

Acción antikalurética del clorhidrato de amiloride (MK 870)

PARTE II: *Administración continuada con control diario de electrolitos urinarios y efecto sobre electrolitos plasmáticos*

Por los Doctores: JOSE MENDELZON, ROBERTO VEDOYA, PEDRO RODRIGUEZ y SAUL EPZSTEYN

En la primera parte de nuestro estudio con MK 870¹, administrando la droga en forma intermitente con tres o cuatro días de intervalo, en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, observamos los siguientes hechos:

- a) un efecto diurético de escasa magnitud.
- b) un aumento moderado e inconstante de la cloruresis.
- c) un marcado aumento de la natriuresis.
- d) una franca disminución de la kaluresis.
- e) cuando se administró simultáneamente una dosis de 20 mg de MK 870 y una dosis de 100 mg de ácido etacrínico, y se compararon los resultados con el efecto obtenido con la misma dosis de ácido etacrínico administrada previamente en forma aislada, se obtuvieron los mismos resultados antes mencionados: poco aumento de la diuresis y cloruresis, acentuado aumento de la natriuresis y franca disminución de la kaluresis. Es de hacer notar que el MK 870 no sólo suprimió el efecto kalurético del ácido etacrínico sino incluso determinó que la eliminación de potasio fuera inferior a los valores de control previo (acción antikalurética).

Comprobados estos hechos, administramos entonces la droga en forma continuada para observar, fundamentalmente, si el efecto antikalurético se mantenía y, de ser así, en qué forma ello influía sobre la kalemia.

Además, como el MK 870 mantuvo todos sus efectos aun administrándolo asociado al ácido etacrínico, creímos de utilidad realizar esta segunda parte de nuestro estudio utilizando la misma droga durante el tratamiento con distintos diuréticos y en pacientes con y sin insuficiencia cardíaca congestiva en el momento del estudio.

El MK 870 (clorhidrato de amiloride) es el clorhidrato de N-amidino-3.5-diamino-6-cloropirazinamida dihidrato, droga aún en etapa de experimentación clínica. *

MATERIAL Y METODO

El estudio se realizó en 10 pacientes masculinos, todos internados, cuyas edades oscilaban entre 47 y 68 años, con un promedio de 62 años. De ellos, tres eran portadores de cardiopatía valvular reumática, uno de insuficiencia aórtica lútica y los seis restantes de cardiopatía arteriosclerosa. Con excepción del Caso 5 que sólo padecía un angor de esfuerzo sin descompensación miocárdica, los nueve restantes habían sido internados con insuficiencia cardíaca congestiva, aunque ésta persistía en sólo tres de ellos en el momento de comenzar la experiencia.

Se administró a todos ellos MK 870 a la dosis de 20 mg diarios (en dos tomas de 10 mg c/u.) por un lapso de 12 días continuados. En todo el curso del estu-

(Trabajo del Centro de Estudios Cardiovasculares "Dr. Eduardo Braun Menéndez", Hospital G. Rawson, Buenos Aires).

CUADRO I
DIURETICOS

Caso	Previo a MK 870	Durante MK 870	Insuficiencia cardíaca congestiva
1	—	MK 870	si
2	—	MK 870	si
3	A.E.	MK 870	no
4	A-E	MK 870 + A.E.	si
5	DHC	MK 870 + DHC	no
6	DHC	MK 870 + DHC	no
7	A.E.	MK 870 + A.E.	no
8	A.E.	MK 870 + A.E.	no
9	A.E.	MK 870 + A.E.	no
10	A.E.	MK 870 + A.E.	no

Esquema de administración de MK 870, Acido Etacrínico e Hidroclorotiazida en los diferentes pacientes. Solamente los Casos 1, 2 y 4 se encontraban aún en insuficiencia cardíaca congestiva al comenzar el MK 870.

dio se mantuvo en los pacientes el tratamiento anteriormente instituido, tanto en lo que se refiere al reposo, como a la dieta alimenticia y a los medicamentos no diuréticos. En lo que a éstos se refiere (Cuadro I) los Casos 1 y 2 recibieron MK 870 como única medicación diurética, no habiendo sido medicados con diuréticos previamente; el Caso 3 recibió MK 870 también en forma aislada, pero en reemplazo de ácido etacrínico con el cual venía siendo tratado; el Caso 4, que tampoco tomaba diuréticos previamente, recibió directamente MK 870 asociado al ácido etacrínico; en los Casos 5 y 6 el MK 870 se agregó a la hidroclorotiazida (100 mg/d) que venían tomando; y finalmente, en los cuatro pacientes restantes se asoció el MK 870 al ácido etacrínico (100 mg/d) que recibían previamente.

El reemplazo de los diuréticos por el MK 870, o el agregado de éste a los mismos, se hizo siempre sin solución de continuidad. Un paciente (Caso 7) recibió durante todo el curso del estudio gluconato de potasio por vía oral (60 mEq/d).

Desde tres días antes de comenzar el MK 870 y durante los doce días de su administración, se controló diariamente la diuresis, el pH urinario y la excreción de Na, K y Cl por orina, todo en valores referidos a las 24 hs. Además se con-

trolaron los niveles plasmáticos de Na, K y Cl durante los tres días previos al MK 870, y cada cuatro días luego de iniciado éste.

El promedio de las determinaciones efectuadas antes del MK 870 se tomó como valor de control previo para compararlos con aquellos obtenidos durante la administración de la droga.

Los métodos y técnicas utilizados para las determinaciones, así como las fórmulas usadas para el cálculo estadístico, han sido comunicados previamente¹.

RESULTADOS

Acción sobre el potasio:

Considerando los resultados promedios de los 10 casos (Gráfico 1), vemos que el efecto antikalurético aparece ya el primer día de administrado el MK 870. Este efecto se mantiene con igual intensidad el segundo día, pero decrece gradualmente en los días siguientes, para desaparecer (en promedio) desde el séptimo día en adelante.

Considerando los casos individualmente (Cuadro 2) el efecto antikalurético es marcado y constante en todos los casos los dos primeros días ($P < 0.01$), siendo menos marcado el tercer y cuarto días, aunque todavía constante ($P < 0.01$). Durante el quinto y sexto días, no sólo es menos intenso sino también inconstante, por lo que pierde valor estadístico ($P > 0.05$). Desde el séptimo día en adelante ya no se ve efecto antikalurético en el promedio de los casos, aunque éste persiste unos días más en algunos pacientes, llegando incluso en

* Droga cedida por Merck, Sharp y Dohme Laboratorios Argentina S. A.

Acido etacrínico: EDECRIM - Merck, Sharp y Dohme Lab. Arg. S. A.

Hidroclorotiazida: DICLOTRIDE - Merck, Sharp y Dohme Lab. Arg. S. A.

MK 870 — Efecto sobre KALURESIS (mEq/24 hs.)

D I A S

Caso	Previo	1º	Dif.	2º	Dif.	3º	Dif.	4º	Dif.	5º	Dif.	6º	Dif.	7º	Dif.	8º	Dif.	9º	Dif.	10º	Dif.	11º	Dif.	12º	Dif.
1	71	32	-39	29	-42	47	-24	70	-1	93	+22	87	+16	82	+11	90	+19	102	+31	92	+21	84	+13	88	+17
2	77	30	-47	44	-33	58	-19	79	+2	69	-8	141	+64	214	+137	113	+36	90	+13	43	-34	91	+14	113	+36
3	37	6	-31	30	-34	17	-20	8	-29	23	-14	39	+2	7	-30	8	-29	4	-33	9	-28	36	-1	72	+35
4	113	32	-81	30	-83	48	-65	31	-82	35	-78	51	-62	122	+9	157	+44	192	+79	154	+41	82	-31	107	-6
5	71	16	-55	12	-59	18	-53	13	-58	27	-44	30	-41	22	-49	15	-56	19	-52	36	-35	33	-38	24	-47
6	121	16	-105	16	-105	82	-39	101	-20	86	-35	43	-78	68	-53	76	-45	85	-36	108	-13	108	-13	116	-5
7	77	25	-52	32	-45	43	-34	41	-36	39	-38	63	-14	72	-5	77	-0	88	+11	99	+22	102	+25	106	+29
8	73	22	-51	31	-42	35	-38	39	-34	51	-22	50	-23	65	-8	71	-2	59	-14	75	+2	92	+19	58	-15
9	65	28	-37	15	-50	13	-52	18	-47	73	+8	40	-25	86	+21	73	+8	60	-5	37	-28	31	-34	46	-19
10	61	18	-43	27	-34	37	-24	54	-7	71	+10	26	-35	58	-3	51	-10	62	+1	82	+21	96	+35	70	+9
T.M.	77	22	-55	24	-53	40	-37	45	-32	57	-20	57	-20	80	+3	73	-4	75	-1	73	-4	75	-2	80	+3
P			< 0.01		< 0.01		< 0.01		< 0.01		> 0.05		> 0.1		> 0.8		> 0.7		> 0.8		> 0.7		> 0.8		> 0.7

Detalle de las modificaciones de la kaluresis producidas por el MK 870 en cada caso individual, y resultados promedios.

los Casos 5 y 6 a mantenerse hasta el día final del estudio (12º día). Hubo casos en los que, habiendo desaparecido el efecto antikalurético inicial, éste volvió a ponerse de manifiesto en los últimos días, como se ve claramente en el Caso 9.

La intensidad o la duración del efecto antikalurético del MK 870 no guardó ninguna correlación con la administración previa o asociación con otros diuréticos, ni tampoco con el grado de insuficiencia cardíaca de los pacientes, siendo la disminución de la kaluresis manifiesta en todos los casos.

La concentración plasmática del potasio, tomando en consideración el promedio de los 10 casos, mostró un sostenido aumento (Gráfico 2). Partiendo de un valor previo promedio de 4,1 mEq/L asciende al cuarto día a 4,8 mEq/L, llega el octavo día a 5 mEq/L, alcanzando el día duodécimo un valor promedio de 5,2 mEq/L, todos significativos en relación al valor control (P 0.05).

El análisis de los casos individualmente (Cuadro 3) corrobora este aumento de la kalemia, ya que de las 29 determinaciones efectuadas sólo en 4 hubo un descenso de la misma, en diferentes días y diferentes pacientes. En cuanto a los ascensos, oscilaron entre 0,1 y 2,3 mEq/L, alcanzando en una sola ocasión (Caso 1) a sobrepasar los 6 mEq/L de concentración plasmática, sin ninguna repercusión clínica. Este aumento de la kalemia no fue, sin embargo, progresivamente creciente como lo darían a entender los resultados promedios del Gráfico 2, ya que solamente en los Casos 4 y 9 se cumplió este aumento progresivo (Cuadro 3), mientras que en los Casos 2, 3, 8 y 10 el máximo aumento de la kalemia se presentó ya en el cuarto u octavo días. El estudio comparativo entre los efectos obtenido el cuarto y el duodécimo día no mostró significación estadística (P > 0.2), confirmando así que el aumento de la kalemia no fue progresivo.

Al igual que con la kaluresis, no se observó ninguna correlación entre el efecto del MK 870 sobre la kalemia y el estado clínico de los pacientes o la administración previa o asociada de otros diuréticos. Sólo se observó una tendencia a la correlación con el nivel previo de la kalemia, ya que con valores previos bajos (Casos 3, 4 y 5) se obtuvieron au-

CUADRO 3

MK 870 — Efectos sobre KALEMIAS (mEq/Litro)

Caso	Previo	DIAS					
		4º	Dif.	8º	Dif.	12º	Dif.
1	4,4	5,8	+ 1,4	5,6	+ 1,2	6,7	+ 2,3
2	5,4	5,8	+ 0,4	5,8	+ 0,4	4,3	- 1,1
3	3,4	4,8	+ 1,4	4,4	+ 1	4,5	+ 1,1
4	3,5	4,6	+ 1,1	5,4	+ 1,9	5,6	+ 2,1
5	3,5	4,8	+ 1,3	4,6	+ 1,1	5,4	+ 1,9
6	4,9	4,2	- 0,7	4	- 0,9	5	+ 0,1
7	3,9	4,3	+ 0,4	4,6	+ 0,7	—	—
8	3,7	3,4	- 0,3	5,4	+ 1,7	4,6	+ 0,9
9	4,1	4,6	+ 0,5	4,9	+ 0,8	5,8	+ 1,7
10	4,6	5,3	+ 0,7	5,5	+ 0,9	4,8	+ 0,2
T. M.	4,1	4,8	+ 0,7	5	+ 0,9	5,2	+ 1,1
P		< 0,05		< 0,01		< 0,05	
				P > 0,2			

Influencia del MK 870 sobre la kalemia. Resultados individuales. Los ascensos promedios obtenidos el 4º, 8º y 12º días son significativos con respecto al valor control previo, no así la diferencia observada entre el 4º y 12º días. Ver texto.

mentos marcados, mientras que con valores previos más altos (Casos 2 y 6) sólo subieron moderadamente. Esto no se cumplió estrictamente.

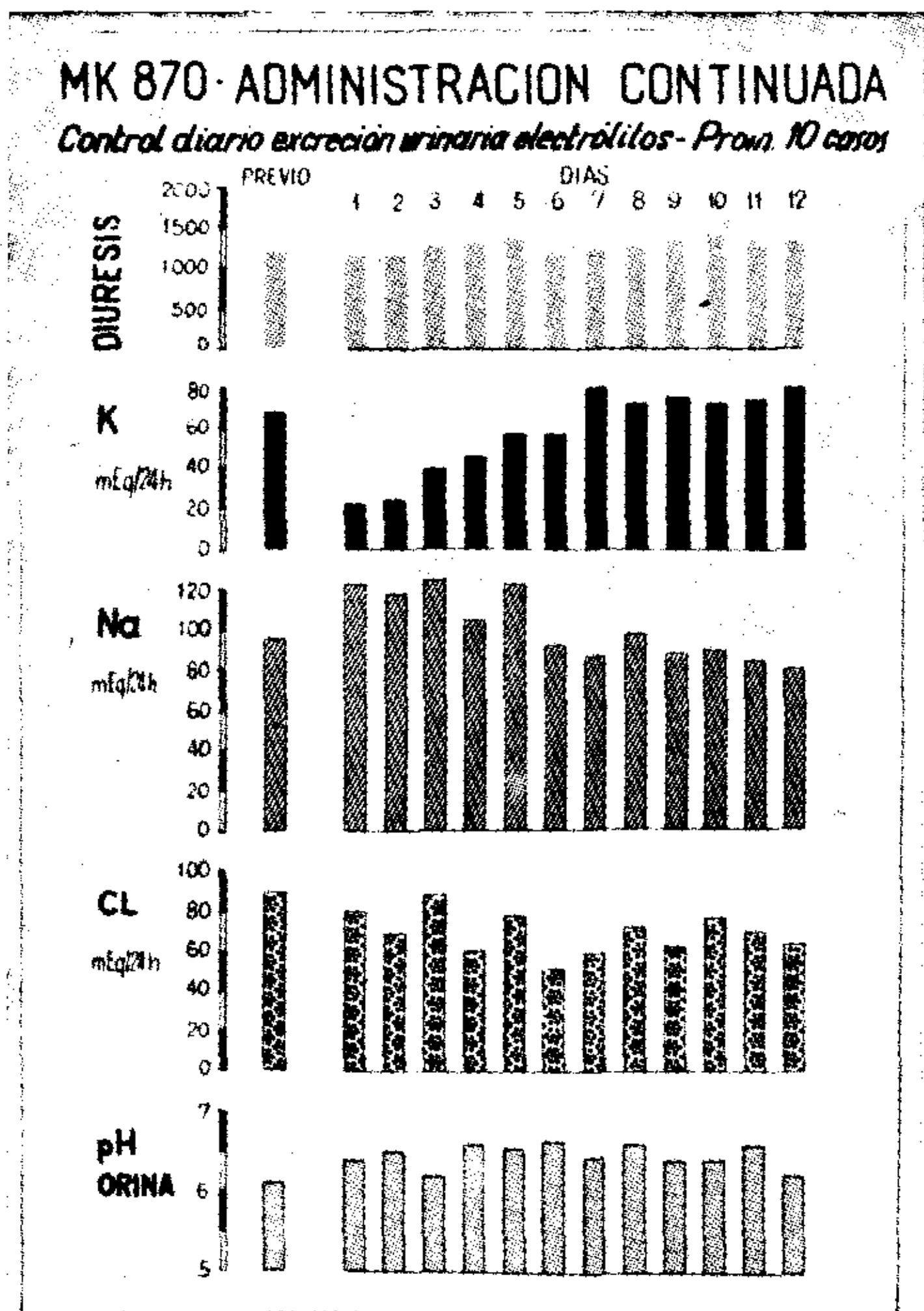
Acción sobre el sodio:

En el promedio de los 10 casos (Gráfico 1) se observa que la natriuresis au-

menta durante los cinco primeros días de administración de la droga, pero a partir del sexto día desciende a niveles similares o inferiores a los del control previo. En el Cuadro 4 se ve que ninguno de los aumentos tuvo significación estadística. Ello se debe a que estos promedios no traducen fielmente el efecto natriurético propio del MK 870, ya que debido a que el estudio fue planeado para estudiar fundamentalmente el efecto antikalurético de la droga, ella fue administrada en muy variadas circunstancias, que incidieron también en forma muy variada sobre la natriuresis. Así tenemos que:

- a) en los Casos 1 y 2, que recibieron MK 870 como única medicación diurética, se obtuvo un buen efecto natriurético.
- b) en los Casos 4 al 10 el MK 870 se agregó a la medicación diurética previa. De ellos, seis mostraron aumento de la natriuresis, siendo este aumento marcado en los Casos 4 y 5. El Caso 4 se encontraba en franca insuficiencia cardíaca congestiva con signos de hiperaldosteronismo secundario, mientras que el Caso 5 era el paciente con angor de esfuerzo que nunca había presentado insuficiencia cardíaca y que, a pesar del franco efecto natriurético no presentó efecto diurético; este paciente venía siendo medicado con hidroclorotiazida con

GRAFICO 1



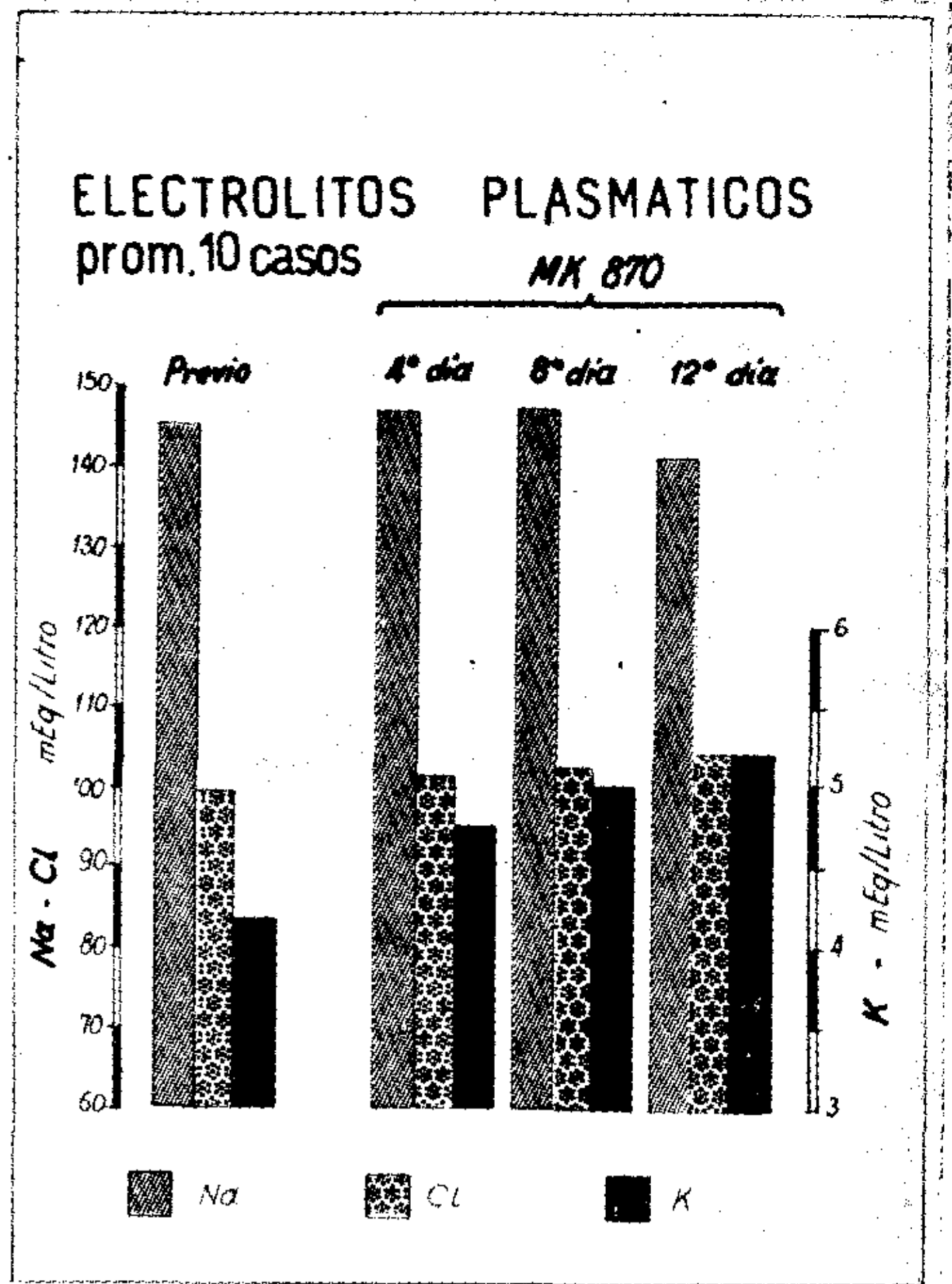
Resultados promedios del estudio urinario en los 10 casos, durante los 12 días de MK 870.

CUADRO 4 MK 870 — Efecto sobre SODIO, CLORO, DIURESIS, RELACION Na/K y pH URINARIO Promedio 10 casos

	D I A S												
	Previo	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º	10º	11º	12º
Natriuresis (mEp/24 hs.)	95	121	117	123	103	121	91	86	98	88	89	84	80
Natremia (mEq/Litro)	145	>.1	>.1	>.1	>.7	>.2	>.8	>.6	>.8	>.7	>.8	>.6	>.5
Cloruresis (mEq/24 hs.)	89	79	69	87	59	77	51	60	72	63	77	70	64
Cloremia (mEq/Litro)	99	>.2	<.05	>.8	>.05	.7	.1	.2	.5	.3	.6	.4	.2
Diuresis (c.c./24 hs.)	1215	1150	1167	1266	1255	1309	1155	1194	1260	1290	1399	1269	1314
Relac. Na/K	1,4	5,5	6,3	4	3,1	2,5	1,9	1,7	2,4	2,3	1,9	1,3	1,2
pH Urinar.	6,1	<.001	<.01	<.01	<.05	<.05	<.05	>.5	>.2	>.3	>.4	>.7	>.5
		6,4	6,5	6,2	6,6	6,5	6,7	6,4	6,6	6,4	6,4	6,6	6,2
		<.01	<.02	>.2	>.2	>.1	>.1	>.4	>.05	>.3	>.4	>.1	>.5

Resultados promedios generales de los 10 casos durante los 12 días de administración de MK 870 y significación estadística de los mismos.

Gráfico 2



Variaciones en la concentración de los electrolitos plasmáticos durante la medicación con MK 870, en comparación con el nivel previo. Promedio de los 10 casos.

el objeto de descender su kalemia y objetivar en forma experimental una onda U en el electrocardiograma. Acotamos que con el agregado del MK 870 la kalemia volvió a aumentar, desapareciendo la onda U.

c) en un solo paciente (Caso 3) el MK 870 reemplazó al ácido etacrínico como medicación diurética, observándose una franca disminución de la natriuresis.

Todas estas variadas circunstancias en las cuales fue administrado el MK 870 explican por qué el aumento promedio de la natriuresis de los días iniciales no fue estadísticamente significativo.

El efecto sobre la natremia no fue definido, ya que en el promedio de los 10 casos (Gráfico 2) hubo un pequeño aumento de la misma en el cuarto y octavo días, mientras que en el duodécimo día descendió. No hubo significación estadística en estos resultados.

Al igual que con la kalemia, tampoco las pequeñas oscilaciones encontradas en la matremia mostraron ninguna correlación con el estado clínico de los pacientes y la administración previa o asociación con otros diuréticos.

Acción sobre la Relación Na/K:

En el Cuadro 4 se objetiva que esta relación tuvo un marcado aumento que persiste hasta el décimo día, aunque con significación estadística sólo hasta el día sexto. Es de hacer notar que en cuatro de los diez pacientes (Casos 1, 2, 5 y 7) el aumento de la Relación Na/K se mantuvo los doce días de MK 870.

Acción sobre el cloro:

Vemos en el Gráfico 1 que, en promedio, el MK 870 produjo una disminución de las cloruresis, en mayor o menor grado, durante los doce días que duró su administración. El Cuadro 4 muestra, sin embargo, que sólo el descenso del segundo día tuvo significación estadística. Esto se explica porque la disminución de la cloruresis fue inconstante, variable en su intensidad y que, cuando apareció, lo hizo en distintos días de la experiencia. La cloremia (Gráfico 2) mostró un pequeño aumento promedio en las tres determinaciones hechas, aunque ninguna de ellas significativa. (Cuadro 4).

Acción sobre la diuresis:

No se observó ninguna modificación consistente de la diuresis en el promedio de los 10 casos (Gráfico 1), aunque hubo una moderada tendencia al aumento de la misma que en ningún momento alcanzó significación.

Estudiando los casos individualmente, se observó un moderado efecto diurético en los tres casos que presentaban insuficiencia cardíaca congestiva en el momento del estudio, ya fuera que el MK 870 se administrara como único diurético (Casos 1 y 2) o se lo asociara al ácido etacrínico que el paciente recibía previamente (Caso 4, con hiperaldosteronismo secundario). No se observó ningún efecto diurético en aquellos pacientes que ya habían sido compensados previamente con otros diuréticos.

Acción sobre el pH urinario:

Hubo un sostenido aumento del pH urinario en el promedio de los casos durante los doce días que duró el estudio (Gráfico 1), aunque este aumento fue significativo estadísticamente sólo el primero y segundo días de MK 870 (Cuadro 5); a partir del tercer día, si bien

hubo una definida tendencia al aumento del mismo, ocurrió en distintos períodos de la experiencia, e incluso los Casos 8 y 9 no lo mostraron, lo cual explica su falta de significación.

DISCUSION

La administración del clorhidrato de amiloride (MK 870) en forma continuada durante doce días confirma en términos generales nuestros estudios previos cuando administramos la droga en forma intermitente¹, no obstante que en esta oportunidad se la administró a pacientes en muy diferentes estadios de insuficiencia cardíaca, y en distintas circunstancias de tratamiento diurético, como ya ha sido mencionado.

Así, el efecto diurético atribuible a la droga fue modesto en la mayoría de los casos, efecto similar al obtenido por Moukheibir y col.² y Singh y col.³. Sin embargo un paciente que se encontraba en franca insuficiencia cardíaca congestiva en el momento del estudio y que no había sido tratado previamente con diuréticos, aumentó francamente su diuresis por el solo efecto del MK 870 (Caso 2). El paciente N° 4 que se encontraba en insuficiencia cardíaca irreductible con manifestaciones de hiperaldosteronismo secundario produjo un fuerte efecto diurético con corrección del hiperaldosteronismo cuando se le agregó MK 870 al ácido estacrínico que venía recibiendo.

No es posible atribuir al MK 870 una definida acción sobre la cloruresis, pues si bien en esta serie de pacientes encontramos una ligera disminución de la misma, en nuestra serie anterior¹ observábamos una tendencia a su aumento, hecho que ha sido referido también por Sperber y col.⁴ y Moukheibir y col.². Parece posible entonces que la influencia del MK 870 sobre la cloruresis no sea directa sino secundaria a los otros efectos de la droga.

En cambio el MK 870 demostró poseer una franca acción natriurética, confirmando tanto lo ya observado por nosotros¹ como por otros autores que estudiaron la droga^{2, 3, 4 y 5}. Este balance negativo del Na fue constante ya sea administrando el MK 870 solo o asociado al ácido etacrínico o la dihidroclorotiazida; en este último caso, con las asociaciones,

el efecto natriurético fue a veces superior al de cada droga por separado (potenciación), hecho también mencionado por Singh y col.³. Es de hacer notar que no hubo ninguna relación entre diuresis hídrica y natriuresis, e incluso pudo observarse un marcado efecto natriurético sin ningún efecto diurético (Caso 5), hecho también ya mencionado³. Este efecto natriurético, sin embargo, no alcanzó a modificar la natremia durante los doce días del estudio; hecho previsible teniendo en cuenta que son necesarios marcados y prolongados balances negativos del sodio para provocar una alteración en los mecanismos reguladores humorales que mantienen la natremia dentro de los límites normales.

Es indiscutible la capacidad del MK 870 para impedir la excreción de potasio por riñón, ya sea cuando se lo administra a sujetos normales⁶ o a pacientes con diversas afecciones que provocan retención hídrica^{1, 3, 4 y 5}, hecho corroborado en esta experiencia. Más aún, esta marcada disminución en la eliminación de K por orina ocurre incluso en los casos en que el MK 870 se administra asociado a diuréticos francamente expoliadores de potasio, no solo reduciendo dicho efecto kalurético, sino disminuyéndolo a niveles inferiores a los previos (efecto antikalurético)^{1, 3}, viéndose esto tanto en pacientes en plena insuficiencia cardíaca congestiva como en aquellos ya compensados con tratamiento previo.

Este efecto antikalurético provocó en nuestros casos un aumento de la kalemia que fue constante y definido, sin llegar no obstante en ningún momento a niveles patológicos. Similares observaciones hicieron Reynolds y col.⁵ y Moukheibir y col.²; incluso Singh y col.³ encuentran un suave aumento de la kalemia en sus pacientes a pesar de haber administrado la droga sólo 48 hs. En cambio Sperber y col.⁴ comentan que la droga puede llevar la kalemia a niveles anormales. Nosotros no creemos que el MK 870 pueda provocar ascensos patológicos de la kalemia pues los aumentos encontrados en este estudio no fueron progresivos sino con tendencia a estacionarse. En apoyo de esta presunción llamamos la atención sobre el hecho de que el franco efecto antikalurético obtenido en forma tan constante durante los primeros cuatro días de administración de MK 870,

tiende luego a disminuir y a ser inconstante en los días subsiguientes, dando la impresión de que el aumento de la kalemia pone en marcha mecanismos de regulación que frenan la acción antikalurética de la droga, impidiendo así que la kalemia alcance niveles peligrosos. Confirmando esta impresión, algunos de nuestros enfermos han recibido ya la droga durante varios meses, sin observar en ninguno de ellos aumento patológico de la kalemia.

Los estudios realizados hasta ahora muestran que el efecto del MK 870 es muy similar al de los inhibidores de la aldosterona y de los derivados pteridínicos, provocando un moderado aumento de la diuresis hídrica, amplia natriuresis y marcado efecto antikalurético. Sin embargo trabajos experimentales demuestran que su acción no se ejerce a través de la aldosterona, ya que mantiene su acción aún administrándola a ratas suprarrenalectomizadas⁷. Aunque es aún prematuro discutir su mecanismo de acción, el efecto natriurético y antikalurético del MK 870, así como la elevación que provoca en el pH urinario, hacen suponer que la droga actúa en el túbulo renal distal. Las experiencias de otros autores también se orientan en el mismo sentido^{2, 3}.

CONCLUSION

El MK 870 es una droga útil asociada a otros diuréticos, ya que refuerza considerablemente su efecto natriurético, al mismo tiempo que suprime su efecto kalurético.

Además esta droga, al regular la kalemia a través de su acción antikalurética, promete ser útil en el tratamiento de ciertas arritmias, en las cuales el potasio juega un papel importante.

RESUMEN

Diez pacientes internados (con o sin insuficiencia cardíaca congestiva en el momento del estudio) fueron medicados con 20 mg/d de clorhidrato de amiloride (MK 870), un nuevo agente antikalurético, durante un lapso de 12 días continuados. En 7 de ellos la droga se agregó al ácido etacrínico o a la hidroclorotiazida, y en los 3 restantes se lo usó como único diurético.

Los resultados obtenidos, que no guardaron ninguna relación con el estado clínico de los pacientes, ni con la asociación o no de otros diuréticos, fueron los siguientes.

a) modesta diuresis hídrica.

b) ligero y variable efecto sobre la cloruresis, sin modificación de la cloremia.

c) marcada natriuresis, sin repercusión sobre la natremia. El efecto natriurético no guardó relación con la diuresis hídrica.

d) acentuado efecto antikalurético, evidente aun cuando se lo asocia a otros diuréticos marcadamente kaluréticos.

e) definido aumento de la kalemia, que no es progresivo.

Se sugiere que el aumento de la kalemia regula, en cierta forma, el efecto antikalurético, pues éste tiende a disminuir después del 4º día, cuando la kalemia comienza a elevarse, permitiéndole estabilizarse en límites normales y no llegar a niveles patológicos.

SUMMARY

10 hospitalized patients (with or without congestive heart failure at the time of the study) were medicated with 20 mg/d of MK 870, a new antikaluretic agent for a period of 12 continuous days.

In 7 of these patients, the drug was added to Ethacrynic Acid or Hydrochlorothiazide, and in the remaining 3 it was used as the only diuretic.

The results obtained, which bore no relation to the clinical state of the patients, nor to the association or not of other diuretics, were the following:

a) Slight hydric diuresis.

b) Slight and varying effect on Chloruresis, without modification of Chloremia.

c) Marked natriuresis, without repercussion on the natremia. The natriuretic effect had no relation to hydric diuresis.

d) Marked antikaliuretic effect, evidenced even when associated with other distinctly kaluretic diuretics.

e) Definite increase of the potassium blood levels, which is not progressive.

It is suggested that the increased potassium blood level regulates, to a certain extent, the antikaliuretic effect, as this tends to diminish after the 4th day, when the potassium blood level begins to rise, allowing a stabilization at normal limits and not reaching pathological levels.

BIBLIOGRAFIA

1. Mendelzon, J.; Vedoya, R.; Rodríguez, P. y Epszteyn, S.: "Acción antikalurética del amipramidina (MK 870). Parte I" *REV. ARG. CARD.* 33:124, 1966.
2. Moukheibir, N. W. y Kirkendall, W. M.: "Effect of Amipramizide (MK 870) on Electrolyte and Water Balance in Patients with Cirrhosis of the Liver". *Clin. Res.* 13: 425, 1965.
3. Singh, B. N.; Richmond, D. E.; Wilson, J. D.; Simmonds, H. A. y North, J. D. K.: "Evaluation of MK 870: a New Potassium-Sparing Diuretic". *Brit. Med. J.* 1:143, 1967.
4. Sperber, R. J. y Fisch, S.: "Studies with MK 870 — A New Non Steroid Potassium-Sparing Diuretic". *Clin. Res.* 14:262, 1966.
5. Reynolds, T. B. y Pelle, H. C.: "Effects of a New Diuretic Amipramidina (MK 870) in Patients with Cirrhosis and Ascites". *Clin. Res.* 14:184, 1966.
6. Wilson, J. D.; Richmond, D. E.; Simmonds, H. A. y North, J. D. K.: "MK 870: A New Potassium-Sparing Diuretic". *N.Z. Med. J.* 65:505, 1966.
7. MK 870 — "Pre Clinical Evaluation" Merck, Sharp y Dohme & Co. W. P. Pennsylvania.

XLII CONGRESO DE LA ASOCIACION MEDICA PANAMERICANA (P.A.M.A.)

Se desarrollará en Buenos Aires desde el 26 al 30 de noviembre de 1967 en la Facultad de Medicina bajo la presidencia del Dr.

Osvaldo Fustinoni. Incluye una sección destinada a Cardiología, cuya organización está a cargo del Dr. Blas Moia. Las comunicaciones científicas —que no podrán durar más de 8 minutos— deberán ser entregadas en la Secretaría del Congreso, Santa Fe 1171 de esta Capital (originales y resúmenes).