

Acción Antikalurética del Amipramidine (MK 870) - Parte I

Efecto sobre diuresis y electrólitos urinarios de varias dosis discontinuas.

Asociación con Acido Etacrínico.

Por los doctores

JOSE MENDELZON, ROBERTO VEDOYA, PEDRO RODRIGUEZ y SAUL EPSZTEYN

A pesar de las dificultades que ofrece el estudio de las variaciones del K intracelular, es indudable la importancia de este catión en el normal funcionamiento del corazón¹. Es sabido que la hipopotasemia es capaz de producir arritmias diversas² y parece también probable que las arritmias provocadas por la digital sean debidas a la salida del K de las fibras miocárdicas³, y es así que desde el año 1930 se han usado sales de K en el tratamiento de diversas arritmias⁴ habiéndose comprobado que este catión actuaría específicamente en las arritmias desencadenadas por intoxicación digitalica⁵. Sodi Pallares ha sugerido la utilidad de la "Solución Polarizante" (Potasio-Insulina-Glucosa)⁶ en el tratamiento del Infarto de Miocardio y Mitra⁷ concluye que la solución polarizante disminuye significativamente la mortalidad en el Infarto de Miocardio, por prevención de las arritmias.

La actualmente frecuente administración de diuréticos, todos kaluréticos en mayor o menor grado, puede disminuir la concentración plasmática del K, aumentando así la posibilidad de provocar arritmias o favoreciendo la aparición de aquellas producidas por la digital. Esto ha sido observado tanto con los diuréticos mercuriales⁸ como con las tiazidas⁹.

El reconocimiento de estos hechos ha generalizado la costumbre de suministrar una dosis supletoria oral de potasio cuando se administran diuréticos por lapsos prolongados, hecho frecuente en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y la hipertensión arterial. Debe reconocerse, sin embargo, que cuando

se administra cloruro de potasio en comprimidos con cubierta entérica, la absorción suele no ser satisfactoria, y puede llegar incluso a provocar, en ocasiones, ulceraciones intestinales¹⁰; el gluconato de potasio por vía oral, también puede provocar intolerancias digestivas, sobre todo a las dosis necesarias para lograr un efecto útil.

Parece pues indudable que una droga antikalurética capaz de impedir el descenso de la potasemia, puede tener un lugar importante en la terapéutica cardiovascular, especialmente asociada a los diuréticos capaces de provocar hipokalemias. En este sentido nos pareció de interés ensayar clínicamente el N-amidino 3-5 diamino 6-cloropirazina-carboxiamida (MK 870).*

* Droga cedida gentilmente por Merck Sharp & Dohme (Argentina) S.A.I.C.

MATERIAL Y METODO

El estudio se realizó en 10 pacientes internados, todos del sexo masculino, seleccionados entre aquellos con un grado sólo moderado de insuficiencia cardíaca congestiva. Las características clínicas de todos ellos se muestran en el Cuadro 1. Manteniendo el mismo régimen dietético, así como el reposo y la medicación digitalica, se suspendió toda medicación diurética (en el caso que la estuvieran recibiendo) desde por lo menos 4 días antes. Se administraron cuatro dosis, con 3 ó 4 días de intervalo entre cada una de ellas, siendo la primera de 10 mg y las tres restantes de

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

20 mg cada una. Todas las dosis diarias se dividieron en dos tomas, con 8 horas de intervalo. En un sólo caso no se administró la dosis inicial de 10 mg.

Se estudió la diuresis y la eliminación urinaria de Na, K y Cl tanto el día de cada dosis de MK 870 como el anterior y posterior a la misma. Terminada esta etapa los pacientes recibieron 100 mg de ácido etacrínico en forma aislada y, luego de tres o cuatro días de intervalo, la misma dosis de ácido etacrínico en combinación con 20 mg de MK 870,

haciendo el mismo estudio urinario antes y después de cada dosis.

Las determinaciones de electrólitos se expresan en mEq excretados en 24 horas, habiéndose recogido la orina en frascos asépticos y tomando muestras del total de las 24 horas para hacer las determinaciones.

El Na y el K se determinaron con fotómetro de llama y el Cl con el método titrimétrico de Schibner.

Los resultados se analizaron estadísticamente con las siguientes fórmulas:

$$S = \frac{\sum (d-\bar{d})^2}{n-1} \quad E.S.d = \frac{S}{n} \quad t = \frac{\bar{d}}{E.S.d}$$

CUADRO 1

Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio

Edad	Sexo	Diagnósticos	Años Evoluc.	Insuf. Card. (+ a 5 +)	Rx (+ a 5 +)	E.C.G.
57	M	Insufic. Aort. Luética Bronco enfisema	< 1	4 +	V. I. +++ V. D. ++	S.V.I. S.V.D.
42	M	Estenosis Mitral Embolia Pulmonar	5	3 +	V. I. +++ A. I. +++	F.A. S.V.D.
62	M	Est. e Insuf. Ao Reumática Infarto de Biocardio	6	3 +	V. I. +++	S.V.I. Inf.Septal
66	M	Trombosis coronaria	3	3 +	V. I. ++	F.A. S.V.I.
57	M	Broncoenfisema	< 1	2 +	V. D. ++	B.R.D. S.V.I.
58	M	Esclerosis Coronaria Hipertensión Arterial	< 1	2 +	V. I. ++	Insuf.Cor. Bl.I.R.D.
61	M	Estenosis Mitral Esclerosis Coronaria	10	2 +	V. D. ++ V. I. +	Bl.A.V.2ºG Insuf.Cor.
40	M	Escl. Obliterante M. Inf. Insuf. Aórtica Reumática	10	2 +	A. I. +++ V. I. ++	S.V.I.
65	M	Broncoenfisema Hipertensión Arterial	< 1	3 +	V. D. +++ V. I. ++	S.V.I. S.V.D.
66	M	Trombosis Coronaria Estenosis e Insuf. Ao. Broncoenfisema Escl. Obliterante M. Inf.	5	4 +	V. D. ++++ V. I. +++ A. I. +++	F.A. S.V.I.

CUADRO 2
MK 870 - Efecto sobre Diuresis (cm³/24 hs.)

Caso	10 mg.			20 mg.			20 mg.			20 mg.		
	Antes	MK 870	Desp.	Antes	MK 870	Desp.	Antes	MK 870	Desp.	Antes	MK 870	Desp.
1	570	470	880	880	1.050	800	500	1.040	500	639	1.340	940
2	590	695	780	780	980	1.000	1.100	1.020	1.000	700	1.390	1.100
3	520	280	400	720	1.350	1.670	1.160	1.020	780	1.340	1.240	1.380
4	590	800	250	250	700	300	1.480	1.200	680	760	620	500
5	—	—	—	2.200	2.250	2.100	1.470	1.340	1.370	950	1.240	1.470
6	600	1.300	1.200	1.200	1.200	1.900	1.900	1.700	1.100	1.200	1.350	1.190
7	1.180	1.800	1.500	1.500	1.800	1.100	1.100	1.100	1.600	1.600	1.410	770
8	640	460	980	980	850	970	750	800	770	730	750	1.150
9	700	500	580	450	840	640	520	730	810	760	750	760
10	1.010	950	650	420	1.130	1.240	1.240	1.250	1.010	790	980	620
T.M.	711	806	802	938	1.215	1.172	1.122	1.120	962	946	1.107	988
P.	> 0.5			< 0.02			> 0.8			> 0.5		

Efecto diurético obtenido en cada caso y resultados promedios.

Se observa que el MK 870 posee un pobre efecto diurético, que sólo fue significativo ($P < 0.05$) con la segunda dosis.

CUADRO 3
MK 870 - Efecto sobre Kaluresis (mEq/24 hs.)

Caso	10 mg.			20 mg.			20 mg.			20 mg.		
	Antes	MK 870	Desp.	Antes	MK 870	Desp.	Antes	MK 870	Desp.	Antes	MK 870	Desp.
1	65	14	74	74	44	60	60	56	75	75	72	82
2	51	63	61	108	82	106	108	106	24	24	50	119
3	37	5	34	34	44	40	130	56	52	89	45	75
4	71	57	28	28	24	20	80	43	73	59	46	48
5	—	—	—	106	61	151	79	44	151	71	30	63
6	23	16	25	25	12	43	46	34	35	61	24	42
7	78	22	49	49	25	58	58	24	101	101	49	69
8	88	61	113	113	97	102	88	91	125	149	31	90
9	46	12	43	59	40	61	55	32	72	80	52	86
10	42	16	34	35	42	74	48	38	52	88	45	52
T.M.	56	30	51	63	47	72	75	52	76	80	44	73
P.	< 0.01			< 0.01			< 0.02			< 0.02		

Acción sobre la kaluresis, en cada caso individual, y resultados promedios de los 10 casos. El MK 870 produjo un franco efecto antikalurético con cada una de las dosis, todos $P < 0.05$.

CUADRO 4
MK 870 - Efecto sobre Natriuresis (mEq/24 hs.)

Caso	10 mg.			20 mg.			20 mg.			20 mg.		
	Antes	MK 870	Desp.	Antes	MK 870	Desp.	Antes	MK 870	Desp.	Antes	MK 870	Desp.
1	65	76	139	139	107	120	120	162	80	80	32	87
2	5	41	39	30	41	32	30	62	75	75	158	13
3	9	25	71	71	109	140	81	108	108	81	89	58
4	46	84	46	46	50	50	26	72	29	14	48	85
5	—	—	—	119	263	213	132	177	197	111	223	244
6	83	201	112	112	174	165	165	265	121	130	255	125
7	116	110	121	121	200	166	166	189	192	192	133	60
8	73	88	131	131	175	204	97	149	162	115	112	117
9	23	51	52	21	108	58	26	76	56	18	86	38
10	63	105	55	24	97	97	64	114	98	60	123	58
T.M.	54	87	85	81	132	124	91	137	112	88	126	88
P	< 0.05			< 0.02			< 0.001			> 0.05		

Se observó un marcado efecto natriurético con todas las dosis de MK 870. Sin embargo, el aumento en la excreción urinaria de Na con la última dosis no alcanzó a tener significación estadística.

CUADRO 5

MK 870 - Efecto sobre Cloruresis (mEq/24 hs.)

Caso	10 mg.			20 mg.			20 mg.			20 mg.		
	Antes	MK 870	Desp.	Antes	MK 870	Desp.	Antes	MK 870	Desp.	Antes	MK 870	Desp.
1	54	54	148	148	126	144	144	161	52	52	27	75
2	9	10	10	30	24	28	30	61	120	120	110	54
3	8	6	47	47	88	100	119	90	90	83	88	73
4	45	54	34	34	34	30	37	38	49	31	34	80
5	—	—	—	86	213	210	102	162	189	133	242	279
6	62	175	85	85	98	114	114	210	99	118	144	97
7	127	108	106	108	131	108	108	77	165	165	76	46
8	60	83	147	147	153	184	112	96	100	102	115	138
9	27	10	14	9	77	54	43	64	67	34	46	49
10	71	86	45	38	104	87	77	104	84	38	95	62
T.M.	51	65	71	73	105	106	89	106	101	88	98	95
P	> 0.4			< 0.05			> 0.2			> 0.3		

Si bien el promedio de los casos se obtuvo un moderado efecto clorurético (P < 0.05 sólo con la 2ª dosis), el análisis individual de los casos muestra que el efecto del MK 870 sobre la excreción urinaria de Cl fue variable, sin orientación definida.

CUADRO 6

Efecto del MK 870 (20 mg) asociado al Acido Etacrínico (100 mg)

	Diuresis (cm ³ /24 hs.)					Kaluresis (mEq/24 hs.)				
	Ac.			Ac. Et. +		Ac.			Ac. Et. +	
	Antes	Etacr.	Desp.	Antes	MK 870	Antes	Etacr.	Desp.	Antes	MK 870
1	500	1.750	640	470	1.650	75	116	73	48	40
2	1.000	2.600	1.170	1.240	3.050	99	218	109	122	55
3	1.200	1.660	800	850	1.560	83	85	50	51	23
4	420	1.010	350	440	1.210	68	60	49	32	25
5	1.460	1.800	1.500	1.500	3.500	88	137	146	146	59
6	870	1.430	940	1.180	1.740	53	77	68	91	42
7	1.100	1.630	920	850	2.230	52	64	43	97	80
8	1.150	2.100	750	670	1.650	90	88	76	99	49
9	890	1.880	720	850	1.680	111	131	66	66	76
10	600	1.950	650	720	1.820	61	84	35	40	54
T.M.	919	1.721	844	877	2.009	78	106	71	79	50
P	< 0.001			< 0.001		< 0.05			< 0.05	
P	> 0.1					< 0.02				

	Natriuresis (mEq/24 hs.)					Cloruresis (mEq/24 hs.)				
	Ac.			Ac. Et. +		Ac.			Ac. Et. +	
	Antes	Etacr.	Desp.	Antes	MK 870	Antes	Etacr.	Desp.	Antes	MK 870
1	54	136	71	62	208	7	166	41	42	186
2	39	94	14	28	412	5	205	22	25	328
3	58	70	14	13	117	72	116	16	17	117
4	63	138	33	51	116	81	150	35	44	115
5	251	167	243	243	525	283	212	238	238	507
6	107	122	95	117	209	100	114	94	100	157
7	33	152	44	62	241	49	155	41	47	145
8	117	151	52	56	178	138	231	81	101	188
9	32	153	36	51	201	63	196	13	19	170
10	65	127	3	14	188	61	232	29	18	148
T.M.	82	131	60	70	240	90	178	61	65	206
P	< 0.05			< 0.001		< 0.01			< 0.001	
P	< 0.05					> 0.4				

El estudio comparativo de la asociación de Acido Etacrínico con MK 870, con relación al efecto del Acido Etacrínico en forma aislada, muestra los mismos efectos que se obtuvieron con el MK 870 sólo: marcado efecto antikalurético y natriurético, pobre efecto diurético y variable efecto sobre la cloruresis.

Nótese que la asociación de MK 870 con ácido Etacrínico no sólo ha impedido el habitual efecto kalurético de éste, sino que incluso ha disminuido la excreción urinaria de K a niveles inferiores a los del día anterior.

CUADRO 7

MK 870 - Efecto sobre Relación Na/K

	MK 870		Antes	MK 870		Antes	MK 870		Antes	A. Etacr.		MK 870 + A. Etacr.	
	Antes	10 mg		20 mg	Antes		20 mg	Antes		20 mg	100 mg	Antes	A. Etacr.
1	1	5,4	1,9	2,4	2	2,9	1,1	0,4	0,7	1,2	1,3	5,2	
2	0,1	0,7	0,3	0,5	0,3	0,6	3,1	3,2	0,4	0,4	0,2	7,5	
3	0,2	5	2,1	2,3	0,6	1,9	0,9	2	0,7	0,8	0,3	5,1	
4	0,6	1,5	1,6	2,1	0,3	1,7	0,2	1	0,9	2,3	1,6	4,6	
5	—	—	1,1	4,3	1,7	4	1,6	7,4	2,9	1,2	1,7	8,9	
6	3,6	12,6	4,5	14,5	3,6	7,8	2,1	10,6	2	1,6	1,3	5	
7	1,5	5	2,5	8	2,9	7,9	1,9	2,7	0,6	2,5	0,6	3	
8	0,8	1,4	1,2	1,8	1,1	1,6	0,8	3,6	1,3	1,7	0,5	3,6	
9	0,5	4,2	0,4	2,7	0,5	2,4	0,2	1,7	0,3	1,2	0,8	2,6	
10	1,5	6,6	0,7	2,3	1,3	3	0,7	2,7	1	1,5	0,3	3,5	
T.M.	1,1	4,7	1,6	4,1	1,4	3,4	1,3	3,5	1,1	1,4	0,9	4,9	
P	< 0,01	< 0,05	< 0,01		< 0,05		> 0,3		< 0,001				

Marcado aumento de la relación Na/K, como lógica consecuencia del efecto antikalurético y natriurético del MK 870.

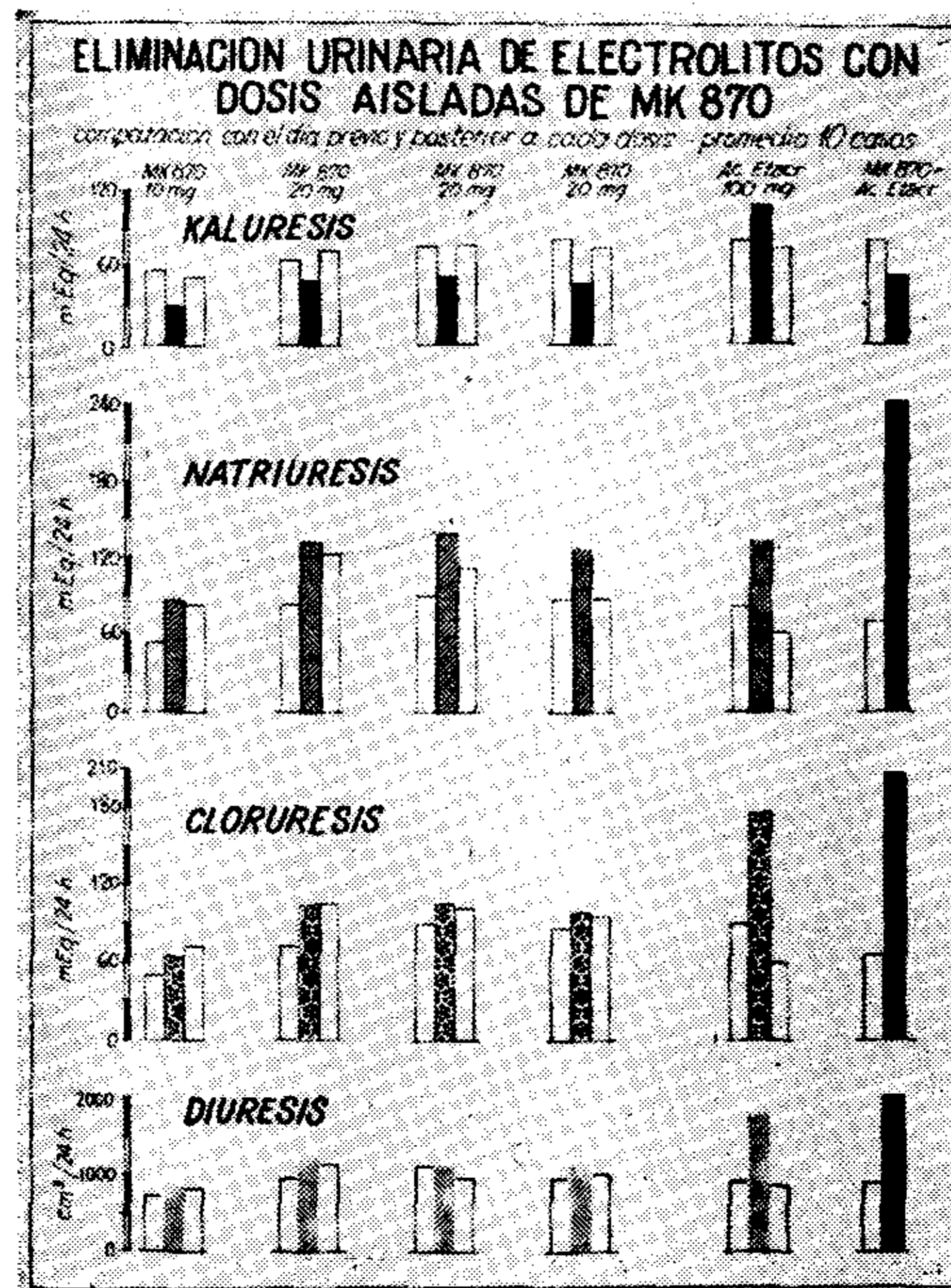


GRAFICO 1

RESULTADOS

Se analizarán en primer lugar los resultados obtenidos con cada una de las cuatro dosis de MK 870, y luego aquellos observados cuando se administró la droga conjuntamente con ácido etacrínico. Todos los resultados promedios obtenidos están representados en el Gráfico I.

1) *Efecto del MK 870 sobre la Diuresis*

Con la primera dosis de 10 mg no se observó efecto diurético, ya que el pequeño aumento observado en el promedio de los 10 casos (Cuadro 2) no fue estadísticamente significativo ($P > 0.5$).

Con la segunda dosis (20 mg) se observó un ligero efecto diurético ($P < 0.02$) que no se repitió con la tercera dosis (20 mg) ni con la cuarta (20 mg), ya que el pequeño efecto diurético observado con esta última no alcanza a ser estadísticamente significativo ($P > 0.5$).

2) *Efecto del MK 870 sobre la Kaluresis*

Se observó un franco efecto antikalurético con cada una de las cuatro dosis de la droga. Considerando el T.M. de los 10 casos (Gráfico I) la kaluresis fue siempre menor el día de administración de la droga, en comparación con el día anterior y posterior a la misma, incluso con la dosis inicial de sólo 10 mg. La disminución en la excreción de potasio, en relación a la del día anterior, fue de 26, 16, 23 y 35 mEq/24 hs para cada dosis respectivamente, siendo estos descensos estadísticamente significativos (Cuadro 3).

De las 39 determinaciones realizadas el día que se administró el MK 870, en sólo 4 no hubo descenso de la kaluresis, apareciendo en su lugar aumentos de 3, 7, 10 y 26 mEq/24 hs.

Confirmando este efecto antikalurético del MK 870 es de observar que al día siguiente de la administración de la droga, la kaluresis vuelve a aumentar, alcanzando prácticamente los niveles iniciales. Este aumento es, en promedio, de 21, 25, 24 y 29 mEq/24 hs para cada dosis respectivamente, siendo de notar que el aumento se observó en 37 de las 39 determinaciones efectuadas.

3) *Efecto del MK 870 sobre la Natriuresis*

También fue neto el efecto natriurético con cada una de las cuatro dosis empleadas; considerando el promedio de los 10 casos (Gráfico I) el aumento

en la excreción de Na con respecto al día anterior a la droga, fue de 34, 51, 47 y 38 mEq/24 hs respectivamente, todos estadísticamente significativos (Cuadro 4). En el total de las determinaciones efectuadas, en sólo cinco oportunidades hubo descenso de la natriuresis con respecto al día previo a la droga, entre 6 y 59 mEq/24 hs. Este efecto natriurético del MK 870 fue prolongado, persistiendo aun al día siguiente de la administración de la droga, como se ve en el Gráfico I. Sin embargo, este efecto persistente fue decreciendo en las dosis sucesivas, para desaparecer en la cuarta dosis, siendo, en promedio, de 31, 43 y 21 mEq/24 hs para las tres primeras dosis (todos $P < 0.05$).

4) *Efecto del MK 870 sobre la Cloruresis*

La acción sobre la excreción de Cl por orina fue menos evidente que sobre el K y el Na, ya que si bien, en promedio, (Gráfico I) cada una de las dosis mostró un aumento de la cloruresis con respecto al día anterior a la droga (14, 32, 17 y 10 mEq/24 hs), este aumento fue estadísticamente significativo sólo con la segunda dosis (Cuadro 5). En el Gráfico I se objetiva que también para la cloruresis hubo un efecto persistente al día siguiente de administrar MK 870, aunque sólo fue significativo para la segunda dosis.

Efecto del MK 870 en combinación con Acido Etacrínico

La administración de 100 mg de ácido etacrínico en forma aislada mostró los conocidos efectos de esta droga (Gráfico I) aumentando la diuresis, natriuresis, cloruresis y kaluresis, todos $P < 0.05$. Cuando se administró la misma dosis de ácido etacrínico en combinación con 20 mg de MK 870 se obtuvieron los siguientes resultados:

- el efecto diurético fue ligeramente mayor con la asociación que con el ácido etacrínico sólo (Cuadro 6), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.
- también la cloruresis experimentó un pequeño aumento asociando el ácido etacrínico con el MK 870, en relación a lo observado con la primera droga sola, aumento que tampoco fue estadísticamente significativo.
- el efecto natriurético del ácido etacrínico aumentó francamente cuando se lo asoció al MK 870. En el promedio de los 10 casos,

con ácido etacrínico sólo la natriuresis aumentó de 82 a 131 mEq/24 horas ($P < 0.05$), mientras que cuando se lo administró combinado con MK 870 el aumento fue de 70 a 240 mEq/24 hs ($P < 0.001$). La combinación de ambas drogas aumentó por consiguiente la natriuresis en 109 mEq/24 hs (< 0.05).

- d) el efecto kalurético habitual del ácido etacrínico no sólo fue evitado cuando se lo asoció al MK 870, sino que inclusive disminuyó la kaluresis a niveles inferiores a los de control. Así vemos que, en promedio, el ácido etacrínico provoca un aumento de la kaluresis de 78 a 106 mEq/24 hs. ($P < 0.05$), mientras que cuando se lo asocia al MK 870 la kaluresis de 78 a 106 mEq/24 hs ($P < 0.05$), mientras que cuando se lo asocia al MK 870 la kaluresis no sólo no aumenta sino que disminuye de 79 a 50 mEq/24 hs ($P < 0.05$).

El estudio comparativo de la kaluresis provocada por el ácido etacrínico sólo (106 mEq/24 hs) con aquella obtenida con la combinación de drogas (50 mEq/24 hs) también fue estadísticamente significativo ($P < 0.02$).

Efecto sobre la relación Na/K

Dado el marcado efecto antikalurético y natriurético obtenidos con el MK 870, la relación Na/K aumentó considerablemente, siendo este aumento de 3.6, 2.5, 2 y 2.2 para cada una de las dosis respectivamente (Cuadro 7) todos ellos con $P < 0.05$. Con el ácido etacrínico aislado el aumento fue sólo de 1.1 a 1.4 y no significativo ($P < 0.3$), mientras que cuando se lo combinó con el MK 870 subió de 0.9 a 4.9 ($P < 0.001$). La asociación, por consiguiente, se tradujo en una relación Na/K aproximadamente cuatro veces mayor que la del ácido etacrínico aislado ($P < 0.01$).

Efectos colaterales

Todos los pacientes toleraron bien la administración de MK 870, observándose sólo en ocasiones la aparición de moderadas gastralgias que en ningún caso obligó a suspender la droga o a interrumpir el estudio, desapareciendo la molestia antes de la siguiente dosis.

DISCUSION

Los trabajos experimentales de Baer y col.¹¹, así como ensayos clínicos en

pacientes cirróticos, con ascitis^{12, 13, 14}, parecían demostrar que en el MK 870 posee una efectiva acción natriurética pero con mucho menor acción kalurética, especialmente cuando se la asocia a otros diuréticos marcadamente kaluréticos. La droga sin embargo, no había sido ensayada en paciente con insuficiencia cardíaca congestiva. Nuestro estudio en este tipo de pacientes demuestra que el MK 870 posee un definido efecto natriurético y antikalurético, siendo moderada e inconstante su acción diurética y clorurética. Estos efectos se observan tanto cuando se administra la droga en forma aislada como cuando se la asocia al ácido etacrínico.

Acción Natriurética

El efecto natriurético del MK 870 es indiscutible, como puede observarse en el Gráfico I y en el Cuadro 4, siendo el aumento en la excreción del Na, en relación al día previo, de un 54 %, tomando en consideración las cuatro dosis. Estos resultados concuerdan con los de otros autores^{11, 12, 13, 14}, incluso en el hecho de que persistió en las 24 hs siguientes a la toma de la droga (Moukhibir y Kirkendall) aunque decreciendo con las dosis sucesivas, para desaparecer en la última.

Fue marcada la acentuación del efecto natriurético cuando se lo asoció al ácido etacrínico, siendo incluso mucho mayor que el efecto de ambas drogas por separado (potenciación), hecho muy llamativo ya que no se acompañó de un aumento correlativo de la diuresis.

Acción Antikalurética

De acuerdo a nuestros resultados el MK 870 posee una acción antikalurética "per se" indiscutible. Tanto considerando el término medio de los 10 casos (Gráfico I) como cada caso individualmente (Cuadro 3) se observa una franca disminución de la kaluresis, con respecto al día anterior cada vez que se administra la droga, disminución que es alrededor del 37 % tomando en consideración las cuatro dosis. Sin embargo, este efecto antikalurético, y en contraposición a lo que ocurre con el efecto natriurético, desaparece al día siguiente de administrada la droga, retornando la kaluresis a los niveles previos.

Nos limitamos a llamar la atención sobre esta distinta duración del efecto del MK 870 sobre la excreción del Na y el K ya que resulta difícil su explicación a la luz de nuestros escasos cono-

cimientos actuales sobre su mecanismo de acción.

Este efecto antikalurético del MK 870 se mantiene incluso cuando se lo asocia al ácido etacrínico; el habitual aumento de la kaluresis provocado por este último no sólo es evitado cuando se lo asocia al MK 870, sino que, predominando el efecto antikalurético de éste, la excreción del K desciende en un 38 % con respecto al día previo. Este efecto sobre el potasio es marcadamente superior al encontrado por otros autores, quienes mencionan sólo un menor efecto sobre la kaluresis en relación a la natriuresis, sin encontrar un efecto antikalurético,^{11, 12, 13, 14} tanto cuando lo administran en forma aislada como en combinación con diversos diuréticos: hidroclorotiazida, acetazolamida y ácido etacrínico (Baer y col). Esta diferencia quizá se deba al hecho que son trabajos experimentales en animales y clínicos en pacientes cirróticos con ascitis, pero no con insuficiencia cardíaca.

Acción Clorurética

El MK 870 tiene un efecto clorurético de escasa magnitud e inconstante. En el promedio de los 10 casos (Gráfico I) se obtuvo un moderado efecto con cada una de las dosis empleadas, que incluso persistió en las 24 hs subsiguientes a la ingestión de la droga, en forma similar al efecto natriurético; pero, considerando los casos individualmente (Cuadro 5), se observa una gran variabilidad, de modo tal que sólo con la segunda dosis el aumento de la cloruresis fue estadísticamente significativo. Moukheibir y Kirkendall obtienen resultados similares.

El mismo resultado se obtiene cuando se lo asocia al ácido etacrínico, ya que el aumento de la cloruresis en relación al efecto de éste sólo no alcanza a tener significación estadística.

Acción Diurética

El efecto diurético obtenido fue similar al clorurético, pero aun menos marcado y más inconstante (Gráfico I), alcanzando a tener significación estadística sólo el pequeño efecto producido por la segunda dosis. Resultados similares fueron ya mencionados por otros autores^{12, 13}. La combinación con el ácido etacrínico no modificó estos resultados, ya que el pequeño aumento obtenido no fue significativo.

Como lo hemos señalado más arriba,

este pobre efecto diurético en relación al marcado efecto natriurético del MK 870 llama la atención, siendo difícil encontrar una explicación satisfactoria. Un hecho similar ha sido descrito utilizando derivados pteridínicos^{15, 16}.

Mecanismo de Acción

Aunque nuestros conocimientos actuales son todavía insuficientes para una comprensión adecuada del mecanismo de acción del MK 870, parece evidente que actúa, directa o indirectamente, sobre el túbulo distal renal, impidiendo la eliminación de potasio y aumentando la del Na, ya que se ha encontrado que en orina hay aumento de la eliminación del HCO₃¹³ con aumento del pH urinario¹², por lo cual hay poca o inconstante acción sobre la eliminación del Cl.

Actúa por consiguiente en forma similar a los antagonistas de la Aldosterona, aunque no por inhibición de ésta, ya que estudios experimentales han demostrado la persistencia del efecto del MK 870 en ratas adrenalectomizadas¹⁷.

CONCLUSION

El MK 870 puede ser, por consiguiente, una droga sumamente útil, tanto para ser usada en combinación con diuréticos expoliadores de potasio, como en cualquier situación en que sea necesario un balance positivo del potasio, ya que nuestras investigaciones posteriores, cuyos resultados comunicaremos en breve, demuestran que la acción antikalurética del MK 870 se traduce en un franco aumento de la concentración del potasio en el plasma.

RESUMEN

10 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fueron tratados con una dosis inicial de 10 mg de MK 870 y luego cada tercer día aproximadamente, con otras tres dosis de 20 mg cada una. Haciendo el estudio de la diuresis y los electrolitos urinarios antes y después de cada dosis, se comprobó:

- un franco efecto natriurético con las cuatro dosis, todos ellos estadísticamente significativos.
- un marcado efecto antikalurético, también con las cuatro dosis e igualmente significativo en cada una de ellas.
- un efecto clorurético moderado e inconstante, que alcanzó a ser significativo sólo con la segunda dosis.
- un efecto diurético también moderado e inconstante, que sólo fue estadísticamente significativo con la segunda dosis.

Luego se administró en forma asociada una

dosis de MK 870 (20 mg) y una de ácido etacrínico (100 mg) comparándose los resultados con el efecto obtenido con la misma dosis de ácido etacrínico administrada previamente en forma aislada. Se obtuvieron los mismos efectos mencionados más arriba: moderado e inconstante aumento de la diuresis y de la cloruresis, acentuado aumento de la natriuresis y un franco efecto antikalurético, ya que el MK 870 no sólo impidió el habitual efecto kalurético del ácido etacrínico, sino que disminuyó la kaluresis a niveles inferiores a los de control.

BIBLIOGRAFIA

1. Bellet, S. "Clinical Disorders of the Heart Beat", Ed. H. Kimpton. Londres 42: 791, 1963.
2. Bellet, S. "The Electrocardiogram in Electrolyte Imbalance". Arch. Int. Med. 96: 618, 1955.
3. Lown, B. Weller, J. M., Wyatt, N., Hoigne, R. y Merrill, J. P. "Effects of Alterations of Body Potassium on Digitalis Toxicity". J. Clin. Inves., 31: 648, 1952.
4. Sampson J. J., and Anderson, E. M.: "The Therapeutic use of Potassium in certain Arrhythmis", Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 28: 163, 1930.
5. Burchel, H. B. "Electrocardiographic changes related to Disturbances in Potassium Metabolism". Lancet, 73: 235, 1953.
6. Sodi-Pallares, D., Testelli, M. R., Fishleder, B. L., Bisteni, A., Medrano, G. A., Friedland C. L., y De-Micheli, A. "Effects of an Intravenous Infusion of a Potassium-Glucose Insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction". Am. J. of Cardiology, 9:166, 1962.
7. Mitra, B. "Potassium-Glucose and Insulin F. A. and Berger, E. Y. "Mercurial Diuresis in Edematous Individuales". Circulation 5: 88, 1952.
8. Lesser, G. T., Dunning, M. F., Epstein, in Treatment of Myocardial Infarction" Lancet, 2: 607, 1965.
9. Friedberg, Ch. K. "Diseases of the Heart" 3rd Edition, W. B. Saunders Company Philadelphia and London, 1966, 401.
10. Baker, D. R., Shorader, W. H., y Hitchcock, C. R., "Small Bawel Ulcerations apparently associated with Thiazide and Potassium therapy". J. A. M. A. 190: 586, 1964.
11. Baer J. E., Mucha, C. M., Spitzer, S. A., y Yee, H. W. "A K-sparing Natriuretic Pyrazinamide Derivative". Fed. Prac. 125: 197, 1966.
12. Moukheibir, N. W., y Kirkendall W. M. "Effect of Amipramizide (MK 870) on Electrolyte and water in patients with cirrhosis of the liver". Clin. Res. 13: 425, 1965.
13. Reynolds T. B. y Pelle H. C. "Effects of a New Diuretic Amipramidine (MK 870) in patients with cirrhosis and ascitis". Clin. Res. 14: 184, 1966.
14. Sperber P. J., y Fish S. "Studies with MK 870 - A new non-steroid potassium sparing Diuretic". Clin. Res. 14: 262, 1966.
15. Sperber R. J. y De Graff A. C. "Triatirene as a Diuretic". Amer. Heart J. 69: 134, 1965.
16. Crosley A. P., Ronquillo L. M., Strickland W. H. and Alexander F. Triamtirene a new naturetic agent preliminary observations in man. Ann. Int. Med. 56: 251, 1962.
17. MK 870 - Preclinical Evaluation - Merck, Sharp & Dohme & Co. W. P. Pennsylvania.