

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 HEINSEN<sup>1</sup> 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 COLE<sup>2</sup> comunicó falta de respuesta diurética en dos casos de edema ocasionado por "nefritis hidrémica" (es decir, síndrome nefrótico). En un estudio más amplio, KAYE<sup>3</sup> 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 LANDÁZURI<sup>4</sup> 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 autor<sup>5</sup>. 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 LANDÁZURI<sup>6</sup>. 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.

CUADRO I

DIURESIS, SODURIA, POTASURIA Y pH URINARIO UNA HORA ANTES Y DOS DESPUES DE LA ADMINIS-  
TRACION DE 250 mg. DE DIAMOX EN ENFERMOS SIN AFECTACION RENAL

Número	U	Diuresis ml./min.			Soduria $\mu$ Eq./min.			Potasuria $\mu$ Eq./min.			pH unidades		
		B	1. <sup>a</sup>	2. <sup>a</sup>	B	1. <sup>a</sup>	2. <sup>a</sup>	B	1. <sup>a</sup>	2. <sup>a</sup>	B	1. <sup>a</sup>	2. <sup>a</sup>
1	42	0,1	1,93	1,58	7	303	105	7	129	166	5	7,5	8
2	—	0,45	1,23	0,95	25	145	100	64	188	145	7	8	8
4	—	3,33	1,66	1,91	882	478	567	261	109	126	7	7,5	7,5
5	—	0,41	1,25	2,08	87	347	536	47	143	183	8	8,5	9
6	—	2,08	0,80	2,08	443	170	821	222	122	318	6	8,5	9
7	46	1,66	2,00	3,70	227	330	888	106	164	385	7,5	7,5	8
8	57	0,36	1,25	2,00	70	270	432	19	77	124	7,5	7,5	7,5
13	50	1,25	1,66	—	198	318	—	142	132	—	7,5	8	—
14	43	0,80	2,33	—	140	258	—	61	179	—	5,5	7	—
15	46	1,00	2,58	2,70	136	242	159	95	245	221	10	9,5	9
16	41	0,41	0,66	2,08	57	340	484	54	139	216	5,5	8,5	8,5
18	36	2,00	2,08	1,66	230	260	195	118	241	210	7	10	9
19	46	0,75	2,00	2,08	93	216	339	67	136	151	6	7,5	9
20	41	0,33	0,41	1,25	5	9	121	34	43	191	—	—	—
25	46	0,33	1,25	1,25	63	236	253	26	117	121	6	8	8,5
26	48	1,90	2,50	6,66	490	547	953	118	80	100	7,5	8	7,5
27	45	0,33	1,25	1,25	40	191	150	20	51	55	5	6,5	7,5
28	50	0,33	1,66	2,50	31	243	547	31	148	135	5	8	7,9
33	57	0,58	1,75	1,25	99	316	212	56	124	83	6,2	7,5	8
34	43	1,00	1,75	1,90	127	164	99	111	254	283	5,5	7	7
37	64	2,41	4,83	5,41	335	382	460	101	101	135	6,5	7	7

U = Urea en sangre, miligramos por 100. B = Hora basal. 1.<sup>a</sup> y 2.<sup>a</sup> = Primera y segunda horas después de la inges-  
tión de Diamox.

CUADRO II

DIURESIS, SODURIA, POTASURIA Y pH URINARIO UNA HORA ANTES Y DOS HORAS DESPUES DE LA ADMI-  
NISTRACION DE 250 mg. DE DIAMOX EN ENFERMOS CON AFECTACION RENAL AGUDA

Número	U	Diuresis ml./min.			Soduria $\mu$ Eq./min.			Potasuria $\mu$ Eq./min.			pH unidades		
		B	1. <sup>a</sup>	2. <sup>a</sup>	B	1. <sup>a</sup>	2. <sup>a</sup>	B	1. <sup>a</sup>	2. <sup>a</sup>	B	1. <sup>a</sup>	2. <sup>a</sup>
3	—	1,88	0,75	0,05	30	16	1	26	18	0,7	6,5	6,5	7
10	62	0,80	1,25	0,80	84	126	80	53	83	53	6	6	6,5
11	144	1,25	1,33	1,90	58	105	176	63	49	70	6	6,5	6,5
12	—	0,33	0,18	0,75	23	7	32	27	9	36	4,5	5	5
22	154	0,91	0,91	0,38	47	57	17	26	32	14	5	6	5
24	46	1,25	1,25	1,33	128	153	188	51	43	48	6,5	7,5	8
29	46	2,08	1,66	4,53	254	210	715	101	86	170	6	6,3	7
30	62	0,41	0,91	0,91	43	119	132	35	65	60	6,5	8,5	9
31	78	0,50	0,80	0,50	42	87	54	31	51	29	5,5	6,8	7
36	75	0,91	1,08	1,25	—	—	—	—	—	—	—	—	—

CUADRO III

DIURESIS, SODURIA, POTASURIA Y pH URINARIO UNA HORA ANTES Y DOS HORAS DESPUES DE LA ADMI-  
NISTRACION DE 250 mg. DE DIAMOX EN ENFERMOS CON AFECTACION RENAL DUDOSA

Número	U	Diuresis ml./min.			Soduria $\mu$ Eq./min.			Potasuria $\mu$ Eq./min.			pH unidades		
		B	1. <sup>a</sup>	2. <sup>a</sup>	B	1. <sup>a</sup>	2. <sup>a</sup>	B	1. <sup>a</sup>	2. <sup>a</sup>	B	1. <sup>a</sup>	2. <sup>a</sup>
9	46	0,30	0,33	0,56	47	52	77	25	34	74	5	7	8,5
17	70	1,45	4,66	1,50	307	484	375	62	167	189	6	7,5	8
21	80	0,50	1,08	0,80	70	171	127	34	73	61	6	8	9
23	80	0,41	0,80	1,25	32	77	172	30	55	70	6	7	8
32	41	0,41	0,80	1,08	69	130	186	40	70	99	5,2	7,5	8
35	43	1,25	2,08	3,75	222	370	645	51	68	108	7	7,5	7,5

CUADRO IV  
VALORES MEDIOS DE DIURESIS, SODURIA, POTASURIA Y pH URINARIO

GRUPO		Uremia mg. %	Diuresis ml./min.			Soduria μ Eq./min.			Potasuria μ Eq./min.			pH urinario unidades		
			B	1. <sup>a</sup>	2. <sup>a</sup>	B	1. <sup>a</sup>	2. <sup>a</sup>	B	1. <sup>a</sup>	2. <sup>a</sup>	B	1. <sup>a</sup>	2. <sup>a</sup>
I	M	47	1,04	1,80	2,33	180	274	390	84	139	177	6,6	7,9	8,1
	n	17	21	21	19	21	21	19	21	21	19	20	20	18
	P			< 0,02	< 0,05		> 0,05	< 0,02		> 0,01	< 0,01		< 0,01	< 0,01
II	M	83	1,03	1,01	1,24	79	98	155	46	48	53	5,8	6,6	6,8
	n	8	10	10	10	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	P				> 0,6		> 0,5	> 0,4		> 0,8	> 0,7		> 0,3	> 0,3

B = Hora basal. 1.<sup>a</sup> y 2.<sup>a</sup> = Primera y segunda horas después de la ingestión de Diamox.  
M = Valor medio. n = Número de casos. P = Probabilidad.

## RESULTADOS.

En el cuadro I se relacionan los datos correspondientes al Grupo I, de enfermos sin afectación renal. La diuresis aumentó, en 19 casos de 21, o en la primera hora, o en la segunda, o en las dos, después de la administración de Diamox. En 16 casos este aumento fué superior al 100 por 100. Las eliminaciones absolutas de sodio y potasio aumentaron igualmente, haciéndolo en general de modo paralelo con la diuresis. En cuanto al pH de la orina, aumentó también en 19 casos, pasando en 12 casos de la acidez o neutralidad a la alcalinidad.

Los resultados del Grupo II, de enfermos renales, se recogen en el cuadro II. En 8 pruebas de las 10 realizadas en este Grupo aumentó también la diuresis, pero este aumento se presentó por lo general en una sola de las dos horas y no alcanzó al 100 por 100 nada más que en tres casos, los números 12, 29 y 30. La soduria y la potasuria se comportaron también de modo paralelo, y el pH aumentó también en todos los casos, pero sólo en dos—los números 24 y 30—traspasó el límite de la neutralidad.

En el cuadro III se recogen los resultados de las 6 pruebas realizadas en enfermos con afectación renal dudosa. En 5 de ellas se obtuvieron resultados en un todo comparables a los del Grupo I—tres de estos casos, los números 17, 21 y 23, presentaban uremia anormal, o sea, 70, 80 y 80 mg., respectivamente—y en el caso restante la diuresis aumentó muy ligeramente.

En el cuadro IV—y, de modo gráfico, en la figura 1—se comparan los resultados globales de los Grupos I y II, incluyéndose los datos de significación estadística de la diferencia entre los valores medios de diuresis, soduria, potasuria y pH en la primera y en la segunda horas en comparación, cada una, con la hora basal. Este estudio se ha hecho aplicando el test de significación "t" de Student. Consideramos como estadísticamente significativo un valor de P inferior a 0,05.

En este estudio comparativo no se han incluido los casos del Grupo III por su escaso número y composición heterogénea.

## DISCUSIÓN.

Si se realiza en la forma que nosotros hemos empleado, la prueba consiste en estudiar la modificación del volumen urinario y el pH de la orina después de la administración oral de una dosis de 250 mg. de Diamox, y puede ser de utilidad en el enjuiciamiento de la función renal, junto con los demás procedimientos diagnósticos, y en ciertos casos puede incluso servir para solventar alguna duda diagnóstica persistente después de la aplicación de otros medios. Este procedimiento tiene la ventaja de no necesitar ningún equipo especial ni la adopción de excepciones precauciones metódicas, por lo que es apto



para ser utilizado en cualesquiera circunstancias. La determinación simultánea de la excreción de sodio y potasio en las muestras de orina recogidas, si bien puede tener un interés teórico, no es necesaria para el enjuiciamiento de la prueba, pues de nuestros resultados se deduce que estas eliminaciones siguen en general el mismo comportamiento de la diuresis.

damente alta en la hora basal—3,33 ml. por minuto—y descendió en las dos siguientes—1,66 y 1,91, respectivamente—. A su vez, el pH apenas se modificó. La prueba fué repetida algunos días más tarde y se incluye con el número 13. En esta ocasión la diuresis de la hora basal fué normal, 1,25 ml./min., y en la primera hora después de ingerir la droga aumentó a 1,66; des-

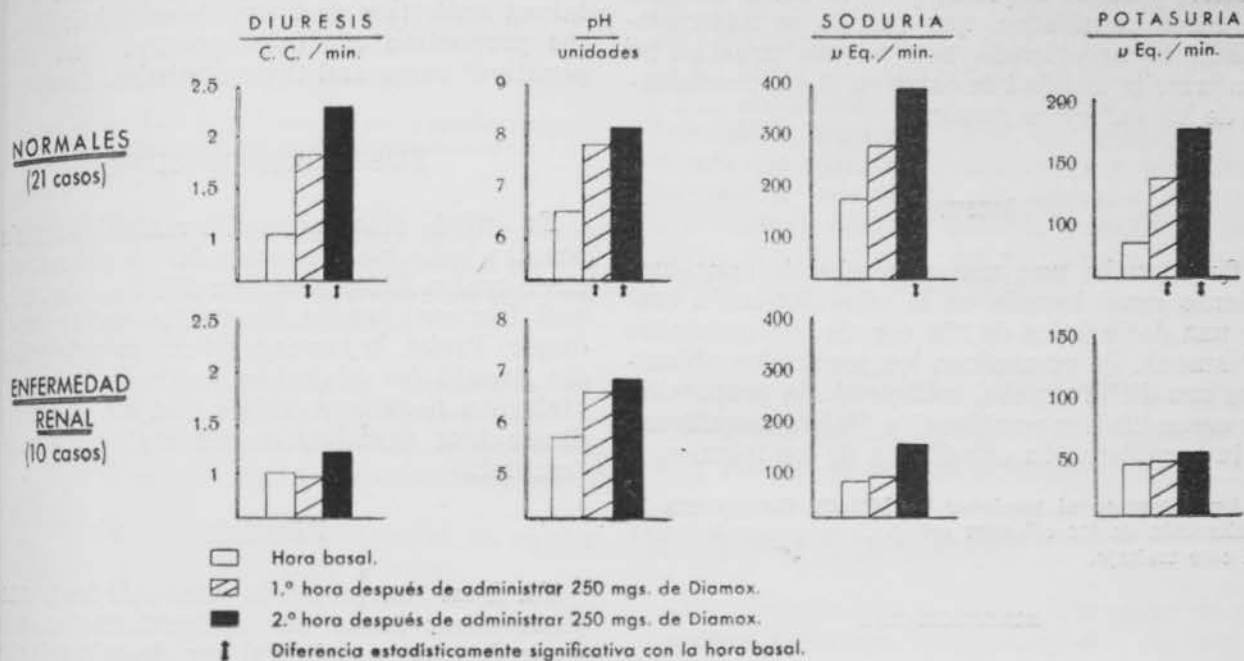


Fig. 1.

En los casos considerados como "normales"—es decir, con funcionamiento renal normal—la regla es que en las dos horas siguientes a la ingestión de la acetazolamida se produzca un aumento de la diuresis superior al 100 por 100 sobre la de la hora basal, junto con una alcalinización de la orina, que de un pH inferior a 7 pasa a un pH de 7,8, o aún más. Naturalmente, si las orinas eran previamente alcalinas, este fenómeno no se advertirá; por ello, será conveniente que en las 24 horas anteriores a la prueba el enfermo no haya tomado sustancias alcalinas o una dieta alcalinizante.

En algún caso, si la diuresis es inicialmente muy alta, puede no observarse el aumento de la misma, como ocurre en nuestras pruebas números 6 y 18 (cuadro I); sin embargo, la modificación del pH demuestra la normalidad del caso. Para evitar toda posible duda, es recomendable que el enfermo no beba agua antes de la prueba, aunque, naturalmente, esta precaución no debe convertirse en una exigencia rígida, que limitaría las posibilidades de realizar la prueba en cualquier medio.

De nuestros casos incluidos en el Grupo I (cuadro I) sólo uno, el número 4, dió un resultado que puede considerarse como "falso positivo". Se trataba de un enfermo de esclerosis múltiple, sin ninguna manifestación compatible con enfermedad renal. La diuresis fué desusa-

graciadamente, la orina de la segunda hora se perdió. Sin embargo, el pH esta vez se elevó marcadamente de 7.5 a 8.

Los casos incluidos en el Grupo II eran todos enfermos renales evidentes. De ellos, sólo en tres—números 12, 29 y 30 (cuadro II)—el aumento de la diuresis fué superior al 100 por 100 en alguna de las horas. En las pruebas números 12 y 29, sin embargo, falló la alcalinización de la orina, pues el pH no pasó de 7. Sólo el número 30, correspondiente a una enferma con una pielonefritis crónica hipertensiva, puede ser considerado como "falso negativo". Esta misma enferma fué reinvestigada días más tarde—prueba número 31—con un resultado claramente patológico.

De los enfermos incluidos en el Grupo III, de afectación renal dudosa (cuadro III), sólo del número 9 hemos podido tener noticias ulteriores acerca de su evolución. Tres de ellos—números 17, 21 y 23—fueron estudiados por causa de una cifra de urea en sangre elevada, que probablemente era de origen extrarrenal. Los tres dieron respuestas normales. De los tres restantes, uno fué diagnosticado de "perinefritis derecha"—número 32—, otro era una embarazada en el quinto mes de gestación, con crisis eclámpicas, de las que curó—número 35—, dando ambos respuestas también normales, y el tercero—número 9—, un joven con anteceden-

tes de hepatitis que había mostrado últimamente alteraciones en el sedimento urinario, parecía de todos ellos el más seguramente afectado, siendo también el que dió una respuesta más patológica de todos los de este grupo. Posteriormente hemos sabido que ha desarrollado un síndrome nefrótico.

El carácter de constancia y univocidad de los resultados obtenidos, así como el análisis estadístico, permite esperar, pese al corto número de casos estudiados, que cuando se haya ampliado la experiencia con nuevas pruebas se confirme la utilidad de éstas en el enjuiciamiento de los enfermos renales.

#### RESUMEN.

Se describe una nueva prueba de funcionamiento renal basada en la administración oral de una dosis única de 250 mg. de acetazolamida (Diamox). Se comunican los resultados obtenidos con dicha prueba, incluyendo la proporción de casos "falsos positivos" y "falsos negativos" y la consideración estadística de los mismos.

Agradecemos al profesor D. MISAEL GOICOECHEA la realización de los cálculos estadísticos que se incluyen en este trabajo.

#### BIBLIOGRAFIA

1. HAGEN, H. y H. A. HEINSEN.—Dtsch. Med. Wschr., 80, 292, 1955.
2. COLE, A. C. E.—East African Med. J., 32, 109, 1955.
3. KAYE, M.—J. Clin. Invest., 34, 277, 1955.
4. NÚÑEZ CARRIL, J., A. SÁNCHEZ AGESTA, M. ESPINAR LAFUENTE, J. DÍAZ NOGALES, R. J. MORA LARA y E. ORTIZ DE LANDÁZURI.—Rev. Clín. Esp., 59, 83, 1955.

5. ESPINAR LAFUENTE, M.—Estudio de la función renal mediante un inhibidor de la carbónicoanhidrasa. Tesis doctoral. Granada, 1956.
6. ESPINAR LAFUENTE, M., NÚÑEZ CARRIL, J., MORA LARA, R. J. y ORTIZ DE LANDÁZURI, E.—Rev. Clín. Esp., 63, 87, 1956.

#### SUMMARY

A new kidney function test is described based on the oral administration of a single dose of acetazolamide ("Diamox"). The results attained with this test are described, including the proportion of "false positive" and "false negative" cases and their statistical disension.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Es wird eine neue Nierenfunktionsprobe beschrieben, welche auf der Verabreichung einer oralen Einzeldose von 250 mg. Azetazolamid (Diamox) beruht. Es werden die Ergebnisse dieser Probe bekanntgegeben, mitinbegriffen die Anzahl der "falschen positiven Fälle" und "falschen negativen Fälle" und die Bedeutung dieser vom Standpunkt der Statistik aus betrachtet.

#### RÉSUMÉ

On décrit une nouvelle preuve de fonctionnement rénal basée sur l'administration orale d'une dose unique de 250 mg. de acétazolamide (Diamox). On communique les résultats obtenus avec cette preuve en incluant la proportion de cas "faux positifs" et "faux négatifs" et leur considération statistique.