

EFFECTO AGUDO DE LA ACETAZOLAMIDA (DIAMOX) SOBRE EL TUBULO RENAL (*)

M. ESPINAR LAFUENTE, J. NÚÑEZ CARRIL,
F. MORATA GARCÍA y E. ORTIZ DE LANDÁZURI.

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

La administración de un inhibidor de la carbónicoanhidrasa, la 2-acetilamino-1, 3, 4-tiodiazol-5-sulfonamida (acetazolamida, Diamox), tanto en personas normales como en sujetos con insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia respiratoria crónica y cirrosis hepática con ascitis, produce un aumento de la diuresis, una alcalinización de la orina y un aumento de la eliminación urinaria de sodio, de bicarbonato y de potasio, e inconstantemente de cloro^{1, 2, 3, 4, 5 y 6}. En sujetos con enfermedad renal bilateral avanzada, estos fenómenos, en cambio, no se producen, o son mucho más atenuados^{6, 7, 8 y 9}.

Se admite que la acción de la acetazolamida se ejerce por medio de la supresión del proceso normal de intercambio $H^+ \rightleftharpoons Na^+$ en el túbulo renal, el cual conduce, de modo simultáneo, a la acidificación de la orina y a la reabsorción del bicarbonato filtrado por el glomérulo¹⁰. Al suprimirse este proceso, como consecuencia de la no disponibilidad de hidrogeniones en el interior de la pared tubular, por quedar inhibida la función carbónicoanhidrasa, el bicarbonato no se reabsorbería y su presencia en la luz del túbulo originaría un fenómeno de "diuresis osmótica"⁵.

El efecto de la acetazolamida, administrada por vía oral, es inmediato, manifestándose ya en la primera hora, y es independiente de la dosis. Cuando la administración se reitera, los efectos de la misma son progresivamente menores, al mismo tiempo que se desarrolla en el organismo un estado de acidosis metabólica, es decir, desciende el bicarbonato del plasma¹¹. La presión parcial de ácido carbónico en la sangre arterial también desciende, pero el descenso es por lo general proporcionalmente mayor del bicarbonato, por lo que el pH sanguíneo se hace más bajo¹².

Se ha explicado la disipación del efecto diurético del Diamox, cuando se administra continuamente, como consecuencia de la acidosis metabólica¹³, que actuaría a través de la disminución de la carga de bicarbonato presentada a los túbulos^{14 y 15}. La falta de acción en los enfermos renales con acidosis se explicaría por esta misma razón, y la atenuación de su efecto en los casos de enfermedad renal sin acidosis sería debida a la reducción de la masa renal y consiguiente disminución de la cantidad de carbónicoanhidrasa susceptible de ser inhibida⁹.

En el presente trabajo comunicamos nuestras investigaciones, que estimamos conducen en algunos puntos a interpretaciones algo diferentes de las señaladas.

MÉTODOS.

Estudiamos un *Primer grupo* de 11 enfermos, hospitalizados en nuestro Servicio por causa de diversos procesos, que no afectan al riñón ni a los órganos endocrinos, y sin perturbación de la regulación ácido-base electrolítica del organismo.

En un *Segundo grupo* de enfermos con afectación renal bilateral incluimos cinco casos: una nefritis crónica hipertensiva, una nefritis intersticial y una esclerosis renal por amiloidosis secundaria, los tres con insuficiencia renal y acidosis; una nefritis aguda en fase de regresión clínica y un síndrome nefrótico, estos dos sin acidosis.

En la tabla adjunta se reúnen los diagnósticos de los 16 enfermos.

Seis enfermos del Grupo I, de "normales" (Subgrupo A), y los del Grupo II, de renales, recibieron 250 miligramos de Diamox (*), por vía oral, a los 60 minutos del comienzo de una prueba de dos horas de duración total, durante las cuales se inyectaron 500 ml. de una solución de NaCl al 0,9 por 100 conteniendo 5 g. de inulina. Los cinco restantes del Grupo I (Subgrupo B) ingieren el Diamox al empezar la prueba.

En todos los casos se recogió la orina cada 30 minutos y se extrajo sangre en los puntos medios de cada período de aclaramiento. Se hicieron las siguientes determinaciones:

Inulina en sangre y en orina, por el método de HIGASHI y PETERS¹⁶, según la pauta seguida en este laboratorio¹⁷. *Sodio y potasio* en sangre y en orina, con un fotómetro de llama Lange, sin standard interno. *Osmolaridad* en sangre y orina, con un crioscopio Beckman. El *cloro en sangre*, por el método de PATTERSON¹⁸, y en orina, por el de VOLHARD¹⁹. *Bicarbonato* en plasma, según VAN SLYKE y CULLEN²⁰, y en orina, por la técnica descrita por HOFBAUER, KAINDL y REINHARDT²¹. *Amoniaco* en orina, según KING²², y *acidez titulable* por el método de FOLIN y WU, descrito por KOLMER y BOERNER²³.

El pH de la orina se determinó con papeles indicadores de sensibilidad 0,2, inmediatamente después de ser emitida.

RESULTADOS.

En todos los casos del Grupo I, Subgrupo A, la diuresis aumentó en la primera hora después de la ingestión del Diamox; pero este aumento, salvo en uno, fué poco marcado (véase cuadro I). El pH aumentó en cuatro casos y no se modificó en dos. La eliminación de bicarbonato aumentó en los tres casos en que se determinó. Las demás eliminaciones mostraron modificaciones inconstantes.

En los casos del Subgrupo B (Diamox ingerido al comienzo de la prueba), en general la diuresis tendió a seguir aumentando en la segunda hora, excepto en dos casos, en que disminuyó. El pH aumentó en todos. Las demás eliminaciones se comportaron paralelamente a la diuresis, excepto las de amoniaco y acidez titulable, que comenzaron a descender marcadamente, pese al aumento de volumen urinario.

(*) Un resumen de este trabajo ha sido presentado en el IV Congreso Internacional de Medicina Interna. Madrid, septiembre 1953.

(*) Agradecemos a los laboratorios Lederle, de Nueva York, su amable suministro del preparado Diamox.

CUADRO I

MODIFICACIONES EN SANGRE Y ORINA DESPUES DE LA INGESTION DE 250 mg. DE DIAMOX EN PERSONAS "NORMALES"

Número	PLASMA				ORINA							GFR
	Cl mEq./L	BHCO ₃ mEq./L	V ml./min.	pH	Sol. mOsm./m.	Cl mEq./m.	Na mEq./m.	K mEq./m.	BHCO ₃ mEq./m.	NH ₃ mEq./m.	AT mEq./m.	ml./m.
<i>Subgrupo A.</i>												
1 A	104	28	0,93	5	0,98	31	33	031	—	028	011	82
D	111	25	1,78	7,25	1,52	45	55	132	—	024	006	84
2 A	96	24	2,33	6,5	1,18	39	54	11	—	040	009	121
D	94	24	6,25	6,5	1,25	35	50	09	—	090	015	122
3 A	95	24	1,46	7,5	1,05	21	48	090	—	032	009	146
D	95	24	1,74	7,5	1,25	32	35	040	—	031	010	152
4 A	97	24	46	5,75	42	08	12	024	000	038	028	138
D	93	23	76	6,75	65	16	17	017	005	041	015	140
5 A	104	24	1,11	5,25	91	27	29	030	007	041	025	69
D	94	22	1,16	5	91	28	28	040	008	043	023	78
6 A	102	27	1,56	6	1,09	23	26	120	008	068	039	137
D	96	22	1,78	6,25	92	21	22	110	012	058	023	96
<i>Subgrupo B.</i>												
7 a)	102	27	1,48	6	1,36	27	24	07	007	082	049	90
b)	96	25	1,95	7,5	1,68	34	38	09	018	089	023	115
8 a)	96	27	74	6,75	64	08	17	01	008	032	009	86
b)	94	25	83	7,25	78	13	21	03	013	032	007	83
9 a)	120	—	2,88	1,35	2,21	56	70	07	042	100	033	96
b)	121	21	1,16	8	84	24	30	03	028	045	007	64
10 a)	110	26	4,83	6,45	2,41	91	64	16	021	043	019	135
b)	113	24	3,51	7,9	1,40	35	56	09	074	012	001	139
11 a)	112	26	2,60	7,05	1,76	39	52	12	041	048	012	213
b)	103	23	2,85	7,3	1,76	33	59	15	045	026	004	110

A = Antes de ingerir el Diamox. D = Después de ingerir el Diamox. a) = Primera hora después de ingerir el Diamox. b) = Segunda hora después de ingerir el Diamox.
 V = Volumen urinario.
 Sol. = Solutos totales. AT = Acidez titulable.

CUADRO II

MODIFICACIONES EN SANGRE Y ORINA DESPUES DE LA INGESTION DE 250 mg. DE DIAMOX EN ENFERMOS RENALES

Número	PLASMA				ORINA							GFR
	Cl mEq./L	BHCO ₃ mEq./L	V ml./min.	pH	Sol. mOsm./m.	Cl mEq./m.	Na mEq./m.	K mEq./m.	BHCO ₃ mEq./m.	NH ₃ mEq./m.	AT mEq./m.	ml./m.
12 A	105	22	4,59	6	76	17	225	066	—	007	018	14
D	107	20	2,89	5,75	93	202	262	066	—	009	026	11,5
13 A	110	30	8,25	6	1,03	25	23	090	—	050	016	70,5
D	105	28	3,05	5,75	88	21	31	070	—	040	017	89,7
14 A	100	28	30	6	27	010	003	023	—	024	014	20,9
D	100	27	34	6,75	26	011	003	33	—	022	010	23,4
15 A	105	20	1,23	5	52	100	14	032	—	038	027	24
D	100	19	1,36	5,5	56	12	15	032	—	038	026	22
16 A	109	16	1,60	5,5	65	083	115	059	000	040	024	8,2
D	107	15	1,18	6	46	063	075	051	000	029	017	5,65

En el Grupo II, enfermos renales (véase cuadro II), la diuresis disminuyó notablemente en tres casos y aumentó muy ligeramente en dos. El pH urinario, generalmente bajo, se modificó poco e inconstantemente. La eliminación de bicarbonato fué nula, tanto antes como después del Diamox, en el único caso en que fué determinada. Las eliminaciones de solutos, cloro, sodio y potasio, variaron mucho de un caso a otro.

En plasma, la única modificación constante, en ambos grupos, fué el descenso del bicarbonato. La cloremia, por lo general, tendió a ser más baja en la segunda hora. Los niveles de sodio, potasio y osmolaridad no se modificaron de modo significativo, por lo que no se han incluido en los cuadros.

El filtrado glomerular (aclaramiento de inulina) experimentó modificaciones poco significativas.

DISCUSIÓN.

A) Validez del cálculo indirecto del trabajo de reabsorción tubular.

En los cuadros III y IV hemos puesto algunos ejemplos de los resultados derivados que se obtienen mediante cálculo, respecto al trabajo reabsortivo del túbulo renal para el cloro, el sodio y los solutos totales. Hemos realizado estos cálculos en la inteligencia de que deberían servir para profundizar en el modo cómo la acetazolamida actúa sobre el riñón, produciendo un aumento del volumen urinario y llevando a la eliminación de una orina alcalina con aumento de su contenido en sodio y en bicarbonato.

Sin embargo, esto no es así, porque las variaciones que se producen en la cantidad absoluta reabsorbida, como consecuencia de las variaciones fisiológicas en la carga (producto del filtrado glomerular por la concentración en plasma), son mayores que las ínfimas que se producen por minuto por causa de la actividad tubular. Ya hace tiempo que MOKOTOFF, ROSS y LEITER²⁴, como resultado de sus propias investigaciones, afirmaron que el sodio se reabsorbe siempre en una cantidad constante por cada 100 ml. de filtrado glomerular, lo que hay que interpretar en el sentido de que esa constancia permite una variabilidad tal (que viene dada por la cuantía de la excreción), como para que pequeñas oscilaciones en la cantidad reabsorbida por minuto repercutan considerablemente en la eliminación total de sodio en las 24 horas. Lo cierto es que de la carga de sodio presentada a los tubos se reabsorbe alrededor de un 97 por 100; como la carga viene determinada por el filtrado glomerular (GFR) y por la concentración de sodio en plasma, si hacemos GFR constante, es decir, $GFR = 100$, entonces la reabsorción dependerá directamente de aquella concentración. Como ésta, a su vez, suele ser extraordinariamente constante, de aquí que MOKOTOFF y cols. encontraran cons-

CUADRO III
EJEMPLO DE LOS EFECTOS TUBULARES DE LA ACETAZOLAMIDA EN ENFERMOS SIN AFECTACION RENAL

Número	GFR ml./min.	Cargas			Reabsorbido			Reabsorbido por 100 de la carga			Reabsorbido/100 ml. de GFR		
		Na μ Eq./min.	Cl μ Eq./min.	Sol. μ Osm./min.	Na μ Eq./min.	Cl μ Eq./min.	Sol. μ Osm./min.	Na μ Eq./min.	Cl μ Eq./min.	Sol. μ Osm./min.	Na μ Eq./min.	Cl μ Eq./min.	Sol. μ Osm./min.
2 A	121	18.755	11.616	44.465	18.216	11.219	43.277	97.1	96.5	97.32	15.0	9.2	35.7
D	122	19.398	11.590	47.153	18.895	11.234	45.897	97.2	96.9	97.33	15.4	9.2	37.6
4 A	138	23.874	13.386	50.370	23.749	13.301	49.949	99.4	99.3	99	17.2	9.6	36.1
D	140	25.270	13.300	52.640	25.096	13.138	51.995	99.3	98.7	98	16.4	9.3	37.1

CUADRO IV
EJEMPLO DE LAS EFECTOS TUBULARES DE LA ACETAZOLAMIDA EN ENFERMOS RENALES

Número	GFR ml./min.	Cargas			Reabsorbido			Reabsorbido por 100 de la carga			Reabsorbido/100 ml. de GFR		
		Na μ Eq./min.	Cl μ Eq./min.	Sol. μ Osm./min.	Na μ Eq./min.	Cl μ Eq./min.	Sol. μ Osm./min.	Na μ Eq./min.	Cl μ Eq./min.	Sol. μ Osm./min.	Na μ Eq./min.	Cl μ Eq./min.	Sol. μ Osm./min.
12 A	14	1.932	1.470	4.662	1.674	1.285	3.883	86	87	83	11.9	9.1	27.7
D	11.5	1.566	1.221	3.563	1.302	1.018	2.753	83	83	77	11.3	8.8	23.9
14 A	20.9	2.800	2.090	6.395	2.797	2.080	6.119	99.8	99	95	13.3	9.9	29.1
D	23.4	3.229	2.340	8.985	3.226	2.329	8.724	99.9	99	97	14.0	10.1	37.9

tancia en la reabsorción por 100 ml. de GFR. Ahora bien, esta constancia supone la existencia de un margen de variación tan pequeño, que cae enteramente dentro del error experimental. Esta situación ha sido certeramente definida por LEAF, COUTER y NEWBURGH²⁵, quienes dicen: "Uno no puede detectar alteraciones del 3 por 100 en una función usando una herramienta de medición con un error del 10 por 100." La misma opinión es asimismo sustentada por THORN²⁶.

B) Aplicación del concepto de diuresis osmótica a la diuresis por acetazolamida.

La excesivamente simple y mecanicista interpretación según la cual el trabajo reabsorptivo renal para el agua depende tan sólo del número de partículas disueltas^{27, 28, 29} y³⁰ ha sido refutada, entre otras, por las investigaciones de GROSSMAN, WESTON, BORUN y LEITER³¹, quienes estudiando las circunstancias de la diuresis mercurial bajo condiciones experimentales en que generalmente se cree está eliminada la influencia de la hormona antidiurética endógena, encuentran que existe un resto de actividad antidiurética y que la reabsorción acuosa depende no sólo del número de partículas, sino al mismo tiempo del grado de actividad antidiurética presente.

En los casos en que el túbulo renal se ve forzado a eliminar una gran cantidad de solutos, la cuantía de agua que escapa a la reabsorción distal viene determinada por la imposibilidad de concentrarse la orina más allá de cierto límite. (A esto es a lo que se llama *diuresis osmótica*.) Pero siempre que la cantidad de solutos que deben ser excretados, aun siendo grande, no sea excesiva (como es el caso de la diuresis por acetazolamida), al túbulo le queda la posibilidad de concentrarlos, ahorrando agua, si existe algún estímulo suficiente que tienda a producir este ahorro. Este estímulo implica, por consiguiente, la puesta en marcha de algún proceso antidiurético.

En nuestros experimentos el volumen urinario no llega (salvo en un solo caso) a los 4 ml./minuto, que eran los que se estaban inyectando al mismo tiempo de solución isotónica de NaCl, es decir, que los enfermos estaban en *balance positivo de agua*. Aunque la ingestión de Diamox produce en todos los casos con riñón normal un aumento de la diuresis, este aumento es muy discreto y, en algunos casos, insignificante, lo que indica la existencia de algún poderoso estímulo antidiurético. Al mismo tiempo, la eliminación de sodio no sólo no aumenta siempre, sino que en algunos casos disminuye. Esto puede explicarse, o bien porque el efecto del Diamox no empieza a manifestarse sino más tardíamente, o bien porque exista simultáneamente un estímulo de *retener sodio*. Lo primero es poco probable, pues se sabe que el efecto diurético y natriurético de la acetazola-

mida comienza ya en la primera media hora que sigue a la ingestión de la droga, y nosotros mismos hemos comprobado francos aumentos, tanto del volumen urinario como de la eliminación de sodio, ya en la primera hora, en experimentos diferentes, que publicamos aparte³². Nosotros creemos que este diferente comportamiento se debe a que en las presentes investigaciones el procedimiento experimental, incluyendo la práctica de una infusión intravenosa continua, representaba un estímulo emotivo manifestado en la retención de agua y de sodio, de acuerdo con lo comprobado por SCHOTTSTAEDT, GRACE y WOLFF³³. Esta retención de agua, unida a la excreción libre de cloro, explicaría también a nuestro juicio los descensos observados de la cloremia, contrariamente al aumento que suele producirse y que nosotros también hemos comunicado en otro trabajo³⁴.

C) Influencia del pH intracelular sobre la reabsorción tubular de solutos.

La inhibición de la carbónicoanhidrasa, al detener el proceso normal de liberación de hidrogeniones en el interior de las células tubulares, produce un estado de *alcalosis intracelular*³⁵. La situación es, pues, la de una alcalosis intracelular en el túbulo renal con acidosis extracelular y orinas alcalinas, o sea, exactamente la inversa de la que se produce en el síndrome del déficit crónico de potasio, en el que ROBERTS y colaboradores³⁶ han comprobado que se favorece un aumento en la reabsorción de bicarbonato. Es curioso que la administración de sales de potasio produce un efecto sobre la diuresis que es en todo exactamente superponible al producido por la acetazolamida (LIDDLE, BENNETT y FORSHAM)³⁶, incluso con su fase posterior refractaria. La entrada de potasio en las células reproduciría quizá el fenómeno de la inhibición farmacológica de la carbónicoanhidrasa a través de la elevación del pH intracelular. Pero también MUDGE y HARDIN³⁷ han propuesto que la acción de los diuréticos mercuriales, impidiendo la reabsorción principalmente del cloro, depende de la producción de una acidosis intracelular. Ello explica que la diuresis mercurial se favorezca por la acidificación previa, cesando en cambio cuando se desarrolla una alcalosis metabólica como consecuencia de la reiteración del efecto de la droga, contrariamente a lo que sucede con la acetazolamida. Sería, pues, perfectamente comprensible, que así como la acidosis intracelular se opone a la reabsorción del cloro, la alcalosis, por el contrario, se opusiera a la del sodio, en apoyo de lo cual podemos aducir los trabajos de ELKINTON, SINGER, BARKER y CLARK³⁸ y de LEVITT, TURNER, SWEET y PANTIRI³⁹, demostrando que en los movimientos del sodio a través de los distintos compartimientos corporales se dirige siempre desde el espacio donde el pH está elevado a don-

de está más bajo, es decir, en la alcalosis extracelular (aguda) entra en las células (que presumiblemente tendrán una acidosis relativa) y en la acidosis extracelular sale de las mismas.

También ANDERSON y MUDGE⁴⁰ han confirmado la existencia de una relación entre el contenido de las células del túbulo renal en potasio

D) Modificación por la enfermedad renal de la respuesta tubular a la acetazolamida.

La ausencia o atenuación de los efectos del Diamox en sujetos con enfermedad renal avanzada fué observada por RAGEN y HEINSEN⁷, COLE⁸, KAYE⁹ y nosotros⁶. La afirmación de

Dife. encias una hora después de la ingestión de 250 mgs. de Diamox

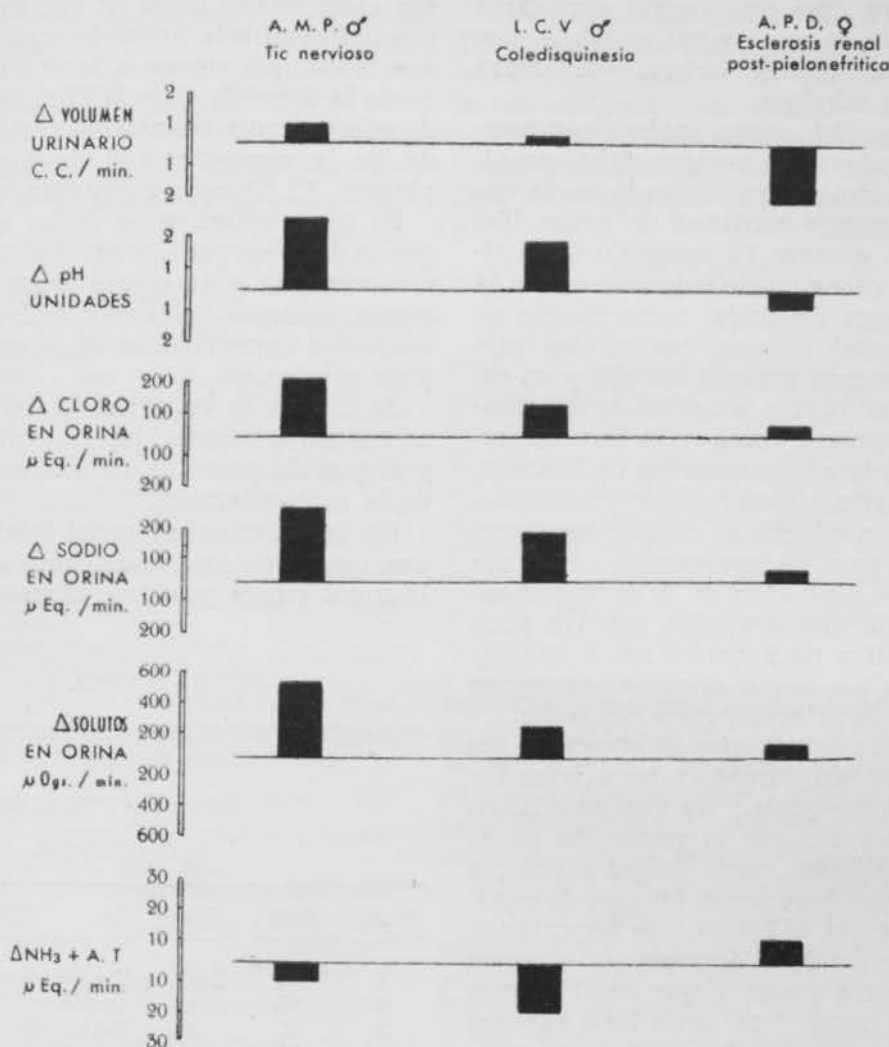


Fig. 1.

(examinadas en cortes supervivientes de tejido renal) y su capacidad para retener el bicarbonato.

Por lo que respecta a la disminución en la eliminación de amoníaco que se produce por la acetazolamida, RECTOR, SELDIN y COPENHAVER⁴¹ han demostrado que depende, a un pH urinario fijo, del ritmo de producción intracelular del mismo, o sea, de la actividad de la glutaminasa. Pero esta actividad de la glutaminasa se sabe desde ROBINSON⁴² que es máxima a un pH 5,5 en los cortes supervivientes de tejido renal, lo que vendría en apoyo de nuestra hipótesis, al determinar que es precisamente la elevación del pH intracelular lo que determina el descenso en la excreción de amoníaco que se produce como consecuencia de la administración de Diamox.

KAYE de que esta ausencia se presenta sólo en enfermos con acidosis metabólica intensa (menos de 19 mEq./L. de bicarbonato en plasma) no es confirmada por nosotros en este trabajo.

En los cuadros II y IV y en la figura 1 pueden verse las particularidades de la acción del Diamox en nuestros enfermos renales. Estimamos que estas particularidades no pueden reducirse a un patrón común, por cuanto cada tipo diferente de afección renal es susceptible de presentar un comportamiento especial.

KAYE admite dos causas diferentes para explicar este comportamiento⁹: en los casos con acidosis, la falta de acción del Diamox se debería a la reducción de la carga de bicarbonato ofrecida al túbulo, como también ha sido propuesto para explicar el período refractario que

se produce después de la administración continuada de la droga^{13, 14 y 15}. Pero esto no es lógico, puesto que se sabe que normalmente en estas circunstancias de descenso del bicarbonato del plasma todo el bicarbonato filtrado se reabsorbe en el túbulo (PITTS, AYER y SCHIESS⁴³), precisamente con el concurso de la carbónicoanhidrasa, de modo que siempre podría esta cantidad, por pequeña que fuese, perderse en la orina. En cuanto a lo que ocurre en los casos sin acidosis, KAYE cree que podría explicarse por la reducción de la masa renal activa, y, por lo tanto, de la cantidad de carbónicoanhidrasa susceptible de ser inhibida.

Nosotros hemos visto cómo, incluso con marcadas acidosis, todavía es posible objetivar algún efecto de la droga, manifestado en la excreción de una mayor cantidad de sodio. Tal ocurre en el caso número 12, recogido en la figura 1. En otros casos puede pensarse que si la acidosis es de larga duración, como sucede en la enfermedad renal crónica, las células participarían del descenso general del pH, y en estas condiciones el túbulo renal estaría trabajando permanentemente como en la fase refractaria que sigue a la administración de Diamox, es decir, con un ritmo acelerado de producción de amoníaco y con un exceso de hidrogeniones libres dispuestos para su intercambio con el sodio, por lo que la inhibición de la carbónicoanhidrasa produciría una elevación relativa poco importante del pH y no llegarían así a establecerse plenamente los requerimientos necesarios para un bloqueo de la reabsorción del sodio.

Pero si no puede descartarse la presencia activa de la carbónicoanhidrasa en las células tubulares del enfermo renal y su real inhibición por el Diamox—y aunque la reducción de la masa renal contribuya, como quiere KAYE⁹, a la atenuación de los fenómenos propios de aquella—, advertimos que el hecho más importante, a saber, la reducción de la diuresis que se ve en algunos de nuestros casos, y que confirmamos también en otro lugar³², no tiene fácil explicación a la luz de los conceptos hasta aquí referidos. Tendríamos que pensar, moviéndonos en el resbaladizo terreno de las hipótesis, que esta reducción de la diuresis representaría un esfuerzo compensador del organismo, en un intento de prevenir la excesiva pérdida renal de agua, de la que se encontraría ya empobrecido como consecuencia de la enfermedad.

Finalmente, cuando existe un estímulo patológico muy intenso para la retención de sodio, como ocurre en nuestro caso número 14, con un síndrome nefrótico en fase de formación de edemas, la falta de efecto del Diamox tiene una explicación diferente. De acuerdo con las teorías corrientes, aquí suponemos que la excesiva producción de aldosterona por las suprarrenales, que es típica de este proceso⁴⁴, coloque al túbulo renal en condiciones tales en que la inhibición de la carbónicoanhidrasa ya no surta efecto. Estas condiciones, como discutimos en

otro lugar⁴⁵, son probablemente la expulsión del potasio de las células tubulares y la producción de una acidosis intracelular, que favorecería la reabsorción del sodio.

RESUMEN.

La administración oral de una dosis única de 250 mg. de acetazolamida (Diamox) a personas sin enfermedad renal ni endocrina, ni trastornos del equilibrio hidroeléctrico, produce en las dos horas que siguen a la ingestión un aumento de la diuresis y de la eliminación de sodio y de solutos cuya cuantía es variable y no depende de la concentración de bicarbonato en el plasma. El filtrado glomerular no se altera.

Se interpretan estos datos en el sentido de que la diuresis por acetazolamida no obedece exclusivamente a un efecto osmótico, ya que persisten procesos tubulares activos que efectúan reajustes imprevisibles en la excreción de agua y de solutos.

Se discute la importancia del pH intracelular en cuanto a la actividad de reabsorción tubular y el posible papel de su alteración en el efecto de la acetazolamida.

En la enfermedad renal bilateral se observa una respuesta anormal frente a la ingestión de Diamox cuyas posibles causas son discutidas.

TABLA I

CARACTERISTICAS DE LOS ENFERMOS INCLUIDOS EN ESTE ESTUDIO

GRUPO I - "NORMALES".

Subgrupo A.

Núm.	Sexo	Edad	DIAGNOSTICO
1	V.	42	Tic nervioso.
2	H.	40	Lesión mitral compensada.
3	V.	34	Esclerosis múltiple.
4	V.	34	Pleuritis.
5	V.	44	Fibrotórax. Diverticulosis yeyunal.
6	V.	55	Hipertensión arterial esencial.

Subgrupo B.

7	V.	20	Colelitis.
8	V.	37	Úlcus duodenal.
9	V.	50	Ciática.
10	H.	27	Perinefritis (?).
11	V.	17	Genu valgum.

GRUPO II - RENALES.

12	H.	25	Nefritis crónica hipertensiva.
13	H.	32	Nefritis aguda en regresión.
14	V.	49	Nefritis-síndrome nefrótico.
15	V.	42	Nefritis intersticial. Lesión aórtica.
16	H.	35	Esclerosis renal. Amiloidosis.

BIBLIOGRAFIA

1. MAREN, T. H.—Tr. New York Acad. Sci., 15, 53, 1952.
2. FRIEDBERG, C. K., R. TAYMOR, J. B. MINOR y M. HALPERN.—New England J. M., 248, 883, 1953.
3. SCHWARTZ, W. B., A. S. RELMAN y A. LEAF.—Ann. Int. Med., 42, 79, 1955.
4. BERLINER, R. W., T. J. KENNEDY, Jr. y J. ORLOFF.—Am. J. Med., 11, 274, 1951.
5. RUSKIN, A.—Arch. Int. Med., 95, 24, 1955.
6. NUÑEZ CARRIL, J., A. SÁNCHEZ AGESTA, M. ESPINAR LAFUENTE, J. DÍAZ NOGALES, R. J. MORA LARA y E. ORTIZ DE LANDAZURI.—Rev. Clin. Esp., 59, 83, 1955.
7. HAGEN, H. y H. A. HEINSEN.—Dtsch. Med. Wschr., 80, 292, 1955.
8. COLE, A. C. E.—East African Med. J., 32, 109, 1955.
9. KAYE, M.—J. Clin. Invest., 34, 277, 1955.
10. SCHWARTZ, W. B., L. E. DANZIG y A. S. RELMAN.—Am. J. Med., 14, 526, 1953.
11. MAREN, T. H., B. C. WADSWORTH, E. K. YALE y L. G. ALONSO.—Bull. Johns Hopk. Hosp., 95, 272, 1954.
12. GILBERT, M.—Am. J. Med., 19, 516, 1955.
13. MAREN, T. H. y B. C. WADSWORTH.—Fed. Proc., 13, 383, 1954.
14. LEAF, A., W. B. SCHWARTZ y A. S. RELMAN.—New England J. Med., 250, 759, 1954.
15. COUNIHAN, T. B., B. M. EVANS y M. D. MILNE.—Clin. Sci., 13, 583, 1954.
16. HIGASHI, A. y L. PETERS.—J. Lab. Clin. Med., 35, 475, 1950.
17. MORATA GARCÍA, F., J. NUÑEZ CARRIL y R. J. MORA LARA. Laboratorio (Granada), diciembre 1955.
18. PETERS, J. P. y D. D. VAN SLYKE.—Quantitative Clinical Chemistry. Part II. Methods. Williams and Wilkins Co. Baltimore, 1932.
19. VOLHARD, J.—J. Prakt. Chem., 9, 217, 1874.
20. VAN SLYKE, D. D. y G. E. CULLEN.—J. Biol. Chem., 30, 280, 1917.
21. HOFBAUER, K., KAINDL, F. y F. REINHARDT.—Wien. Zeitsch für Inn. Med., 36, 93, 1955.
22. KING, E.—Microanálisis bioquímico en Medicina. Traducción esp. Ed. Científico-Médica. Barcelona, 1948.
23. KOLMER, J. A. y BOERNER, F.—Approved Laboratory Technic. Appleton - Century - Crofts Inc., New York. London, 1945.
24. MOKOTOFF, R., G. ROSS y L. LEITER.—J. Clin. Invest., 27, 1, 1948.
25. LEAF, A., W. T. COUTER y L. H. NEWBURGH.—J. Clin. Invest., 2, 1082, 1949.
26. THORN, G. W.—Comunicación personal.
27. WESSON, Jr., L. G., W. P. ANSLOW y H. W. SMITH.—Bull. New York Acad. Med., 24, 586, 1948.
28. RAPOPORT, S., W. A. BRODSKY, C. D. WEST y B. MACKLER.—Am. J. Physiol., 153, 433, 1949.
29. SMITH, H. W.—The Kidney: Structure and function in health and disease. Oxford University Press. New York, 1951.
30. WESSON, Jr., L. G. y W. P. ANSLOW, Jr.—Am. J. Physiol., 170, 255, 1952.
31. GRISMAN, J., R. E. WESTON, E. R. BORUN y L. LEITER.—J. Clin. Invest., 34, 1,611, 1955.
32. M. ESPINAR LAFUENTE.—Rev. Clin. Esp.
33. SCHOTTSTADT, W. W., W. J. GRACE y H. G. WOLFF.—Jour. Am. Med. Ass., 157, 1,485, 1955.
34. MUDGE, G. H., A. AMES, J. FOULKS y A. GILMAN.—Am. J. Physiol., 161, 151, 1950.
35. ROBERTS, K. E., H. T. RANDALL, H. L. SANDERS y M. HOOD.—J. Clin. Invest., 34, 666, 1955.
36. LIDDLE, G. W., L. L. BENNETT y P. H. FORSHAM.—J. Clin. Invest., 32, 1,197, 1953.
37. MUDGE, G. H. y HARDIN, B.—J. Clin. Invest., 35, 155, 1955.
38. ELKINTON, J. R., R. B. SINGER, E. S. BARKER y J. K. CLARK.—J. Clin. Invest., 34, 1,673, 1955.
39. LEVITT, M. F., L. B. TURNER, A. Y. SWEET y D. PANDIRI.—J. Clin. Invest., 35, 98, 1956.
40. ANDERSON, H. M. y G. H. MUDGE.—J. Clin. Invest., 34, 1,691, 1955.
41. RECTOR, Jr., F. C., D. W. SELDIN y J. H. COPENHAVER.—J. Clin. Invest., 34, 20, 1955.
42. ROBINSON, J. R.—J. Physiol., 124, 1, 1954.
43. PITTS, R. F., J. L. AYER y W. A. SCHIESS.—J. Clin. Invest., 23, 35, 1949.
44. M. ESPINAR LAFUENTE.—Rev. Clin. Esp., 61, 135, 1953.
45. ORTIZ DE LANDAZURI, E., M. ESPINAR LAFUENTE y A. SÁNCHEZ AGESTA.—Ponencia al IV Congreso Nacional de Alergia. Barcelona, septiembre 1953.

SUMMARY

A single dose of 250 mg. of acetazolamide ("Diamox") given by mouth to persons not suffering from either renal or endocrine disease or electrolyte balance disturbances gives rise, within two hours after ingestion, to an increase in diuresis and in the excretion of so-

dium and solutes in a variable degree that is not dependent upon the plasma bicarbonate concentration. Glomerular filtration is unchanged.

These data are interpreted in the sense that diuresis due to acetazolamide is not the exclusive consequence of an osmotic effect, in that tubular processes remain active and are responsible for unpredictable readjustments in the water and salt excretion.

The importance is discussed of intracellular pH relation to tubular reabsorption activity and of the possible role played by its change in the acetazolamide effect.

In bilateral kidney disease, an abnormal response was detected to the ingestion of "Diamox". Its possible causes are discussed.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei Nierengesunden, ohne innersekretorischen noch hydroelektrolytischen Gleichgewichtsstörungen, kommt es in den nächsten zwei Stunden nach der oralen Verabreichung einer Einzeldose von 250 mg. Azetazolamid (Diamox) zu einem Anstieg der Diurese und zur Ausscheidung von Natrium und gelösten Stoffen in verschiedener Menge, welche von der Konzentration des Bikarbonates im Plasma unabhängig ist. Die Filtrierung der Nierengefäßknäuel erleidet keine Veränderung.

Diese Angaben werden in dem Sinne ausgelegt, dass die vom Azetazolamid bedingte Diurese nicht ausschliesslich Folge einer osmotischen Wirkung ist, da ja aktive Prozesse im Tubulapparat fortbestehen, welche unvorhergesehene Einstellungen in der Entleerung von Wasser und gelösten Stoffen bewerkstelligen.

Es wird die Bedeutung des intra-zellulären pH für die tubuläre Resorptionsaktivität besprochen und darauf hingewiesen, dass bei der Wirkung des Azetazolamids möglicherweise eine Veränderung desselben eine Rolle spiele.

Bei doppelseitiger Nierenerkrankung beobachtet man eine abnormale Erwidern auf die Diamoxverabreichung, deren wahrscheinliche Ursache besprochen wird.

RÉSUMÉ

L'administration orale d'une dose unique de 250 mg. d'acétazolamide (Diamox) à des personnes sans maladie rénale ni endocrine, ni troubles de l'équilibre hydroélectrolytique, produit, deux heures après l'ingestion, une augmentation de la diurèse et de l'élimination de sodium et de solutes, dont la quantité est variable et ne dépend pas de la concentration de bicarbonate dans le plasma. Le filtré glomérulaire ne s'altère pas.

On interprète ces faits dans le sens que la diurèse par acétazolamide n'obéit pas exclusivement à un effet osmotique, puisque des pro-

cessus tubulaires actifs persistent, réalisant des réajustements imprévisibles dans l'excrétion d'eau et de solutes.

On discute l'importance du pH intracellulaire quant à l'activité de réabsorption tubulaire, et le possible rôle de son altération sur l'effet de l'acétazolamide.

Dans la maladie rénale bilatérale, on observe une réponse anormale vis à vis de l'ingestion de Diamox, dont on discute les possibles causes.

PRUEBA DE FUNCION RENAL BASADA EN LA ADMINISTRACION ORAL DE ACETAZOLAMIDA (DIAMOX) (*)

M. ESPINAR LAFUENTE.

Clinica Médica Universitaria y Departamento del C. S. I. C.
Profesor: E. ORTIZ DE LANDÁZURI.
Granada.

En un estudio sobre la acción diurética del nuevo preparado de síntesis, derivado sulfamídico, 2-acetilamino-1, 3, 4-tiodiazol-5-sulfonamida (acetazolamida, Diamox), HAGEN y HEINSEN¹ observaron la atenuación, e incluso desaparición, de su efecto sobre el volumen urinario cuando se administraba a enfermos con deshidratación y enfermedad renal avanzada. También COLE² comunicó falta de respuesta diurética en dos casos de edema ocasionado por "nefritis hidrémica" (es decir, síndrome nefrótico). En un estudio más amplio, KAYE³ comprobó estos resultados, administrando Diamox intencionalmente a enfermos renales con y sin acidosis, y encontrando en ellos, o una total falta de respuesta, o una respuesta mucho más mitigada que la que se ve en sujetos sin enfermedad renal. Comparativamente con otros enfermos que padecían trastornos cardíacos, respiratorios o hepáticos, los dos casos de esclerosis renal (uno de ellos con síndrome nefrótico asociado) estudiados por NÚÑEZ CARRIL, SÁNCHEZ AGESTA, ESPINAR LAFUENTE, DÍAZ NOGALES, MORA LARA y ORTIZ DE LANDÁZURI⁴ mostraron asimismo una modificación de la diuresis notablemente más atenuada.

Estos hallazgos nos indujeron a estudiar más a fondo el fenómeno de la inhibición por la enfermedad renal del efecto diurético de la acetazolamida, cuyo estudio ha dado lugar a la tesis doctoral del autor⁵. Nuestro propósito se orientó en dos sentidos: 1) Investigar el modo de acción de la acetazolamida sobre el túbulo renal en el individuo normal, así como las po-

sibles causas de su modificación por la enfermedad renal; y 2) Ensayar si esta modificación podía servir de base para una prueba clínica de funcionamiento renal. Algunos de los resultados obtenidos, que afectan a la primera parte de nuestro estudio, han sido publicados por ESPINAR LAFUENTE, NÚÑEZ CARRIL, MORATA GARCÍA y ORTIZ DE LANDÁZURI⁶. Los correspondientes a la segunda parte se presentan en esta comunicación.

MÉTODOS.

Hemos realizado 37 pruebas, en 33 enfermos, la mayoría de ellos hospitalizados, y algunos que estaban siendo vistos ambulatoriamente en la Policlínica. Estos enfermos se distribuyen en tres grupos:

Grupo primero.—Sin afectación renal.

Se trataba de enfermos con diagnósticos diversos en los que la ausencia de afectación renal se había comprobado, además de por la presunción clínica, por los exámenes habituales de sangre y de orina y por la existencia de una cifra normal de urea y de creatinina en sangre.

Grupo segundo.—Con enfermedad renal confirmada.

Comprende 10 pruebas realizadas en ocho enfermos, todos ellos hospitalizados, con un largo período de observación en nuestra Clínica, cuya enfermedad estaba confirmada por la evolución clínica y los exámenes de laboratorio, incluyendo las cifras de urea y de creatinina en sangre, repetidas pruebas de aclaramiento ureico, electroforesis de proteínas del plasma, recuentos de Addis, etcétera.

Los diagnósticos de estos ocho casos eran: pielonefritis crónica con esclerosis renal secundaria (tres casos) y pielonefritis aguda, nefritis intersticial crónica, esclerosis renal por amiloidosis secundaria, endocarditis bacteriana subaguda con afectación renal, y lupus eritematoso agudo diseminado, uno cada uno.

Grupo tercero.—Con enfermedad renal dudosa.

Se trata de un grupo de seis casos, que habían sido vistos en Policlínica, la mayoría de ellos con cifras de urea en sangre elevadas, pero cuya dependencia de lesión renal no estaba clara.

Las pruebas se realizaron del siguiente modo:

Los enfermos se encontraban en ayunas. A las 9 horas orinaban, y esta orina se descartaba. A las 10 horas orinaban otra vez y se tomaba sangre de la vena del antebrazo. Al mismo tiempo se les daba un comprimido de 250 mg. de Diamox (*) que ingerían con un sorbo de agua. La orina de 9 a 10 era recogida íntegramente y medida, y lo mismo se hacía con las que se recogían de las 10 a las 11 horas y de las 11 a las 12, en cuyo momento se daba por terminada la prueba. Durante la misma, el enfermo permanecía en cama o podía pasear por la sala, haciendo su vida habitual. Se les aconsejaba no beber agua, pero no se les prohibió fumar, pues en general no se quiso establecer restricciones rígidas que obligaran a una vigilancia estrecha e invalidarían la posible utilidad de la prueba en cualquier clase de ambientes.

Las orinas recogidas, después de medidas, se enviaban al laboratorio, donde se determinaba el pH, el sodio y el potasio. También se determinó urea en sangre y en orina y, en algunos casos, el contenido de bicarbonato del plasma, pero estos datos serán objeto de otra comunicación.

El pH se determinó con papeles indicadores de sensibilidad 0,2, y el sodio y el potasio con un fotómetro de llama de Lange, sin standard interno.

(*) Un resumen de este trabajo ha sido presentado en el IV Congreso Internacional de Medicina Interna. Madrid, septiembre 1953.

(*) Amablemente cedido por los laboratorios Lederle, División de la American Cyanamid Company, Pearl River, Nueva York.