

Hidroclorotiazida sola y asociada a amilorida, una nueva droga antikalurética.

Estudio comparativo de los efectos sobre la presión arterial, electrolitos y otros parámetros hemáticos

Dres. J. MENDELZON, S. SARFATTI, N. PALLAVICINI, R. VEDOYA y M. C. FERNANDEZ

RESUMEN

Veintiseis pacientes hipertensos fueron medicados con 100 mg diarios de hidroclorotiazida sola y con la misma dosis del diurético asociada a 10 mg de amilorida, intercalando períodos con placebo y usando la técnica de la permutación y la de a ciegas simple. Obtuvimos los siguientes resultados:

1. La tensión arterial descendió con ambas medicaciones, en un grado moderadamente mayor con la asociación que con el diurético solo.
2. La kalemia descendió con la hidroclorotiazida, pero no mostró variaciones cuando asociamos el diurético con amilorida.
3. El peso corporal descendió con ambas medicaciones por igual, demostrando que la amilorida no posee acción diurética per se.
4. Hubo un moderado aumento de la glucemia y la urea, con ambas medicaciones por igual, sin sobrepasar sin embargo los niveles normales.
5. No aparecieron modificaciones en ninguno de los restantes parámetros estudiados: natremia, cloremia, reserva alcalina, transaminasas glutamicoxalacética y pirúvica, recuento de glóbulos blancos y hematocrito.

Se concluye que el agregado de amilorida a la hidroclorotiazida, es un recurso eficaz para evitar el efecto kalurético de la misma, sin interferir en ninguna de sus propiedades terapéuticas.

Trabajo efectuado en el "Centro de Investigaciones Cardiovasculares Dr. Eduardo Braun Menéndez", Hospital Rawson, Buenos Aires, República Argentina.

* Diclotride Merck Sharp y Dohme Argentina.

** Moduretic Merck Sharp y Dohme Argentina.

El uso de drogas antikaluréticas constituye probablemente el método más útil y práctico de que se dispone en la actualidad para contrarrestar el efecto kalurético de los diuréticos orales.

El clorhidrato de amilorida, antikalurético de reciente aparición, ha probado ser particularmente útil en este sentido en numerosas experiencias efectuadas tanto por nosotros como por otros autores, utilizando la droga aislada (1, 2, 3, 4) o asociada a diuréticos (5, 6, 7, 8).

El presente estudio tuvo por objeto valorar en qué medida su asociación a un diurético tiazídico, la hidroclorotiazida, es capaz de evitar la exoliación de potasio, como asimismo valorar en qué forma incide el efecto sobre la hipertensión arterial y otros parámetros, que detallamos más adelante.

MATERIAL Y METODOS

Se seleccionaron 26 pacientes hipertensos ambulatorios en quienes, una vez establecidas las cifras tensionales de control de acuerdo a nuestra técnica habitual para estos casos, se instituyó el siguiente plan terapéutico: dos semanas iniciales con placebo, luego seis semanas con 100 mg. diarios de hidroclorotiazida *, o bien con la misma dosis del diurético asociado a 10 mg. de amilorida ** (siguiendo la técnica de la permuta-

ción); a continuación otras dos semanas de placebo y finalmente seis semanas más con hidroclorotiazida sola o la asociación, según fuera el caso de acuerdo a la permutación.

La tensión arterial se controló en posición acostada y de pie.

En forma complementaria se efectuaron los siguientes controles de laboratorio: electrolitos plasmáticos, glucemia, uremia, transaminasas glutámicoalacética y pirúvica, hematócrito, recuento de glóbulos blancos y peso corporal. Todos ellos se efectuaron previamente al comienzo de la experiencia y luego al final de cada una de las diferentes etapas. La kalemia, glucemia, uremia y peso corporal se controlaron también, en forma accesoria, las tres primeras semanas de cada etapa con las drogas diuréticas.

Todos los resultados obtenidos se analizaron estadísticamente utilizando la fórmula t para pequeñas muestras.

De los 26 pacientes incluidos en este estudio, 18 eran mujeres y 8 hombres, con edades que oscilaban entre 37 y 82 años (promedio: 59 años); el fondo de ojo fue de grado I en 12 pa-

cientes, grado II en 13 y grado III en 1, con signos electrocardiográficos de hipertrofia y/o sobrecarga de ventrículo izquierdo en 8 casos. Ninguno mostraba insuficiencia cardíaca o renal al comienzo de la experiencia.

RESULTADOS

Acción sobre la tensión arterial:

La administración de 100 mg/d de hidroclorotiazida sola durante seis semanas produjo su habitual efecto antihipertensivo tanto en posición acostada como de pie. La Tabla 1 muestra que, partiendo de un valor control promedio de 188/112 mmHg acostado y 180/118 mmHg de pie, los descensos respectivos oscilaron entre 17-25/8-12 mmHg 22-28/10-17 mmHg para cada posición, todos con alta significación estadística ($P < 0.001$).

Con el agregado de 10 mg de clorhidrato de amiloride a la hidroclorotiazida los descensos tensionales fueron similares, aunque de grado algo mayor en la presión sistólica: 23-29/8-13 mmHg acostado y 30-35/15-18 mmHg de pie, también con $P < 0.001$ (Tabla 2).

HIDROCLOROTIAZIDA. E HIDROCLOROTIAZIDA + AMILORIDE					
Estudio comparativo					
Hidroclorotiazida: Acción sobre Tensión Arterial					
administración durante 6 semanas					
Promedio 26 casos					
ACOSTADO					
control		188 112			
Placebo	Efecto	DIFER. con CONT	P		
2ª Semana	183 108	-5 -4	>0.1 <0.02		
HIDROCLO. ROTHIAZIDA	Efecto	DIFER. con CONT	P		
1ª Sem.	171 104	-17 -8	<0.001 <0.001		
2ª Sem.	168 102	-20 -10	<0.001 <0.001		
3ª Sem.	166 102	-22 -10	<0.001 <0.001		
4ª Sem.	166 101	-22 -11	<0.001 <0.001		
5ª Sem.	163 99	-25 -13	<0.001 <0.001		
6ª Sem.	165 100	-23 -12	<0.001 <0.001		
DE PIE					
		180 118			
Efecto	DIFER. con CONT	P			
	-2 -6	>0.5 <0.02			
Efecto	DIFER. con CONT	P			
	-22 -10	<0.001 <0.001			
	-24 -14	<0.001 <0.001			
	-26 -13	<0.001 <0.001			
	-26 -14	<0.001 <0.001			
	-25 -14	<0.001 <0.001			
	-28 -17	<0.001 <0.001			

TABLA 1

HIDROCLOROTIAZIDA E HIDROCLOROTIAZIDA + AMILORIDE

Estudio Comparativo

Hidroclorotiazida + Amiloride: Acción sobre Tensión Arterial

Administración durante 6 semanas

Promedio 26 casos

ACOSTADO				DE PIE			
control		188 112		180 118			
Placebo	Efect.	DIFER. con CONTROL	P	Efect.	DIFER. con CONTROL	P	
2ª Sem.	179 108	- 9 - 4	<0.02 <0.05	171 111	- 9 - 7	<0.01 <0.01	
HIDROCLOR. AMILORIDE	Efect.	DIFER. con CONTROL	P	Efect.	DIFER. con CONTROL	P	
1ª Sem.	165 104	- 23 - 8	<0.001 <0.01	149 103	- 31 - 15	<0.001 <0.001	
2ª Sem.	164 101	- 24 - 11	<0.001 <0.001	150 103	- 30 - 15	"	
3ª Sem.	161 100	- 27 - 12	"	148 103	- 32 - 15	"	
4ª Sem.	161 100	- 27 - 12	"	148 102	- 32 - 16	"	
5ª Sem.	159 99	- 29 - 13	"	149 102	- 31 - 16	"	
6ª Sem.	160 99	- 28 - 13	"	145 100	- 35 - 18	"	

TABLA 2

Acción sobre los electrolitos plasmáticos:

Las únicas modificaciones en los electrolitos plasmáticos se observaron en el nivel de la kalemia. La Tabla 3 objetiva las variaciones producidas por las dos formas farmacéuticas estudiadas. Partiendo de un valor control promedio de 4,8 mEq/l, vemos que con placebo no se modifica: 4,7 y 4,8 mEq/l. Con hidroclorotiazida so-

la la kalemia descendió a: 4,4; 4,1; 4,2 y 4,1 mEq/l la primera, segunda, tercera y sexta semana, respectivamente ($P < 0,02$ y $< 0,001$). Cuando asociamos amilorida con el diurético la misma prácticamente no se modifica: 5; 4,8; 4,9 y 4,8 mEq/l, respectivamente ($P < 0.2$ y < 0.3).

El análisis estadístico comparativo entre los distintos efectos producidos sobre la kalemia, según se asocie o no amilorida a la hidroclorotiazida,

HIDROCLOROTIAZIDA E HIDROCLOROTIAZIDA + AMILORIDE

Estudio Comparativo

ACCION SOBRE KALEMIA

PROMEDIO 26 CASOS

CONTROL: 4.8	Placebo	Difer.	P	HIDROCLOR. ROTIAZIDA	Difer.	P	HIDROCLOR. ROTIAZIDA + AMILORIDE	Difer.	P
1ª Semana	4.7	-0.1	>0.3	4.4	-0.4	<0.02	5	+0.2	>0.2
2ª Semana	4.8	0	-	4.1	-0.7	<0.001	4.8	0	-
3ª Semana	-	-	-	4.2	-0.6	<0.001	4.9	+0.1	>0.3
6ª Semana	-	-	-	4.1	-0.7	<0.001	4.8	0	-

TABLA 3

HIDROCLOROTIAZIDA E HIDROCLOROTIAZIDA + AMILORIDE				
Análisis Estadístico Comparativo				
del Efecto sobre la KALEMIA				
	HIDROCLOROT. + AMILORIDE	HIDROCLOROT	Difer.	P
1ª Semana	5	4,4	+0,6	<0.01
2ª Semana	4,8	4,1	+0,7	<0.001
3ª Semana	4,9	4,2	+0,7	<0.001
6ª Semana	4,8	4,1	+0,7	<0.001

TABLA 4

muestra significación en cada una de las diferencias encontradas (Tabla 4). Como dijimos más arriba, no aparecieron modificaciones en la natremia, cloremia y reserva alcalina (Tablas 5 y 6).

Acción sobre otros parámetros:

El detalle de todos los resultados obtenidos, junto con al análisis estadístico, se muestran en las Tablas 5 y 6.

La glucemia subió por igual con ambas medicaciones; desde un valor control promedio de 0,85 gr % llega en la sexta semana a 0,98 gr % con la Hidroclorotiazida y a 0,97 gr % con la asociación (con $p < 0,02$). También la urea subió con ambas terapéuticas; el control fue de 0,22 mg %, llegando a 0,34 mg % con la Hidroclorotiazida y a 0,37 mg % con la asociación (con $p < 0,001$).

El descenso del peso corporal al

HIDROCLOROTIAZIDA E HIDROCLOROTIAZIDA + AMILORIDE										
Estudio Comparativo										
Hidroclorotiazida: Repercusión sobre Parámetros Hemáticos y Peso										
Administración durante 6 semanas										
Promedio 26 casos										
	SODIO (m Eq/L)	CLORO (m Eq/L)	COH ₃ (m Eq/L)	UREA (mg %)	GLUCEMIA (gm %)	HEMCRTO (%)	LEUCOCITOS (x cc)	TGOA (U Intern)	TGP (U Intern)	PESO (Kg)
CONTROL	141	101	26	0.22	0.85	47	6.200	11	9	71.6
PLACEBO	EFFECT.	EFFECT.	EFFECT.	EFFECT.	EFFECT.	EFFECT.	EFFECT.	EFFECT.	EFFECT.	EFFECT.
1ª SEMANA	142	101	26	0.24	—	—	—	—	—	71.6
2ª "	142	100	26	0.25	0.85	47	6.000	13	9	71.6
PROMEDIO	142	101	26	0.26	—	—	—	—	—	71.6
P	>0.2	—	—	>0.2	>0.2	—	>0.1	>0.3	—	>0.4
HIDROCLORO TIAZIDA	EFFECT.	EFFECT.	EFFECT.	EFFECT.	EFFECT.	EFFECT.	EFFECT.	EFFECT.	EFFECT.	EFFECT.
1ª SEMANA	141	97	26	0.32	—	—	—	—	—	70.3
2ª "	141	100	26	0.25	—	—	—	—	—	70.3
3ª "	140	100	26	0.33	—	—	—	—	—	70.1
6ª "	140	100	26	0.34	0.98	47	6.200	14	11	70
PROMEDIO	141	100	26	0.32	—	—	—	—	—	70.2
P	—	>0.1	—	<0.001	<0.02	—	—	>0.05	>0.1	<0.001

TABLA 5

HIDROCLOROTIAZIDA E HIDROCLOROTIAZIDA + AMILORIDE

Estudio Comparativo

Hidroclorotiazida + Amiloride: Repercusión sobre Parametros Hematicos y Peso

Administración durante 6 semanas

Promedio 26 casos

	SODIO (m Eq/L)	CLORO (m Eq/L)	COH ₃ (m Eq/L)	UREA (mg %)	GLUCEMIA (gm %)	HEMCRTO (%)	LEUCOCITOS (x cc)	TGOA (U Inter)	TGP (U Inter)	PESO (Kg)
CONTROL	141	101	26	0.22	0.85	47	6.200	11	9	71.6
PLACEBO	EFFECT.	EFFECT.	EFFECT.	EFFECT.	EFFECT.	EFFECT.	EFFECT.	EFFECT.	EFFECT.	EFFECT.
1ª SEMANA	142	101	26	25	—	—	—	—	—	71.5
2ª "	142	102	26	26	0.87	46	6.060	24	10	71.6
PROMEDIO	142	102	26	25						71.6
P	>0.2	0.1	—	>0.1	>0.4	>0.2	>0.1	>0.05	>0.2	>0.4
HIDROCLOROT + AMILORIDE	EFFECT.	EFFECT.	EFFECT.	EFFECT.	EFFECT.	EFFECT.	EFFECT.	EFFECT.	EFFECT.	EFFECT.
1ª SEMANA	139	100	25	0.37	—	—	—	—	—	69.9
2ª "	140	100	26	0.37	—	—	—	—	—	70
3ª "	140	100	25	0.33	—	—	—	—	—	70.1
6ª "	142	100	25	0.37	0.97	47	6.200	13	11	69.9
PROMEDIO	140	100	25	0.36						70
P	>0.2	>0.1	>0.1	<0.001	<0.01	—	—	>0.05	>0.2	<0.001

TABLA 6

cabo de las seis semanas fue igualmente similar: 1,8 kg con Hidroclorotiazida y 1,9 kg con la asociación de la misma con Amilorida ($p < 0,001$).

No aparecieron modificaciones en ninguno de los otros parámetros estudiados: transaminasas glutamicoxalacética y pirúvica, recuento de glóbulos blancos y hematocrito.

Efectos colaterales: No aparecieron efectos colaterales en ninguna de las etapas de estudio, siendo ambas medicaciones perfectamente toleradas por todos los pacientes.

COMENTARIOS

La administración de 100 mg de Hidroclorotiazida durante seis semanas continuadas (tabla 1) produjo el habitual efecto antihipertensivo de la droga, 9, 10, 11.

El agregado de 10 mg diarios de Amilorida a la misma dosis de Hidroclorotiazida (tabla 2) mostró un efecto de algún modo mayor en la presión sistólica.

Este moderado incremento del efecto hipotensor observado en el promedio de los casos con el agregado de amilorida a la hidroclorotiazida, no fue sin embargo lo suficientemente constante como para que el cálculo estadístico comparativo fuera significativo.

Donde sí se observaron diferencias notorias fue en el nivel de la kalemia,

ya que la misma descendió con hidroclorotiazida en la forma habitual para los diuréticos tiazídicos 9, 11, 12 (entre 0,4 y 0,7 mEq/1), mientras que con la asociación con amilorida no aparecieron modificaciones respecto al valor control (tabla 3) y el análisis estadístico comparativo entre estos resultados mostró significación entre las diferencias encontradas (tabla 4).

El agregado de 10 mg de amilorida resultó pues eficaz para contrarrestar el efecto kalurético de 100 mg de hidroclorotiazida, resultado éste concordante con experiencias previas nuestras, donde habíamos observado que 5 mg de amilorida contrarrestaba el efecto kalurético de 50 mg de ácido etacrínico (7).

No observamos modificaciones en los restantes electrolitos plasmáticos permaneciendo inmodificadas la natriemia, cloremia y reserva alcalina. De los otros parámetros estudiados solamente la glucemia y la uremia subieron por encima de los niveles de control, en grado similar con ambas medicaciones, aunque sin sobrepasar los valores habituales normales (tablas 5 y 6).

El peso corporal disminuyó en forma similar con las dos medicaciones, indicando de este modo, que la amilorida no tiene efecto diurético *per se*, como ya lo señaláramos en comunicaciones anteriores (1, 5, 6, 7).

Los demás parámetros hemáticos controlados no mostraron modificaciones (tablas 5 y 6). Tampoco se registraron efectos colaterales con ninguna de las medicaciones suministradas, siendo la Hidroclorotiazida y la Amilorida toleradas sin ningún inconveniente.

Podemos concluir que el agregado de Amilorida a la Hidroclorotiazida constituye un progreso importante en la terapéutica diurética, ya que por su acción antikalurética evita los efectos perniciosos que ocasiona la kaluresis propia de los diuréticos orales, tanto sobre el aparato cardiovascular como sobre el resto del organismo.

SUMMARY

Twenty six hypertensive out-patients received daily 100 mg of Hydrochlorothiazide during six weeks, and afterwards the same dose of the diuretic plus 10 mg of Amiloride, for the same period. Permutation and blind techniques were employed. These were the results:

1. *Blood pressure was lowered with any of the medications, but somewhat more with the association of both.*
2. *The kalemia descended with hydrochlorothiazide, but it was not altered during the administration of the association.*
3. *The weight loss was, similar with both medications, proving that amiloride has no diuretic effect by itself.*
4. *Both medications produced also a similar slight increase in blood sugar and urea, without reaching pathological levels.*
5. *No modifications were observed in the following blood laboratory controls: Na, Cl, CO₂H, TGOA, TGP, WBC count and hematocrit.*

We can conclude that the association of hydrochlorothiazide and amiloride is of real value in order to prevent the kaliuretic action of the diuretic, without interfering with its therapeutic properties.

BIBLIOGRAFIA

1. MENDELZON, J.; VEDOYA, R.; RODRIGUEZ, P. y EPZSTEYN, S.: "Acción antikalurética del Amipramidine (MK-870). Parte I". Rev. Arg. Card. 33: 124, 1966.
2. LUNDVALL, O. and BERLIND, S.: "Clinical Trial of a Potassium Sparing Saluretic Pyrazine Derivate (MK-870)". Acta Med. Scand. 181: 457, 1967.
3. BULL, M. D. and LARAGH, J. H.: "Amiloride. A Potassium Sparing Natriuretic Agent". Circul. 37: 45, 1968.
4. BREST, A. N.; SELLER, R.; ONESTI, G.; RAMIREZ, O.; SWARTZ, Ch. and MOYER, J. K.: "Clinical Selection of Diuretic Drugs in the Management of Cardiac Edema". Am. J. Card. 22: 168, 1968.
5. MENDELZON, J.; VEDOYA, R.; RODRIGUEZ, P.; y EPSZTEYN, S.: "Acción antikalurética del Clorhidrato de Amilorida (MK-870) - Parte II". Rev. Arg. Card. 34: 106, 1967.
6. MENDELZON, J.; VEDOYA, R.; RODRIGUEZ, P.; LARUMBE, H. y FERNANDEZ, M. C.: "Estudio Comparativo de los efectos del Clorhidrato de Amiloride (MK-870) y Triamtirene". Rev. Arg. Card. 36: 187, 1968.
7. MENDELZON, J.; VEDOYA, R.; RODRIGUEZ, P. y FERNANDEZ, M. C.: "Comparación del efecto de una dosis de Acido Etacrínico (50 mg) con distintas dosis del mismo diurético combinado con dosis variables de una droga antikalurética: Clorhidrato de Amiloride (MK-870)". Rev. Arg. Card. 37: 291, 1969.
8. SETHY, V. H.; PATEL, L. G.; DOSHI, J. C.; MEHTA, J. M. and SHETH, U. K.: "The Potassium sparing Effect of Amiloride Hydrochloride (MK-870) on the Kaliuretic Effect of Echacrynic Acid". J. Clin. Pharm. and J. New Drugs 8: 309, 1968.
9. MENDELZON, J.; VEDOYA, R.; RODRIGUEZ, P.; PALLAVICINI, N. y FERNANDEZ, M. C.: "Acido etacrínico, furseimide e hidroclorotiazida. Estudio comparativo de sus diferentes efectos". Prensa Méd. Arg., 56: 692, 1969.
10. MENDELZON, J.; VEDOYA, R.; ACQUESTA, B. O. y FERNANDEZ, M. C.: "Acción antihipertensiva de la hidroclorotiazida sola y combinada con potasio oral". Rev. Arg. Card., 37: 311, 1969.
11. PATTERSON RUSSELL, R.; LINDEMAN, R. D. and PRESCOTT, L. F.: "Metabolic and hypotensive effects of Ethacrynic Acid. Comparative Study with Hydrochlorothiazide". JAMA, 205: 81, 1968.
12. JOHANSSON, B. W. and SIERES, J.: "The effect on serum concentration of Sodium, Potassium and Chloride during long term treatment with some diuretics". Angiology, 17: 134, 1966.