LINDENFELD, S., y MORRIS, R. C.: «Amelioration of metabolic acidosis with fludrocortisone therapy in hyporeninemic hypoaldosteronism». *New Eng. J. Med.*, 297: 576-583, 1977.
40. ALEXANDER, E. A.; LEVINSKY, N. G.: «An extrarenal mechanism of potassium adaptation». *J. Clin. Invest.*, 47: 740-748, 1968.
41. SCHULTZE, R. G.; TAGGART, D. D.; SHAPIRO, H.; PENNELL, J. P.; GAGLAR, S., y BRICKER, N. S.: «On the adaptation in potassium excretion associated with nephron reduction in dogs». *J. Clin. Invest.*, 50: 1061-1068, 1971.
42. SEBASTIAN, A.; McSHERRY, E., y MORRIS, R. C.: «Metabolic acidosis with special reference to the renal acidosis». En *The Kidney*. Eds. Brenner, B. M.; Rector, F. C., pp. 615-660. W. B. Saunders Co., 1976.
43. ARRUDA, J. A. L., y KURTZMAN, N. A.: «Mechanism and classification of deranged distal urinary acidification». *Am. J. Physiol.*, 239: 515-523, 1980.
44. HULTER, H. N.; ILNICKI, L. P.; HARBOTTLE, J. A., y SEBASTIAN, A.: «Impaired renal H⁺ secretion and NH₃ production in mineralocorticoid-deficient glucocorticoid-replete dogs». *Am. J. Physiol.*, 232: F 136-F146, 1977.
45. AL-AWQATI, Q.: «H⁺ transport in urinary epithelia». *Am. J. Physiol.*, 235: F77-F78, 1978.
46. SEBASTIAN, A.; SUTTON, J. M.; HULTER, H. N.; SCHAMBELAN, M., y POLER, S. M.: «Effect of mineralocorticoid replacement therapy on renal acid-base homeostasis in adrenalectomized patients». *Kidney Int.*, 18: 762-773, 1980.
47. SZYLMAN, P.; BETTER, O. S.; CHAIMOWITZ, C., y ROSLER, A.: «Role of hyperkalemia in the metabolic acidosis of isolated hypoaldosteronism». *New Eng. J. Med.*, 294: 361-365, 1976.
48. MULDOWNNEY, F. P.; DONOHUE, J. F.; CAROLL, D. W.; POWELL, D., y FREANEY, R.: «Parathyroid acidosis in uremia». *Q. J. Med.*, 41: 321-342, 1972.
49. SCHAMBELAN, M.; SEBASTIAN, A., y HULTER, H. N.: «Mineralocorticoid excess and deficiency syndromes». En *Acid-base and potassium homeostasis*. Eds. Brenner, B. M.; Stein, J. H., pp. 232-268. Churchill Livingstone, 1978.
50. GORDON, R. D.; GEDDES, R. A.; PAWSEY, C. G. K., y O'HALLEREN, M. W.: «Hypertension and severe hyperkalemia associated with suppression of renin and aldosterone and completely reversed by dietary sodium restriction». *Aust. Ann. Med.*, 4: 287-294, 1970.
51. SCHAMBELAN, M.; SEBASTIAN, A., y RECTOR, F. C.: «Mineralocorticoid resistant renal potassium secretory defect: proposed distal tubule chloride shunt». *Clin. Res.*, 26: 545A, 1978.