

Un nuevo diurético por vía oral:

Propiedades diuréticas y antihipertensora del ácido etacrínico* (MK 595), un derivado de los ácidos ariloxiacéticos. Con especial referencia al uso prolongado.

Por los Dres. ELIAS J. SALES y JUAN JORGE VILLA

La aparición de nuevos diuréticos ha hecho que el tratamiento de los estados edematosos sea cada vez más alentador. Sin embargo, no resulta raro todavía hallar pacientes que, a pesar del gran armamentario diurético sean resistentes a todo tratamiento.

Después de la aparición de la acetazolamida en 1953 y de la clorotiazida en 1955, el hallazgo de nuevos diuréticos eficaces por vía oral se convirtió en un hecho habitual. Sin embargo, es de hacer notar que la mayor parte de ellos no constituyeron verdaderos avances pues, por lo general, se trataban de modificaciones que tenían como base el mismo grupo químico fundamental, el grupo tiazídico. La clortalidona y el furosemid son entre los nuevos diuréticos los que más se separan del grupo de las tiazidas, no obstante mantienen en su fórmula química, como la acetazolamida y todos los tiazídicos, un grupo sulfamídico.

En el año 1962 Schultz y col. describie-

* EDECRIN MSD tabletas ranuradas con 50 mg cada una.

Trabajo realizado en el Instituto Modelo de Clínica Médica "Luis Agote". Dir. Prof. Dr. A. J. Pangaro. Dto. Cardiología. Jefe: Dr. E. J. Sales.

ron un nuevo grupo de drogas diuréticas eficaces por vía oral. El nuevo grupo está formado por los derivados cetónicos alfa y beta insaturados del ácido ariloxiacético. Dentro de este grupo el ácido etacrínico parece haber sido el derivado más eficaz.

La mayoría de los diuréticos disponibles hasta ahora eran menos potentes que los diuréticos mercuriales por vía parenteral. Los derivados benzotiazídicos y la clortalidona son capaces de aumentar el ácido úrico del suero y pueden precipitar una diabetes mellitus. Además como se ha dicho más arriba son relativamente frecuentes los pacientes cardíacos, cirróticos y renales resistentes al tratamiento diurético.

Los datos precedentes hacen que esté abierta la puerta para nuevos diuréticos que resuelvan los problemas que han dejado irresueltos sus predecesores.

Dado que los diuréticos modernos han demostrado tener una doble acción, aumentan la eliminación de orina y solutos por un lado y disminuyen la presión sanguínea por otro; en este trabajo se expone nuestra experiencia en lo referente a la acción diurética y antihipertensiva del ácido etacrínico.

MATERIAL Y METODOS

Se han tratado 32 pacientes de los cuales 13 eran hipertensos, 16 edematosos (3 síndromes nefróticos amiloideos, 8 insuficiencia cardíaca congestiva de las cuales una lo era por pericarditis constrictiva, 1 insuficiencia venosa crónica con esclerodermia localizada, 1 esclerodermia de miembros inferiores con edema, 3 insuficiencias renales avanzadas con síndrome nefrótico) y 2 insuficiencias renales sin edemas.

Cinco de los pacientes con insuficiencia cardíaca tenían un síndrome de hiperaldosteronismo secundario (edema generalizado grave, rebeldía al tratamiento diurético, oliguria marcada y persistente, eliminación urinaria de sodio en 24 hs. menor de 10 mEq con el paciente en condiciones y régimen apropiados), Cuadro 1.

Una paciente con nefropatía amiloidea y síndrome nefrótico se embarazó en pleno tratamiento con ácido etacrínico siguiendo con él hasta el final del embarazo.

La dosis de ácido etacrínico ha variado entre 50 y 400 mg/día. Las dosis más altas, 300 y 400 mg se dieron en dosis única en dos pacientes con síndrome de hiperaldosteronismo. Cuadro 1. La dosis habitual varió entre 50 y 200 mg por día administrados en toma única o en forma fraccionada cada 6, 8 ó 12 horas.

La duración del tratamiento varió entre 1 día y 16 meses. Cinco pacientes han recibido ácido etacrínico durante un período de 16 meses; en estos pacientes el tratamiento no ha sido continuo sino que del total de los 16 meses han recibido medicación durante aproximadamente el 75 % de ese tiempo, intercalando períodos de tratamiento con otros de descanso cuando alcanzaban el peso seco. La paciente embarazada recibió tratamiento continuado con dosis que variaron entre 50 y 200 mg durante todo el embarazo.

En 14 pacientes que tomaron ácido etacrínico entre 15 días y 3 meses (promedio 2 meses y 5 días) se hicieron exámenes de laboratorio cuyos resultados figuran en los Cuadros 2 y 3. Es de hacer notar que los períodos marcados en los cuadros (15 días, 1 mes, 2 meses y 3 meses) no se ajustan estrictamente a la realidad pues para poder ordenar los cua-

dro se han considerado, por ejemplo, como pertenecientes a los 15 días, exámenes realizados entre 10 y 20 días de tratamiento y como correspondientes al mes, exámenes realizados entre 21 y 45 días de tratamiento; criterio similar se utilizó para los 2 y 3 meses.

En los pacientes con hiperaldosteronismo se estudió la eliminación urinaria de agua, sodio, potasio y cloro en 24 hs. antes y después de un día de tratamiento con ácido etacrínico Cuadro 1. En 6 pacientes se hicieron electrocardiogramas: antes y a los 15 días de tratamiento.

Varios pacientes recibieron otras medicaciones; los con insuficiencia cardíaca congestiva recibían dosis terapéuticas de digitoxina y los hipertensos recibieron alfa-metildopa en algún momento del período de tratamiento. Cuadro 4.

De los 13 pacientes hipertensos sólo 9 completaron el período de observación y a ellos nos referimos en adelante. Estos pacientes fueron controlados antes de iniciar el tratamiento con ácido etacrínico registrándose la presión sanguínea en condiciones basales en posición de pie y decúbito mientras recibían un placebo en dosis igual (número de tabletas) que la que, posteriormente, tomarían de ácido etacrínico. Después de ese período previo los pacientes fueron controlados en forma similar mientras recibían diferentes medicaciones presuntivamente antihipertensoras.

En todos los pacientes se hicieron tres períodos de tratamiento: 1) pre-tratamiento con ácido etacrínico (dosis ver Cuadro 4); 2) tratamiento con ácido etacrínico más alfa-metildopa (dosis ver Cuadro 4); 3) tratamiento con metildopa sola. La dosis de ácido etacrínico y metildopa fue mantenida sin variaciones dentro de los períodos correspondientes. Cada período duró aproximadamente 20 días. Las cifras de la presión sanguínea que figuran en los Cuadros 4 y 5 para cada paciente son el promedio de 2 o más determinaciones en días diferentes. Antes y durante el tratamiento con ácido etacrínico, en todos los pacientes se controlaron los efectos colaterales producidos por la medicación, sin embargo sólo en 25 pacientes se protocolizaron en forma adecuada ((pacientes tratados entre 15 días y 5 1/2 meses); a esos casos se refieren los datos que fi-

guran en el Cuadro 6. Se consideran efectos colaterales sólo aquellos síntomas que aparecieron durante el tratamiento con ácido etacrínico y no pudieron ser atribuidos a otra causa, sin embargo es de hacer notar que algunos efectos tales como la confusión mental, delirio e insomnio presentados por un paciente pudieran hacerse debido al grave estado del enfermo y no a la medicación en sí.

Seguidamente se relatan en forma resumida las historias clínicas de tres pacientes que han sido tratados en forma prolongada (12 a 16 meses).

Caso 1. J.V., 55 a., sexo masc. Raza blanca. Polivalvulopatía, cardiomegalia. Insuficiencia cardíaca congestiva. Anasarca.

Tratado con diuréticos mercuriales y tiazídicos redujo el edema quedando con edema en escroto y miembros inferiores resistentes a los diuréticos ya citados. Inició tratamiento con 150 mg de ácido etacrínico, con esa dosis aumentó la diuresis y disminuyó de peso hasta llegar al peso seco. Se ha tratado en forma discontinua durante 1 año. Cada vez que suspendió el tratamiento reaparecieron los edemas. Los exámenes hematimétricos realizados a los 3 y 6 meses de tratamiento no revelaron alteraciones atribuibles a la medicación.

Caso 2. E.N.L. de E., 65 a., sexo fem. Raza blanca. Cardiomegalia. Insuficiencia mitral y tricuspídea. Probable cirrosis hepática. Anasarca con ascitis predominante.

No respondió a varias medicaciones diuréticas. Inició tratamiento con 150 mg de ácido etacrínico aumentando la diuresis, sin embargo fue necesario limitar la ingestión de líquidos para obtener un balance negativo de agua. En setiembre de 1964 la ascitis es muy grande, con limitación de líquidos y ácido etacrínico la paciente perdió 20 Kg de peso en 27 días (del 19-X-64 al 16-XI-64). En total la paciente recibió ácido

etacrínico desde marzo de 1964 a marzo de 1965. Actualmente con 50 mg por día y restricción moderada de la ingestión de líquidos el abdomen tiene tamaño normal y hace vida normal.

Caso 3. M. del C.E., 36 a., sexo fem. Raza blanca. Lepra lepromatosa reaccional. Nefropatía amiloidea. Síndrome nefrótico. Insuficiencia renal. Embarazo.

Para el síndrome nefrótico la paciente inició tratamiento con ácido etacrínico en diciembre de 1963. La dosis varió entre 50 y 200 mg de acuerdo a la intensidad del edema; con la dosis de 50 mg/día el balance de agua era positivo y la dosis de 100 mg negativo. En el mes de julio de 1964 se embarazó a pesar de lo cual siguió tomando el diurético en forma ininterrumpida. Con dosis de 100 mg/día presentó, según el obstetra, polihidramnios en dos oportunidades que, según el mismo médico, cedió con la dosis de 200 mg/día. Al cabo de nueve meses nació un niño normal. En total la paciente ha recibido dosis variables de ácido etacrínico durante 16 meses.

Los exámenes de laboratorio no han revelado alteraciones atribuibles al diurético.

RESULTADOS

Acción diurética (cuadro 1).

Los datos del cuadro 1 evidencian que el ácido etacrínico induce una franca diuresis hídrica que se acompaña de un aumento de la eliminación de sodio, potasio y cloro. El aumento de la excreción de sodio (48 veces), es mayor que el del agua (5.6 veces) y el del potasio (1.66 veces). El aumento de la excreción de cloro es de 30 veces. Sin embargo si consideramos en mEq/24 hs. el aumento mayor es del cloro que fue mayor que el del sodio y potasio sumados.

CUADRO 1

ACCION DEL ACIDO ETACRINICO EN PACIENTES CON HIPERALDOSTERONISMO SECUNDARIO

| Pacien- te | A N T E S | | | | | Dosis Día mg. | D E S P U E S | | | | |
|---------------|-----------|-----|-----|------|----|---------------------|---------------|-----|-----|------|-----|
| | Diuresis | Na | K | Na K | Cl | | Diuresis | Na | K | Na K | Cl |
| 1 | 970 | 5 | 55 | 0.14 | 7 | 200 | 3780 | 185 | 63 | 2.9 | 121 |
| 2 | 810 | 7 | 40 | 0.17 | 48 | 200 | 5700 | 507 | 65 | 7.8 | 401 |
| 3 | 325 | 10 | 100 | 0.10 | 7 | 200 | 3200 | 400 | 105 | 3.8 | 560 |
| 4 | 605 | 2 | 11 | 0.18 | — | 300 | 3000 | 138 | 59 | 2.3 | — |
| 5 | 490 | 3.5 | 37 | 0.09 | — | 400 | 2325 | 50 | 84 | 0.59 | — |
| Promed. | 640 | 5.3 | 45 | 0.12 | 21 | 260 | 3601 | 256 | 256 | 3.4 | 361 |

CUADRO 2

Hemoglobimena, Hematócrito, recuento de glóbulos blancos y uremia en pacientes tratados con ácido etacrínico durante tres meses.

HEMOGLOBINA %

| Antes | 15d. | 1m. | 2m. | 3m. |
|-------|------|-----|-----|-----|
| 70 | 70 | 70 | 80 | 70 |
| 60 | 60 | 60 | 60 | 70 |
| .60 | 70 | — | — | — |
| .80 | — | — | — | 60 |
| 70 | — | — | 60 | 70 |
| — | 60 | 60 | 60 | — |
| — | 50 | 50 | 60 | 60 |
| 70 | — | 70 | 70 | 70 |
| 70 | 80 | — | 80 | 70 |
| 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |

HEMATOCRITO %

| Antes | 15d. | 1m. | 2m. | 3m. |
|-------|------|-----|-----|-----|
| — | — | 35 | 37 | 31 |
| 32 | 33 | 33 | 37 | 35 |
| .50 | 47 | — | — | — |
| .40 | — | — | 27 | — |
| 28 | 25 | 36 | 32 | — |
| — | 25 | — | — | — |
| — | 17 | 21 | 14 | 20 |
| — | 36 | 39 | 36 | 34 |
| 36 | 42 | 39 | 31 | — |
| 36 | 36 | 32 | 39 | 40 |
| 30 | 35 | 37 | 35 | 32 |

Glóbulos blancos (miles)

| Antes | 15d. | 1m. | 2m. | 3m. |
|-------|------|------|------|------|
| 8.8 | 10.1 | 8.6 | 9.2 | 7.6 |
| 8.8 | 6.1 | 5.6 | 4.2 | 5.6 |
| .8.0 | 7.6 | — | — | — |
| 8.3 | 8.0 | — | — | — |
| 7.2 | — | — | 9.2 | — |
| .8.8 | — | — | — | 7.0 |
| 8.0 | — | 13.6 | 7.0 | 12.6 |
| .9.8 | — | 9.2 | — | — |
| 11.6 | 18.4 | 8.4 | 10.4 | — |
| 10.0 | 10.0 | 12.4 | 10.4 | — |
| 6.0 | — | 5.0 | 8.6 | 8.8 |
| 6.0 | 5.8 | 5.2 | 5.4 | — |
| 18.0 | 16.4 | 11.0 | 43.0 | 9.0 |

Uremia gr. %

| Antes | 15d. | 1m. | 2m. | 3m. |
|-------|------|------|------|------|
| 0.5 | 0.35 | 0.80 | 0.45 | 0.25 |
| 0.2 | 0.25 | 0.45 | 0.20 | 0.15 |
| 0.6 | 0.80 | — | — | — |
| .0.8 | 0.80 | 0.80 | — | — |
| 0.3 | — | — | 0.30 | — |
| .0.8 | — | 0.65 | 0.45 | 0.85 |
| .1.6 | — | — | 2.50 | — |
| 0.75 | 0.55 | 0.35 | 1.55 | — |
| .1.75 | 1.50 | 1.80 | 1.90 | 1.60 |
| 0.30 | 0.25 | 0.45 | 0.20 | — |
| 0.40 | 0.25 | — | 0.25 | 0.20 |
| 0.50 | 0.30 | 0.25 | 0.20 | 0.25 |

. pacientes con insuficiencia renal avanzada.
 .. en tratamiento con ácido atacrínico hasta 15 días antes.
 ... 2 meses después de suspendido el tratamiento.

CUADRO 3

Natremia, potasemia y glucemia en pacientes tratados con ácido etacrínico, durante tres meses.

| Na en plasma mEq/l. | | | | | K en plasma mEq/l. | | | | |
|---------------------|------|-----|-----|-----|--------------------|------|-----|-----|-----|
| Antes | 15d. | 1m. | 2m. | 3m. | Antes | 15d. | 1m. | 2m. | 3m. |
| — | — | 145 | 140 | — | — | — | 4.8 | 5.0 | 3.9 |
| 142 | 140 | 133 | — | — | 4.1 | 4.8 | 4.1 | — | — |
| — | — | 146 | 154 | — | — | — | 4.3 | 1.5 | — |
| — | — | 147 | 143 | 151 | — | — | 4.6 | 4.9 | 3.4 |
| — | — | 145 | — | — | — | — | 6.0 | — | — |
| 140 | — | 155 | — | — | 5.1 | — | 5.1 | — | — |
| — | 134 | 140 | 142 | 160 | — | 4.1 | 4.4 | 4.0 | 2.6 |
| — | 129 | — | — | 145 | — | 3.9 | — | — | 3.1 |

Glucemia grs. ‰

| Antes | 15d. | 1m. | 2m. | 3m. |
|-------|------|------|------|------|
| — | — | 0.80 | 0.80 | 0.80 |
| 0.80 | 0.80 | 0.90 | 0.75 | 0.80 |
| 0.85 | — | — | 0.85 | 0.85 |
| — | — | — | 0.80 | — |
| 0.80 | 0.85 | 0.80 | 0.80 | 0.85 |
| 0.90 | 0.90 | — | 0.90 | 0.85 |
| 0.80 | 0.90 | 0.80 | 0.90 | 0.80 |

Es de hacer notar la rapidez de la respuesta diurética observada en los 5 pacientes con hiperaldosteronismo ya que los resultados presentados se refieren a la diuresis obtenida el primer día de tratamiento.

La acción diurética con balance nega-

tivo de agua, también se objetiva durante los tratamientos prolongados a través de la disminución del peso y el aumento de la diuresis, factores que se invirtieron al suspender o interrumpir temporariamente la medicación.

CUADRO 4

Presión sanguínea en posición de pie en condiciones basales y durante los tres períodos de tratamiento.

| Dosis | | | Presión sanguínea mm/Hg | | | | | | | |
|-------|---------|--------|-------------------------|-----|--------|-----|------------|-----|-------|-----|
| | | | Basal | | MK 595 | | MK595 + MD | | M. D. | |
| | mg/día | mg/día | S | D | S | D | S | D | S | D |
| 1 | 100/200 | 750 | 170 | 87 | 173 | 90 | 175 | 92 | 160 | 76 |
| 2 | 100/200 | 1000 | 225 | 117 | 239 | 120 | 235 | 123 | 230 | 108 |
| 3 | 100/200 | 750 | 180 | 97 | 170 | 83 | 172 | 93 | 152 | 81 |
| 4 | 100/200 | 1250 | 230 | 134 | 233 | 133 | 242 | 140 | 237 | 136 |
| 5 | 100 | 1500 | 235 | 115 | 223 | 112 | 206 | 102 | 198 | 95 |
| 6 | 100 | 1500 | 210 | 135 | 210 | 35 | 170 | 120 | 175 | 117 |
| 7 | 100 | 1500 | 233 | 130 | 201 | 126 | 186 | 105 | 211 | 119 |
| 8 | 100 | 1500 | 193 | 106 | 190 | 102 | 183 | 100 | 176 | 101 |
| 9 | 100 | 1500 | 190 | 106 | 205 | 128 | 176 | 112 | 175 | 106 |
| Prom. | | | 207 | 115 | 205 | 114 | 194 | 109 | 188 | 104 |

MK 595 (ácido etacrínico).
MD (metildopa).

CUADRO 5

Presión sanguínea en posición decúbite en condiciones basales y durante los tres períodos de tratamiento.

| Presión sanguínea mm/Tg | | | | | | | | | |
|-------------------------|-----|--------|-----|-------------|-----|-------|-----|-----|---|
| Basal | | MK 595 | | MK 595 + MD | | M. D. | | | |
| S | D | S | D | S | D | S | D | S | D |
| 1 | 166 | 88 | 175 | 94 | 182 | 101 | 160 | 76 | |
| 2 | 250 | 129 | 249 | 119 | 253 | 120 | 239 | 103 | |
| 3 | 190 | 95 | 166 | 76 | 163 | 78 | 141 | 68 | |
| 4 | 251 | 155 | 228 | 132 | 223 | 138 | 222 | 113 | |
| 5 | 220 | 110 | 231 | 117 | 220 | 104 | 210 | 97 | |
| 6 | 205 | 135 | 200 | 130 | 183 | 116 | 178 | 115 | |
| 7 | 253 | 140 | 206 | 120 | 183 | 103 | 208 | 166 | |
| 8 | 196 | 116 | 195 | 108 | 186 | 103 | 182 | 104 | |
| 9 | 195 | 115 | 206 | 125 | 186 | 106 | 183 | 100 | |
| P. | 214 | 120 | 206 | 112 | 197 | 107 | 191 | 104 | |

Acción sobre los electrolitos del plasma y orina (cuadro 1 y 3).

Como ya se ha dicho, la administración por vía oral de ácido etacrínico aumento la excreción de sodio, cloro y potasio. La eliminación de potasio si bien aumenta con respecto al valor previo al tartamamiento, lo hace en mucha menor proporción que el sodio. La relación Na/K en orina mejoró notablemente desde que un valor de 0,12 antes del diurético pasó a 3.4 después del mismo.

Los datos del cuadro 3 corresponden a pacientes con diversos grados de edema, pero en su mayoría se trataba de pacientes con edemas leves.

En general en esos pacientes se ha observado una marcada tendencia a la disminución de la concentración plasmática de Na y K. Sin embargo, en dos pacientes la concentración de K bajó a niveles de hipopotasemia, se trataba de dos casos con edemas marcados que habían estado tratados con ácido etacrínico por períodos relativamente prolongados reduciendo francamente sus edemas.

Acción sobre hemoglobinemia, hematócrito, recuento de glóbulos blancos, uremia y glucemia (cuadros 2 y 3).

No se observaron variaciones que definitivamente se pudieran atribuir al ácido etacrínico. En algunos pacientes aumentó la uremia durante el tratamiento pero también en ellos mismos se vio que la misma volvía a bajar a pesar de continuar con el tratamiento. La disminución del hematócrito observada en un paciente se debió a un progreso de la insuficiencia renal no atribuible al diurético.

Quince días después de interrumpida la administración del diurético un paciente presentó una leucocitosis de 43000, fue estudiado por un hematólogo quien determinó que se trataba de una reacción leucemoide atribuible a infección crónica en los dedos de los pies, 2 meses después la leucocitosis se había normalizado.

Acido etacrínico y embarazos Una paciente con nefropatía amiloidea, insuficiencia renal (depuración de creatinina endógena 58 cm³) y embarazo, fue tratada con ácido etacrínico durante todo el embarazo, y hacía ocho meses que tomaba el mismo diurético. Toleró bien la

medicación; con la dosis de 50 mg aumentaba el edema, con 100 mg los edemas se reducían sin llegar a desaparecer. Con dosis de 100 mg la paciente desarrolló hidramnios en dos oportunidades, situaciones que fueron superadas aumentando la dosis a 200 mg. Al cabo de 9 meses la paciente tuvo un parto normal dando a luz un niño sano.

Acción antihipertensora (cuadros 4 y 5).

En la serie de nueve pacientes estudiados no se ha observado que el ácido etacrínico tenga acción antihipertensora. Tampoco se vio que aumente la acción de la alfa-metildopa.

Efectos colaterales

El ácido etacrínico es por lo general bien tolerado. Los efectos colaterales di-

CUADRO 6

Efectos Colaterales

| | |
|--|------|
| Pacientes controlados | 25 |
| Pacientes con efectos colaterales | 13 |
| Pacientes que interrumpieron el tratamiento por efectos colat. | 1* |
| Náuseas | 6 |
| cefaleas | 4 |
| debilidad | 4 |
| vómitos | 3 |
| dolor torácico | 2 |
| diarrea | 2*** |
| mareos | 2 |
| fatigabilidad | 1 |
| sialorrea | 1 |
| meteorismo | 1 |
| urticaria | 1 |
| dolor abdominal | 1 |
| constipación | 1 |
| polaquiuria | 1 |
| confusión mental | 1** |
| boca seca | 1 |
| delirio | 1** |
| anorexia | 1 |
| insomnio | 1** |
| ardor de esófago y estómago | 1 |

* Paciente con dolor torácico. Posteriormente reinició el tratamiento sin inconvenientes.

** Paciente en muy grave estado.

*** Uno de los pacientes es muy propenso a diarrea.

rectamente atribuibles a la droga son escasos y leves.

De los efectos presentados en el Cuadro 6, algunos quizás deban ser atribuidos con más propiedad a la evolución de la enfermedad que a la droga; sin embargo se los hace figurar en el cuadro ante la imposibilidad de determinar fehacientemente la causa de los mismos.

Tres pacientes, 2 con insuficiencia renal avanzada y uno con insuficiencia cardíaca izquierda, fallecieron mientras recibían ácido etacrínico.

En los tres casos el ácido etacrínico no jugó ningún papel en tal desenlace.

Los enfermos que tomaron el diurético durante tres meses y los tres que lo recibieron durante más de un año, no presentaron inconvenientes.

Un solo paciente interrumpió temporalmente el tratamiento por un efecto colateral. Ese paciente presentó dolor torácico en dos oportunidades poco después de haber iniciado el tratamiento con el diurético; dado que atribuyó el dolor a la droga, por su cuenta dejó de tomarla. Sin embargo posteriormente reinició el tratamiento sin inconvenientes obteniendo una buena respuesta diurética sin efectos colaterales.

Con respecto a efectos colaterales relacionados con la diuresis provocada, no hemos tenido problemas. Al respecto debemos hacer notar que la mayor parte de nuestros pacientes tenían edemas moderados. Sólo 5 casos tenían edemas graves y sólo fueron controlados por nosotros el día de la prueba.

DISCUSION

El ácido etacrínico es un diurético con una estructura química nueva, diferente a la de todos los otros conocidos hasta ahora, incluyendo el furosemid. En su fórmula no existen grupos sulfamídicos y por lo tanto tampoco existe el grupo tiazídico.

Es bien tolerado y suele ser eficaz en pacientes que no mejoran con otros diuréticos. Al respecto es de destacar la respuesta inmediata observada en los enfermos con hiperaldosteronismo secundario. La acción observada en esos pacientes con un diurético sin acción antialdosterónica, la rapidez de su acción, la mejoría obtenida en pacientes que no

respondían a los diuréticos tiazídicos y la respuesta similar al -mercurio salicililamidoortoacetato de sodio- teofilinas han hecho pensar que realmente el ácido etacrínico es un diurético que se diferencia de los hasta ahora conocidos en algo más que su fórmula química.

Clínicamente, en los casos con hiperaldosteronismo el ácido etacrínico parece actuar más rápidamente que las espirolactonas, no podemos asegurar si eso sucede en todos los casos, pero sí lo vimos en los nuestros; con las espirolactonas la respuesta no es tan rápida como la observada por nosotros.

Con respecto a las tiazidas hemos visto, por lo menos 3 pacientes, que no mejoraban con ellas y sí lo hicieron con el ácido etacrínico. La presunción nuestra se ve confirmada por las observaciones de otros autores.

Battle y col.³ de acuerdo a sus observaciones crean que el ácido etacrínico actúa inhibiendo la reabsorción de sodio tanto en el tubo contorneado proximal como en el distal; siendo así las cosas, el nuevo diurético se diferencia: de los mercuriales y tiazídicos porque actúan sólo sobre el túbulo contorneado proximal; de la acetazolamida porque ella inhibe la anhidrasa carbónica y de las antialdosteronas periféricas que actúan sobre el túbulo contorneado distal. Cannon y col. por su parte, refieren en 1963 que el mecanismo de acción de la nueva droga no ha sido completamente dilucidado a pesar de que "in vitro" los diuréticos derivados de los ácidos ariloxiacéticos mostraron tener un alto grado de reactividad hacia los compuestos que contienen grupos sulfhídricos.

Nuestros datos coinciden con los Cannon y col.² en el sentido de que el Cl es el ión que más se excreta por orina después de la administración del ácido etacrínico, siguiéndole el sodio y en mucha menor proporción el potasio. En base a ello se puede especular, dice Cannon, que el mayor efecto se ejercería inhibiendo la reabsorción de Cl, sin embargo ciertas observaciones sugerirían que la mayor acción se ejercería sobre el transporte de sodio. Cualquiera sea la acción primaria, sobre el cloro o el sodio, según Cannon y col.², los estudios de depuración renal y de balance metabólico sugieren de que el nuevo agente tiene

un mecanismo de acción diferente a los otros compuestos conocidos.

A diferencia de la clorotiazida este derivado del ácido fenoxiacético no reduciría la filtración glomerular, además produce una mayor excreción de cloruro de sodio y un diferente tipo de excreción de ácidos.

A diferencia de los mercuriales el nuevo agente produce una reducción de la excreción de agua libre y un aumento de la eliminación del potasio.

Además la composición de la orina producida por el ácido etacrínico difiere groseramente de la producida por los inhibidores de la anhidrasa carbónica y los antagonistas de la aldosterona.

En un trabajo más reciente, Goldberg y col.⁴, aportan datos que tienden a demostrar que el nuevo agente salurético tiene una importante acción sobre la rama ascendente del asa de Henle donde el cloruro de sodio es reabsorbido en exceso con respecto al agua.

Además de todo lo dicho hay otros datos que parecen hacer del ácido etacrínico un diurético diferente. La mayor parte de los autores aceptan que los diuréticos tiazídicos y la clortalidona tiene acción antihipertensora leve pero definida.

Con respecto a la acción antihipertensora del ácido etacrínico las opiniones están divididas. Dollery y col.⁵, dicen que a la dosis de 100 mg/día tiene una acción casi idéntica a la de 50 mg de hidrocortiazida.

Por su parte Cannon y col. no le hallaron una acción antihipertensora muy definida y afirman que la misma impresión es menos que la descrita con los diuréticos tiazídicos. Nuestra experiencia coincide con la de Cannon y col.²; en un estudio previo similar al realizado con metildopa y etacrínico hemos observado una mayor respuesta asociando alfa-metildopa con hidrocortiazida.

Para resumir nuestra opinión con respecto al nuevo diurético hemos de decir que se trata de una droga con una estructura completamente nueva, que es adaptable al tratamiento de todo tipo de paciente, tanto agudos como crónicos, que por lo general es bien tolerado, aun cuando se administra por períodos relativamente largos, que puede ser eficaz en casos en que han fracasado otros diu-

réticos aún en pacientes con hiperaldosteronismo secundario. Finalmente diremos que en los pacientes con edemas francos es preciso ser cauto con las dosis iniciales de ácido etacrínico ya que por su acción salidiurética puede ocasionar balance francamente negativos de agua, sodio, cloro y potasio que ocasionalmente pueden poner en peligro la vida de los pacientes.⁸ Relacionado con la afirmación precedente diremos que en los pacientes refractarios al tratamiento con otros diuréticos no necesariamente se precisarán dosis altas de etacrínico, por eso y para evitar diuresis masivas inconvenientes, habrá que actuar prudentemente en el manejo de las dosis que en la gran mayoría de los casos no debería ser inicialmente superior a la dosis diaria de 100 a 150 mg para luego reajustar de acuerdo a la respuesta de los enfermos.

RESUMEN

Se trataron con ácido etacrínico, un nuevo diurético derivado de los ácidos ariloxiacéticos, 32 pacientes de los cuales 13 eran hipertensos y 19 padecían procesos edematosos diversos. Cinco de éstos tenían un síndrome de hiperaldosteronismo secundario.

La dosis en general varió entre 50 y 200 mg/día.

Según nuestra opinión el ácido etacrínico es un diurético potente, de acción rápida, adaptable para tratamientos agudos y crónicos, que por lo general es bien tolerado y que puede ser eficaz en casos en los que han fracasado otros diuréticos aún en pacientes con hiperaldosteronismo secundario. Con respecto a una posible acción antihipertensora, nuestra experiencia nos permite ser optimistas.

BIBLIOGRAFIA

1. Schultz, E. M. - Grave, E. J. - Bicking, J. B. - +. A. - and Sprague, J. M. *Journ. Medic. Chem.* 5:560, 1962.
2. Cannon, P. J., Ames, R. P. and Laragh, J. H. *J.A.M.A.* 13:854, 1963.
3. Monti, E. C. - Battle, F. F. - De Riz, J. C. - Bertolasi, C. - Pisani, N. - Maggio A. *Rev. Arg. Card.* 31:160, 1964.
4. Goldberg, M. - Mc Curdy, D. K. - Foltz, E. L. and Bluemle, L. N. - *Journ. Clin. Investig.* 43:201, 1964.
5. Dollery, C. T. - Parry, E. H. O. and Young, D. S. *Lancet*, 1:947, 1964.
6. Ledingham, J. G. G. *Lancet*, 1:952, 1964.
7. Villa, J. J. - *Prensa Universitaria*, 72:1173, 1964.
8. Comunicación personal.