

gendurchbrüche, hingegen, waren öfter zwischen 41 und 50 Jahren zu beobachten. Folge davon war, dass nur 18 Prozent der Duodenalperforationen auf Personen über 50 Jahre fiel; hingegen zeigte dieses Alter 35 Prozent der Magendurchbrüche auf.

### RÉSUMÉ

Basé sur un matériel de perforations ulcéreuses aiguës gastroduodénales de 962 cas, l'auteur étudie la fréquence selon l'âge, sexe, époques de l'année et localisation de l'ulcus.

Les trois quarts de toutes les perforations ont eu lieu chez des personnes comprises entre l'âge de 21 à 50 ans. La fréquence respective, dans chacune de ces trois décades, est presque la même: environ le 25 por 100 des perforations dans tous les âges.

Le sexe féminin n'est représenté que par le 3,5 % des cas; les perforations se présentent chez la femme plus tard que chez l'homme, ce qui est dû en partie, à la plus grande fréquence de perforations gastriques chez la femme.

Dans cette région du Nord de l'Espagne, on observe la moitié des cas dans le quatrième trimestre central: entre mai et août; l'autre moitié se distribue, presque par parties égales, entre le premier et le troisième quatrième trimestre. La plus forte fréquence s'est produite en juillet, tandis que: octobre, novembre, décembre et janvier offrent le minimum.

Les perforations du duodénum représentent le 82 % des cas; la plus grande fréquence entre 21 et 50 ans. Par contre, les perforations gastriques ont été plus fréquentes entre les 41 et 50 ans. Une fois dépassé l'âge de 50 ans, il ne s'est produit que le 18 % de perforations duodénales, tandis que les perforations gastriques atteignent le 35 %.

dos, se silencien algunos de estos efectos tóxicos, asegurando que hasta el presente no se han advertido reacciones características de las sulfamidas tales como depresiones de la médula ósea, cristalurias o cálculos renales, máxime cuando con anterioridad en la misma revista se hacen eco varios autores de estos mismos inconvenientes. Así, por ejemplo, REISNER y MORGAN<sup>1</sup> refieren un caso de púrpura trombocitopénica, cuadro del que se logró posteriormente la remisión; PEARSON, BINDER y NEBER<sup>2</sup> publican un caso de agranulocitosis que también pudo remontarse; UNDERWOOD<sup>3</sup> refiere el caso de una fatal panmielopatía. ARRUGA FORGAS<sup>4</sup> vió también presentarse una anemia aplásica en un niño buftálmico sometido a esta terapéutica.

Estos efectos tóxicos, como las reacciones de hipersensibilidad cutánea (MOOSLEY y BARODI<sup>5</sup>, BREININ y GOTZ<sup>6</sup>) y determinadas complicaciones renales, representan una reacción idiosincrásica individual, presente también ante las sulfamidas y otros agentes quimioterápicos (pláramidón, oro, etc.). En el caso de la panmielopatía de curso letal a que se hace referencia (UNDERWOOD), no se pasó de la dosis diaria de 250 mg. (una tableta) y la observación se hizo al mes de tratamiento.

Las sulfamidas pueden determinar en el riñón dos procesos enteramente distintos. De una parte, a consecuencia de una difusa reacción de sensibilidad, pueden determinar lesiones vasculares, difundidas por el parénquima, parecidas a las de la periarteritis nodosa. De otra, la precipitación de cristales de la droga puede ocasionar obstrucción mecánica y lesiones por acción local (ver MERRILL<sup>7</sup>). Los cálculos de sulfamidas, por precipitación de concresciones en la pelvis renal, son bien conocidos (TSAO<sup>8</sup>, GRAYSON y cols.<sup>9</sup>, PLUMMER<sup>10</sup>, etc.) y desde el comienzo de esta terapéutica. Con la acetazolamida están presentes uno y otro de estos efectos lesionales. GLUSIEN y FISHER<sup>11</sup> describen el desarrollo de una respuesta granulomatosa en el parénquima renal de un paciente hodgkiniano de cincuenta y cinco años que había sido tratado, en fecha cercana a su muerte, con acetazolamida, para tratar unos edemas cardíacos. El mismo paciente presentaba en los tubos urinarios precipitaciones de cristales semejantes morfológicamente a los de las formas acetiladas de las sulfamidas antibacterianas.

Estos precipitados, si son masivos, pueden ir seguidos de insuficiencia renal e incluso de anuria mortal. RYCROFT, B. W., ha observado una de estas complicaciones recientemente<sup>12</sup>. MERRILL y cols.<sup>13</sup> aportan dos casos de anuria. Uno de ellos, fallecido a los 17 días, había tomado durante 62 días dos tabletas diarias de Diamox e histológicamente presentaba una precipitación de cristales en los túbulos distales. El segundo de los casos era un paciente de 57 años, afecto de insuficiencia cardíaca, que había tomado 10 tabletas en cuatro días. Por pieogra-

### COLICOS RENALES EN EL CURSO DE TRATAMIENTOS CON ACETAZOLAMIDA

JOAQUÍN BARRAQUER y JOSÉ ESCRIBANO.

Clinica Oftalmológica y Sección de Medicina Interna del Instituto Barraquer. Director: Profesor I. BARRAQUER. Barcelona.

Son relativamente poco conocidas las complicaciones del tratamiento con la acetazolamida y al irse divulgando no es de extrañar su similitud con las de las demás sustancias sulfamídicas, por tratarse de efectos tóxicos comunes al grupo, aunque de aparición ocasional. Es de todas formas sorprendente que en la información aparecida sobre este preparado en el *J. A. M. A.* (160, 1.142, 1956), avalada por el Council of Pharmacy and Chemistry, de los Estados Uni-

fia ascendente se observó la obstrucción de ambos uréteres. El enfermo curó mediante lavados intrauretrales.

Los oftalmólogos han sido de los primeros en apreciar la presentación de cólicos renales en el curso de tratamientos con acetazolamida, preparado acogido entre ellos con mayor entusiasmo que entre ningunos otros clínicos (ver DUKE-ELDER y cols.<sup>14</sup>, ARRUGA, H.<sup>15</sup>, etc.), entusiasmo que tiende a serenarse y a objetivizarse en la actualidad (CANDRAY, C. H.<sup>16</sup>). Así, por ejemplo, SCHEIE<sup>17</sup> ha descrito la presentación de un cálculo ureteral en un individuo. MALBRAN<sup>18</sup> ha observado la misma contingencia. Estos sujetos, al parecer, los habían presentado con anterioridad. En fecha idéntica, CLARKE y cols.<sup>19</sup> señalan la presentación de disuria, motivada por el arrastre de los precipitados de fosfato cálcico corrientemente presentes en las orinas de los pacientes sometidos a esta medicación. Finalmente, y cuando nosotros habíamos ya hecho repetidamente la observación de estos mismos episodios, la publicación de la observación de PERSKY y cols.<sup>20</sup> sobre la presentación de cólicos ureterales en tres pacientes en tratamiento con diamox, nos ha animado a presentar nuestros casos.

Nuestra casuística procede en su totalidad del Instituto Barraquer. Se trata de enfermos glaucomatosos recién intervenidos, o de casos recientes de operados por otras indicaciones que secundariamente presentaron hipertensión ocular, y en ocasiones fué administrado aun profilácticamente a este mismo tipo de pacientes. Se trató siempre de sujetos sometidos a absoluto reposo en cama; no tenemos referencias de la aparición de estas contingencias en pacientes ambulatorios, que en general toleran bastante bien este medicamento, con rara presentación de trastornos dispépticos y con la sola referencia, a veces, a la presentación de parestesias distales.

Por parte de uno de nosotros, tenemos también cierta experiencia de la acetazolamida en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (y no llegamos a compartir el juicio tan severo de LENÈGRE<sup>21</sup>, que le atribuye, junto a una toxicidad grande, una acción nula), sin que tampoco en estos nuestros casos hayamos apreciado tales accidentes.

Entre aproximadamente unos 300 pacientes, en cuyo postoperatorio siguieron tratamientos con acetazolamida (\*), en unos 30 hemos observado cólicos renales absolutamente característicos; en cinco de los casos con hematurias copiosas, persistentes en dos de ellos durante tres días. La duración de los dolores ha sido de uno a tres días generalmente, con duración máxima de siete días en dos de los casos. En uno de estos, los dolores alternaron en uno y otro costado. Una vez que la relación causal fué sospechada, el medicamento fué suspendido a la prime-

ra manifestación dolorosa o disúrica. La vivencia de estos dolores cólicos en pacientes que no pueden abandonar el lecho, debiendo mantenerse en reposo no obstante el a veces tremendo dolor, es realmente penosa.

En ocasiones la aparición del accidente, durante el curso del tratamiento, fué a veces muy precoz; es más frecuente después de las dos semanas. En varios casos, pocos días después de la suspensión, y, finalmente, en dos pacientes, inmediatamente de reiterarse, después de su abandono. En ningún caso habían presentado los pacientes cólicos renales previos, tratándose en uno de los enfermos de un niño de cinco años, edad en que normalmente es excepcional esta patología. Hemos llegado a sospechar si esta complicación no será la más frecuente de la acetazolamida.

Las dosis administradas fueron de dos tabletas de 250 mg., o de tres, en las veinticuatro horas. En varios de los casos en que no existía una buena tolerancia gástrica se inició el tratamiento con tabletas y se continuó con supositorios (un supositorio de 250 mg. cada doce horas).

#### COMENTARIO.

El riesgo de provocar las sulfamidas lesiones renales o de las vías urinarias, consecutivas a concreciones cristalinas de sí mismas, hecho a que antes se aludía, viene siendo conocido. Los derivados acetilados, forma combinada en que parcialmente se eliminan por la orina, de particular difícil solubilidad, son los responsables de su formación, pues su precipitación es fácil en orinas saturadas, por lo que con el fin de evitar estas concentraciones críticas se recomendó suficiente aporte de líquidos (LEHR y colaboradores<sup>22</sup>). Esta precipitación es también facilitada cuando la orina que se forma tiene pH ácido.

Con la acetazolamida puede también darse el mismo hecho, como queda evidente en los casos de GLUSIEN y FISHER y de MERRILL y cols. ya citados, pero se comprende que al ser relativamente pequeña su dosificación, en comparación a la de las clásicas sulfamidas, sea también menor esta contingencia. Su facilidad para determinar cólicos ureterales tiene otra relación causal, que es el anormal aumento de la cristaluria provocado por la perturbación en el recambio de iones a nivel del riñón.

Bajo la medicación sulfamídica pudo observarse que las orinas se tornaban alcalinas, con pérdida de iones  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ , fenómeno interpretado ya de antiguo por inhibición de la anhidrasa carbónica, fermento que cataliza la reversible hidratación del dióxido de carbono y la deshidratación del ácido carbónico, cuya relación constituye un sistema "buffer" de los más importantes entre los que intervienen en la regulación del equilibrio ácido básico del medio interno. Para HÖBER<sup>23</sup>, la anhidrasa carbó-

(\*) Indistintamente Diamox Lederle o Edemox Wassermann.

nica sería esencial para la reabsorción del bicarbonato y la secreción de  $H^+$  en los túbulos, y su inhibición supone pérdida de bases y alcalinización de la orina. Efectivamente, según GILMAN y BRAZEAU<sup>24</sup>, la secreción de hidrogeniones de la célula del epitelio tubular a la luz del mismo es factor clave para la reabsorción de bases, principalmente  $Na^+$ , procedente del bicarbonato, fosfato o cloruro plasmáticos. Tal secreción de  $H^+$  requiere la formación de ácido carbónico a partir del  $CO_2$  y el agua, precisamente dentro de la célula del epitelio, con la colaboración de la anhidrasa carbónica. La inhibición de ésta, por tanto, se traduce en una alcalinidad de la orina con pérdida de bases. Se había demostrado, junto a esa eliminación de iones básicos y acidosis del plasma consecuente, una evidente acción diurética. Precisamente el hallazgo de la acetazolamida fué intencionalmente buscado, buscando cuerpos que fuesen perfectamente tolerados y que poseyesen al máximo el efecto inhibidor de la anhidrasa carbónica.

Resulta, por tanto, que si la enzima es un factor que facilita la acidificación del filtrado glomerular y evita la pérdida de bases y con ello la alcalinidad de la orina, la administración de acetazolamida, que es su inhibidor, provoca esta alcalinidad, y facilita la pérdida renal de bicarbonato y otros iones, circunstancias que pueden dar origen a la precipitación de fosfatos y carbonatos, y de modo especial si el paciente elimina una orina concentrada por insuficiente aporte de líquidos.

Las observaciones de las orinas de estos pacientes han puesto de manifiesto, en el sedimento urinario, una por lo general abundante precipitación, muy superior a la normal, de cristales de carbonato cálcico y de fosfato cálcico y amónico-magnésico. En ninguno de nuestros casos ha sido constatable la presencia de cálculos en las orinas. Presumimos, como PERSKY, que sólo apreció un cálculo ureteral en uno de sus casos, que los pacientes pasaron pequeños cálculos que no pudieron recuperarse. Nunca hemos visto cristales del preparado, que conocemos por haberlos obtenido cristalizando una solución saturada de acetazolamida por acidulación.

Las aludidas cristalurias sólo tienen lugar necesariamente a pH adecuado, neutro, como es el caso del fosfato cálcico, o ligeramente alcalino, como es el de los demás (MEYER<sup>25</sup>). Determinado el pH de las orinas por el método colorimétrico en orinas recién emitidas y en condiciones de dietas semejantes, hemos podido comprobar en los pacientes en tratamiento con acetazolamida, con una gran frecuencia desviaciones hacia la alcalinidad (corrientemente los pH oscilan entre 6,5 y 8). También, por lo general, las mismas orinas presentaban densidades elevadas (entre 1.016 y 1.030).

La interpretación de que pueden formarse cálculos de fosfato cálcico por disminución del

citrato urinario, como consecuencia del tratamiento—PERSKY, ya citado; HARRISON y HARRISON<sup>26</sup>—, puede también tenerse en cuenta, aunque en nuestros casos lo atribuimos preferentemente a las razones dadas por nosotros, ya que es muy claro el aumento del pH urinario que aparece en los casos de que hacemos mención.

Las copiosas hematurias requieren también comentario. No son un hecho frecuente en el cólico renal clásico. Es preciso imaginar lesiones patológicas de hipersensibilidad en el riñón, por efecto nefrotóxico de la sustancia, si no son efecto lesional del depósito de concreciones en los propios túbulos. Nosotros nos hemos impuesto la cautela de no repetir en absoluto la acetazolamida en ninguno de los casos en que durante su empleo ocurrió un accidente semejante.

Requiere alguna sugerencia la observación de los casos de característicos dolores de cólico renal y hematurias en sólo pacientes encamados. Es posible que al faltar la acción favorecedora de la gravedad del deslizamiento de la orina se ocasione un relativo estasis de ésta en pelvis renales y uréteres, con más facilidad así para que ocurran estas cristalizaciones, que suponemos favorecidas por la dieta pobre en líquidos.

De todas formas, no pretendemos con esta nota más que dar una llamada de atención y aportar unas sugerencias más que una explicación contundente.

Pasemos ahora a indicar algunas precauciones que podrían guardarse con el uso de la acetazolamida. En los tratamientos continuados debe partirse de la base de la dosis mínima eficaz, con el fin de no "contribuir a la etiología con un apartado *yatrógeno*" (según las referencias del "New and Nonofficial Remedies" citadas, de 0,25 a 0,375 mg. diarios). Aumentando las dosis por encima de estos niveles, no sería mayor el efecto inhibidor de la carboanhidrasa y sí más frecuente la incidencia de efectos secundarios.

En las administraciones prolongadas, es preciso tener en cuenta la posibilidad de darse fenómenos de compensación, en virtud de los cuales es posible una mayor producción o síntesis de anhidrasa, con lo cual la droga disminuiría su actividad, y serían necesarios nuevos reajustes. Por tanto, es propugnable la administración discontinua para todo tipo de indicaciones, mediante la cual los riesgos tóxicos serían mucho menores.

Según MILNE<sup>27</sup>, podría prevenirse la disuria con una dieta pobre en calcio, y en particular evitando que esté en ella contenido en exceso. El mismo autor considera prudente que no se administre este medicamento a pacientes propensos de antemano a cólicos renales.

Finalmente, en nuestra experiencia parece aconsejable permitir una cierta amplitud en la administración de agua.

## RESUMEN.

Se llama la atención sobre la relativamente frecuente presentación de cólicos renales en el tratamiento con la acetazolamida, en ocasiones acompañados de grandes hematurias. Los autores, que tienen una experiencia muy superior a la que se ha referido en la literatura, creen que su producción está fundamentalmente determinada por la alcalinización de la orina y la mayor pérdida renal de iones.

## BIBLIOGRAFIA

1. REISNER, E. H. y MORGAN, M. C.—Journ. Am. Med. Ass., 160, 206, 1956.
2. PEARSON, J. R., BINDER, C. I. y NEBER, J.—Journ. Am. Med. Ass., 157, 339, 1955.
3. UNDERWOOD, LEE C.—Journ. Am. Med. Ass., 161, 1.477, 1955.
4. ARRUGA FORGAS, A.—Comunicación personal. Noviembre, 1956.
5. MOOSLEY, V. y BARODI, N. E.—Am. Praet. & Digest. Treat., 6, 558, 1955.
6. BREININ, G. M. y GOTZ, H.—Arch. Ophtalm., 52, 333, 1954.
7. MERRILL, J. P.—The Treatment of Renal Failure. Gruñe & Stratton. London, 1955.
8. TSAO, Y. F. y cols.—Journ. Am. Med. Ass., 113, 1.316, 1939.
9. GRAYSON, C. y cols.—Journ. Am. Med. Ass., 114, 411, 1940.
10. PLUMMER, N.—Journ. Am. Med. Ass., 114, 943, 1940.
11. GLUSHIEN, A. S. y FISHER, E. R.—Journ. Am. Med. Ass., 160, 3, 204, 1956.
12. RYCROFT, B. E.—Comunicación personal. Abril, 1956.
13. MERRILL, J. P., SOMERVILLE, W. y GUILD, W. R.—Yale J. Biol. and Med., 24, 220, 1955.
14. DUKE-ELDER, S., PERKINS, E. S. y LANGHAN, M. E.—Soc. Oft. Hisp.-Amer., 16, 259, 1956.
15. ARRUGA, H.—Arch. Soc. Oft. Hisp.-Amer., 15, 375, 1955.
16. CANDRAY, C. H.—Terapéutica Medicamentosa del Glaucoma verum. Estud. e Inform. Oftalm., 7, 19, 1955.
17. SCHEIE, H. G.—En la discusión sobre Experiences with Diamox in Glaucoma, Proceed. of College of Physic of Philadelphia, Am. J. Ophth., 39, 887, 1955.
18. MALBAN.—Cit. ROZMAN, C., Med. Clínica, 26, 430, 1956.
19. CLARKE, E. y cols.—Clin. Sci., 14, 421, 1955.
20. PERSKY, L., CHAMBERS, D. y POTTS, A.—Journ. Am. Med. Ass., 161, 1.625, 1956.
21. LENÉGRE, J.—En la discusión sobre Traitement Medical de L'Insuffisance Cardiaque. Assises Nationales de Médecine sur la Medication Tonocardiaque, Rev. Lyonnaise de Med., 5, 581, 1956.
22. LEHR, ANTOLY y CHURG.—Science, 92, 434, 1940.
23. HÖBER, R.—Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med., 49, 87, 1941.
24. GILMAN, A. y BRAZEAU, P.—Am. J. Med., 15, 765, 1953.
25. MEYER, en HAWK, OSES y SUMMERSON.—Practical Physiological Chemistry. Churchill. London, 1947.
26. HARRISON, H. E. y HARRISON, H. C.—J. Clin. Invest., 34, 1.662, 1955.
27. MILNE, M. D.—Practitioner, 177, 88, 1956.

## SUMMARY

Stress is laid on the relatively frequent occurrence of renal colic, sometimes associated with marked haematuria, in the course of treatment with acetazolamide. The writers, whose experience in this field is far superior to any recorded in the literature, believe that the occurrence of this complication is essentially conditioned by alkalinisation of the urine and increase in the renal loss of ions.

## ZUSAMMENFASSUNG

Es wird auf das verhältnismässig häufige Auftreten von Nierenkoliken während der Behandlung mit Acetazolamid aufmerksam gemacht, welche gelegentlich von ausgiebigen Hämaturien begleitet werden.

Nach Ansicht der Autoren, deren Erfahrung die in der Literatur erwähnte weit überragt, sind diese Koliken hauptsächlich durch die Alkalinisierung des Harns und dem grösseren Verlust der Niere an Ionen bedingt.

## RÉSUMÉ

On attire l'attention sur la présentation, relativement fréquente, de coliques rénales dans le traitement avec acetazolamide, accompagnées par fois de fortes hématuries.

Les auteurs, qui ont une expérience bien supérieure à celle qui a été mentionnée dans la littérature, croient que sa production est fondamentalement déterminée par l'alcalinisation de l'urine et la plus forte perte rénale de ions.

## ASPECTOS DE LA PATOLOGIA CONSTITUCIONAL

(Esbozos de patología unitaria.)

## J. CARRERAS PICÓ.

Hospital Civil de Vitoria. Clínica de Medicina Interna.

Es evidente que si la patología de la constitución humana es juzgada en toda su amplitud, proyecta luces y sugerencias sobre variadísimas facetas—facetas insospechadas a veces—del mundo patológico. Un ensayo sobre el tema, expuesto ante distinguidos colegas, constituye el objeto de la presente publicación.

El tema tiene, además, mucho que ver con nuestras actuales inquietudes profesionales, inquietudes que no dependen de otra cosa sino del impacto acusado, en primer lugar, por la estabilidad que, confiados quizá en una engañosa sensación de inmovilidad, concedemos a nuestro propio caudal de conocimientos, en profunda remoción hoy, y en segundo lugar, por la propia conciencia del rendimiento y beneficio efectivo que la sociedad percibe a través de nuestra estructura de clase, en muchos aspectos—y a despecho de nuestros esfuerzos—insuficiente, desbordada ya por tantos y tan descomunales avances.

Porque nuestra profesión no se libra de ese afán revisionista actual que a todo alcanza. Universalmente se conviene en calificar a nuestra época de "crucial", de embrionaria de otra diferente que la ha de suceder. En Biología y Medicina adquiere el fenómeno mayúscula expresión. Evolucionan nuestros conceptos con rapidez demasiado vertiginosa. Conceptos biomédicos tenidos por inmóviles, hoy nos parecen endeble y manifiestamente insuficientes.