

Estudio comparativo de dos nuevos agentes natriuréticos: ácido etacrínico y fursemid

Drs. ENRIQUE C. MONTI, JORGE E. TRONGE, FERNANDO F. BATLLE
ALICIA MAGGIO Y DIEGO BOSCO

A partir de 1962 fueron apareciendo nuevos compuestos de potente acción salidiurética. Uno de ellos, el ácido etacrínico,^{1, 2, 3, 4, 5, 6} fue varias veces investigado por nosotros y los resultados se comunicaron oportunamente.^{7, 8, 9} Poco tiempo después el fursemid, derivado del ácido antranílico, demostraba poseer intensa actividad en el tratamiento del estado edematoso, según experiencias de diversos autores.^{10, 11, 12, 13, 14, 15} Un tercer agente, el triamptirene, derivado pteridínico no sulfamídico químicamente diferente a los anteriores, mostró ser netamente inferior a éstos y a las benzotiadizinas, por lo cual lo abandonamos casi por completo, excepto cuando se requiere la administración de un antika-liurético. Es decir, que al originar excreción preferencial de sodio y cloro sin proporcional eliminación de potasio,^{16, 17} a semejanza de la spironolactona, puede ser de utilidad en el edema acompañado de intensa depleción de potasio. Sin embargo, se ha demostrado que no es un antagonista de la aldosterona actuando independientemente de ésta a nivel tubular distal.¹⁷ Una grave limitación para el uso de triamptirene está representada por el hecho de que los dos preparados que actualmente existen en el comercio se hallan combinados con benzotiazida lo que impide su exacta valoración. En diferentes investigaciones, tanto el ácido etacrínico como el fursemid revelaron poseer potente acción diurética y natriurética, habitualmente superior a la obtenida con mercuriales, acetazolamida, tiazidas,^{18, 19} progesterona^{20, 21} y triamp-

tirene. Por otra parte actúan cuando éstos fracasan e incluso, en determinados tipos de pacientes, mostraron superioridad sobre las spironolactonas.²²

Creemos que ambos agentes constituyen un importante avance en la terapéutica del edema. Por esta razón y porque químicamente poseen estructuras totalmente distintas nos parece útil presentar los resultados obtenidos con el estudio comparativo de ambos preparados.

MATERIAL Y METODO

Se seleccionaron 10 pacientes comprendidos entre 27 y 65 años, de los cuales 5 eran varones y 5 mujeres. Todos padecían insuficiencia cardíaca global grave y en 4 de ellos existía edema resistente a mercuriales tiazídicos, acetazolamida y acidificantes. La etiología era de origen valvular reumático en 4, arteriosclerosis en 4 y enfermedad de Chagas en 2.

Los 10 pacientes fueron hospitalizados y sometidos a reposo en cama. Previamente al ensayo se practicó el estudio clínico-funcional, humoral, electrocardiográfico y radiológico básico. Todos recibieron cuerpos digitálicos y régimen dietético conteniendo 50 mEq. de sodio y 80 mEq. de potasio diarios durante el lapso de la experiencia.

Antes, durante y al finalizar el tratamiento se determinó la diuresis cada 24 horas, natriuresis, potasiuria, cloruresis y pH de orina. A intervalos regulares se estudiaron el nivel de sodio, potasio, cloro y bicarbonato séricos, azoemia, glucemia y uricemia. Diariamente se controló la frecuencia cardíaca, tensión arterial (en decúbito y de pie), y peso en

condiciones basales. La presión venosa, electrocardiograma y radiología cardíaca se mensuraron en forma periódica. Por otra parte se prestó especial interés a cualquier trastorno imputable a intolerancias.

Se administró ácido etacrínico en comprimidos de 50 mg. y furosemid en comprimidos de 40 mg. Las dosis diarias fueron de 200 y 160 mg. respectivamente, fraccionadas cada 6 hs. Ambos preparados se suministraron alternadamente con 1 día de intervalo libre cuando se intercambiaba el fármaco.

RESULTADOS

En el período de control previo todos los pacientes presentaban intensa oliguria por debajo de 1000 cc./24 hs., eliminación sódica mínima o ausente, potasiuria variable, eliminación mínima de cloro y pH ácido, como puede observarse en la tabla 1. Fue constante la presencia de edema subcutáneo y/o anasarca, ortopnea, aumento constante del peso corporal, hipertensión venosa sistémica y agrandamiento cardíaco global. En 4 casos existía fibrilación auricular crónica e incompetencia tricuspídea. Ninguno tenía alcalosis metabólica y la potasemia variaba entre 3.5 y 5.5 mEq/l; el sodio plasmático normal o disminuído. Ningún enfermo padecía diabetes, gota o insuficiencia renal importante, aunque 2 de ellos fueron previamente hipertensos.

La experiencia varió entre 15 y 20 días según el caso.

1. *Diuresis acuosa*: La eliminación renal promedio de agua osciló entre 1800 y 4540 ml/día para el ácido etacrínico y de 1550 a 3620 ml/día para el furosemid (tabla 2). La diuresis acuosa máxima en 24 hs. fue de 8300 ml., obtenida con etacrínico, el cual en este sentido se mostró moderadamente superior al furosemid en 5 pacientes. En 2 no se hallaron diferencias significativas y en otros 3 fue ligeramente superior el furosemid. Un enfermo movilizó casi 14 litros de agua en 48 hs. con ácido etacrínico.

2. *Eliminación renal de electrolitos*: Intensas natriuresis se obtuvieron con ambos preparados en casi todos los casos. Sin embargo el ácido etacrínico fue netamente superior en 6 pacientes (tabla 2). Con este compuesto la eliminación sódica llegó a 664 mEq. en 24 hs. (fig. 1), en cambio con furosemid no se sobrepasó

de 300 mEq. en 24 hs. (fig. 2). En 2 enfermos no se observaron diferencias con ambos fármacos y en uno de ellos el balance de sodio se mantuvo francamente positivo durante toda la experiencia.

La eliminación de cloro fue casi siempre proporcionalmente mayor que la de sodio, lo cual invariablemente se tradujo en hipocloremia y alcalosis metabólica.

Intensa depleción de potasio por vía renal se observó en todos los casos y con ambos agentes. La eliminación promedio en los 10 pacientes fue prácticamente igual (tabla 2). Sin embargo, desde el punto de vista individual la excreción máxima de potasio se obtuvo con ácido etacrínico (266 mEq/24 hs.) (fig. 3), pues con furosemid no se sobrepasó de 170 mEq/24 hs. (fig. 4).

La mayor depleción de ion K^+ ocurrió siempre en la insuficiencia cardíaca grave complicada con hiperaldosteronismo secundario. Esto es causa de severas hipotasemias no siempre valoradas en su verdadera magnitud.

La relación Na/K urinario, previamente invertida en el período de control, se normalizó en todos los casos. En síntesis, los dos compuestos provocan intensa eliminación renal de sodio, cloro y potasio.

En experiencias agudas observamos alcalinización más o menos rápida de la orina. Sin embargo, en tratamientos prolongados el pH urinario desciende por disminución de la eliminación renal de bicarbonato y aumento de la excreción de amonio y de hidrógeno total con aumento de la acidez titulable. Esto produce una orina ácida.

3. *Electrolitos séricos*: Invariablemente se produjo hiponatremia, hipocloremia, hipopotasemia y alcalosis metabólica con aumento del bicarbonato sérico, excepto en 1 caso. De estas alteraciones del medio interno creemos que la más grave la constituye la disminución de K, que en 2 casos llegó a 2.8 mEq/l, con aparición de astenia, debilidad muscular intensa y onda U en el ECG (fig. 5). Las variaciones del hematócrito venoso no son significativas, excepto cuando aparece hemoconcentración por excesivo balance negativo de agua y sodio.

4. *Peso corporal*: Se observó rápida disminución del peso corporal en todos los enfermos, con variaciones de 3 a 22 kg. (tabla 2).

5. *Insuficiencia cardíaca:* Nuestras observaciones indican una clara mejoría de todos los síntomas y signos atribuibles a insuficiencia cardíaca global crónica incluyendo la normalización de la hipertensión venosa sistémica en pacientes refractarios a otros tipos de diuréticos. Desaparecen los derrames serosos y el edema subcutáneo y disminuyen francamente la disnea y la congestión pasiva visceral con neta mejoría de la capacidad funcional.

Dos pacientes no incluidos en la presente serie con grave insuficiencia cardíaca crónica rebelde a los diuréticos clásicos, spironolactona, furosemid y triamptirene, sólo pudieron compensarse con dosis elevadas de ácido etacrínico.

6. *Presión arterial y ECG:* Ninguno de los preparados utilizados produjo variaciones significativas de la tensión arterial en individuos normotensos. Por otra parte, los descensos tensionales observados en pacientes hipertensos fueron siempre muy inferiores a los producidos con derivados tiazídicos. No aparecieron modificaciones electrocardiográficas, excepto la inscripción de onda U en 2 casos de hipopotasemia severa.

7. *Trastornos secundarios:* Los efectos colaterales más importantes fueron anorexia, hiperacidez, epigastralgia, astenia, debilidad muscular, hiperuricemia asintomática (2 casos) e hiperazotemia transitoria en sujetos con insuficiencia renal (1 caso). No se halló glucosuria ni hiperglucemia, las cuales sólo aparecen en pacientes con diabetes oculta o manifiesta.⁴²

8. *Efectos tóxicos:* No se observó toxicidad hepática, renal, medular osea o neurológica. Tampoco fenómenos alérgicos o por hipersensibilidad.^{44, 45}

DISCUSION

Ante todo deseamos destacar que una de las diferencias fundamentales entre el ácido etacrínico y el furosemid radica en sus estructuras químicas, pues mientras el primero no se halla relacionado con ninguno de los preparados conocidos (mercuriales, xantinas, acetazolamida, tiazidas, triamptirene, progesterona, spironolactona), el furosemid contiene un grupo sulfamídico (SH_2NO_2) a semejanza de la clortalidona, acetazolamida y benzotiazidas. Todavía se desconoce el mecanismo íntimo de acción de ambos agentes. Sin embargo, gracias a recientes

investigaciones se sabe que:

1. Ninguno de ellos inhibe la anhidrasa carbónica.

2. Ambos actuarían fundamentalmente a nivel del asa ascendente de Henle.²³

Además el ácido etacrínico lo haría a nivel tubular proximal y distal inhibiendo la reabsorción de Na en pacientes edematosos.²⁴

3. Aumentan significativamente la excreción total de soluto urinario y el clearance osmolal. Al mismo tiempo disminuyen el clearance de agua libre y la fracción de filtración.²⁵

4. Producen pequeños cambios en la tasa de filtración glomerular y en el flujo plasmático renal, según los clearances de insulina y paraaminohipurato respectivamente. Esto causa intenso incremento en la excreción de sodio y cloro, y en menor escala en la de potasio.²⁵

5. Por lo menos con ácido etacrínico se ha demostrado que aumenta tanto la secreción como la excreción de aldosterona.³

6. La suma de efectos del ácido etacrínico o furosemid y otro diurético en estudios de depuración, es superior al efecto de cada agente por separado.²⁶

7. Ambos producen disminución del clearance de ácido úrico e hiperuricemia.^{3, 27}

8. Cuando se inyectan en una arteria renal se observa una acción unilateral.

9. Parecería que el ácido etacrínico actuaría por interferencia en el sistema enzimático sulfhidrílico impidiendo así la reabsorción de Na^+ y Cl^- en el nefrón,²⁸ pues se demostró que reduce el número histoquímicamente coloreable de grupos sulfhidrilos en los túbulos proximal y distal del riñón de perro.²⁸

10. Son eficaces tanto en presencia de alcalosis como de acidosis.

11. Ambos aumentan notablemente la eliminación renal de agua, Na^+ , Cl^- , K^+ , NH_4 e H^+ total urinario, con producción de alcalosis hipoclorémica e hipopotasémica. Al mismo tiempo disminuyen la excreción de bicarbonato con aumento de la acidez titulable y disminución del pH urinario. De esta manera aumentan el pH y el pCO_2 arteriales con elevación de la concentración de HCO_3^- plasmático e hipoventilación alveolar compensadora.^{3, 25, 29, 30}

12. El efecto diurético se mantiene en presencia de hiponatremia, hipocloremia, hipopotasemia, acidosis respiratoria, al-

calosis metabólica y con diferentes grados de insuficiencia renal.^{30, 46}

13. Ambos poseen una curva dosis-respuesta semejante por vía oral, comenzando la acción a los 30 minutos, siendo máxima a las 2 horas y con una duración entre 6 y 8 hs. Por vía intravenosa están particularmente indicados en el edema pulmonar agudo,^{31, 32} pues su acción comienza en forma casi inmediata, es máxima a los 30 minutos y se prolonga hasta las 2 horas. Por otra parte ambos se absorben bien por vía digestiva excretándose por riñón, heces y flujo biliar. Se desconoce casi por completo la vía metabólica que siguen ambos preparados.

14. Se sabe que por lo menos el ácido etacrínico aumenta proporcionalmente más la excreción de cloro que de sodio.²⁵ Estudios de depuración parecen indicar que este agente bloquearía el transporte tubular proximal de Cl Na y que luego el ion Na⁺ sería reabsorbido en las porciones más distales del nefrón intercambiándose por K⁺ y/o H⁺. Así, la tasa de Na⁺ reabsorbido (sin cloro) aumentaría después de la administración del diurético. Estos hechos sugieren que éste actúa predominantemente bloqueando la reabsorción de ClNa y como en general no interfiere con los mecanismos de intercambio iónico, la orina final contiene menos Na⁺ que Cl⁻.

15. El ácido etacrínico y el furosemid producen alcalosis extracelular tanto en sujetos normales como en aquellos con edema. Tres mecanismos fueron invocados para explicar esta alcalosis metabólica: depleción de potasio, aumento de la excreción renal de iones hidrógeno y contracción del espacio extracelular²⁵. El primero de ellos parecería no jugar un papel importante pues la alcalosis puede producirse sin cambios significativos de la potasemia. En cambio el efecto sobre la excreción renal de ácidos se resume así: aumentan la excreción de NH₄ y la acidez titulable, disminuye el pH urinario y se reduce o no cambia la excreción de HCO₃⁻. De esta forma aumenta la excreción total de H⁺ urinario con elevación concomitante del HCO₃⁻ plasmático, del pCO₂, del pH arterial y producción final de alcalosis sistémica. En estas condiciones la administración de ClNa y de ClK elevan el pH urinario y la eliminación de HCO₃⁻, descendiendo al mismo tiempo el H⁺ total urinario. El tercer mecanismo fue só-

lo observado en pacientes con edema y que respondieron con copiosa diuresis al fármaco. Este puede ocasionar grandes depleciones de ClNa y agua sin eliminación paralela de HCO₃⁻. O sea que la disminución del contenido en ClNa del líquido extracelular resulta en una contracción de este mismo espacio.³³ La inversa sucede con la cantidad de HCO₃⁻ extracelular inicialmente presente elevándose así la concentración de HCO₃⁻ plasmático, aunque no la concentración de CO₂ disuelto en el líquido extracelular pues él se elimina por vía alveolar. De esta manera aumenta la tasa de bicarbonato con producción de alcalosis y en relación a la contracción del volumen del espacio extracelular. Por otra parte tanto la alcalosis como el nivel elevado de HCO₃⁻ persisten varios días después de suspendido el diurético, tanto en sujetos normales como en pacientes edematosos. Al parecer esto no guarda relación con la depleción de K⁺, pues la administración de este ion no corrige el cuadro. Siempre existe hipocloremia más o menos acentuada y ella podría ser la responsable directa del mantenimiento de la alcalosis, pues ésta se normaliza con suplemento de cloro en la dieta al corregirse rápidamente el CO₂ arterial y eliminarse el exceso de HCO₃⁻ plasmático.^{34, 35, 36} Ello indicaría que el suministro de cloro reduce la excreción renal de H⁺, evitando la aparición de alcalosis o corrigiéndola cuando ella preexiste.

16. La respuesta diurética a una dosis determinada de cualquiera de los 2 agentes varía mucho de paciente a paciente aunque su efectividad se mantiene más o menos constante en un mismo enfermo (fig. 6). Hemos observado que las hipopotasemias más graves se producen en sujetos que reciben dosis elevadas del fármaco en terapia continua y en aquellos con insuficiencia cardíaca acompañada de hiperaldosteronismo secundario o en la cirrosis hepática con ascitis. Esta kaliuresis puede ser secundaria a: inhibición de la reabsorción de K⁺ en el túbulo proximal³⁶ o al aumento de la secreción de K⁺ en las porciones más distales del nefrón. Este último mecanismo está directamente influenciado por la aldosterona y varios estudios^{37, 38} indican que el ácido etacrínico provoca hiperkaliuresis por aumento de la secreción distal de K⁺ en intercambio con

Na⁺ bajo la influencia de aquélla. Ello explicaría porqué la eliminación renal de K⁺ es mayor en pacientes que cursan con aumento de la actividad aldosterónica. Aquí podría ser beneficiosa la administración de un antikaliurético (spironolactona, triamptirene) con el objeto de bloquear^{22, 39} la acción del mineralocorticoide a nivel tubular.

17. El máximo efecto diurético se obtiene con dosis de 150 a 400 mg de ácido etacrínico y con 120 a 320 mg de fursemid. Como para un mismo preparado la respuesta natriurética varía mucho en diferentes pacientes, previamente debiera determinarse la sensibilidad de cada uno comenzando con una simple dosis de 50 mg para el etacrínico y 40 mg para el fursemid aumentando luego progresivamente hasta llegar a la dosis óptima. La determinación de electrólitos séricos debe realizarse antes y durante la terapia en forma periódica con un intervalo no mayor de 3 días por lo menos al principio, corrigiendo cualquier trastorno iónico imputable a hipokaliemia hipocloremia o alcalosis. Nosotros preferimos administrar al mismo tiempo que el diurético un suplemento de ClK y dieta hiperpotásica con sólo restricción moderada de sodio, aunque la potasemia se halle en límites normales. Con estas precauciones y con terapéutica alternada no suministrando el fármaco por más de 2-3 días consecutivos, es raro que se produzcan trastornos secundarios tales como hipotensión ortostática por excesiva diuresis, alcalosis con contracción del espacio extracelular, hipopotasemia grave y coma hepático.

Nuestras observaciones indican que con terapia muy prolongada y continua el efecto de cualquier diurético tiende a disminuir. Sin embargo una vez movilizado el líquido de edema la mayoría de los pacientes pueden seguir compensados en forma efectiva con dosis menores del preparado. En general los enfermos refractarios a estas drogas fueron también refractarios a todos los otros compuestos conocidos.

18. Tanto el ácido etacrínico como el fursemid demostraron ser superiores a los diuréticos clásicos. Sin embargo, varios autores indican^{25, 26} que ambos preparados se potencializan en su acción natriurética si se combinan con mercuriales, benzotiazidas o acetazolamida. Particular interés tiene la adición de antikaliuréticos con el fin de inhibir la expoliación de K⁺.

19. Si bien algunos autores observaron propiedades antihipertensivas con ambos saluréticos,^{26, 48, 49} nosotros creemos que ellas son inferiores a las de otros agentes ampliamente experimentados (tiazidas, etc.), por lo cual no está justificado su uso rutinario en la hipertensión sistémica. Sin embargo se han comunicado resultados superiores a los obtenidos con sólo hidroclorotiazida cuando se usaba una combinación de ácido etacrínico, tiazida y restricción sódica.⁴⁸

20. Las indicaciones y contraindicaciones son similares para ambos compuestos (tabla 3).

En conclusión tanto el ácido etacrínico como el fursemid revelaron poseer potente acción diurética y natriurética, superior a la de los preparados actualmente conocidos. Actúan cuando otros fármacos fracasan, incluyendo a las antialdosteronas del tipo de la spironolactona (fig. 7).

Ambos provocan intensa eliminación de potasio, hipopotasemias severas y alcalosis hipoclorémica. Este trastorno es de escasa significación si el paciente recibe al mismo tiempo cantidades adecuadas de ClK, moderada restricción de sodio, dieta hiperpotásica y terapéutica diurética discontinua.

Es difícil realizar una valoración comparativa exacta de los 2 fármacos, principalmente porque se desconocen sus equivalencias. A pesar de ello el ácido etacrínico demostró poseer mayor efecto sobre la eliminación renal de agua y sodio en varios pacientes.

Estamos convencidos que, tanto el etacrínico como el fursemid, constituyen un real avance en la terapéutica del edema.

RESUMEN

Se realizó un estudio comparativo entre el ácido etacrínico y fursemid por vía oral, administrando los preparados en dosis de 200 y 160 mg respectivamente en forma alternada. Para ello se seleccionaron 10 pacientes con grave insuficiencia cardíaca global.

Ambos agentes provocaron respuestas similares, con intensa excreción renal de agua, sodio, cloro y potasio. Sin embargo el etacrínico demostró acción natriurética algo mayor que el fursemid en varios pacientes. Fue constante la producción de hipopotasemia y alcalosis sistémica. Dos enfermos acusaron hiperuricemia asintomática. La administración de estas drogas debe acompañarse de dieta hiperpotásica, moderada restricción de sodio, suplemento de ClK y ocasionalmente de antikaliuréticos. Un ionograma sérico se realizará periódicamente.

Se concluye que ambos compuestos constituyen un verdadero avance en la terapéutica del estado edematoso.

ACIDO ETACRINICO Y FURSEMID

Promedios de eliminación renal de agua, sodio y potasio antes del preparado

CASO	N.N	EDAD	SEXO	AGUA ml/24 hs.	SODIO mEq/24 hs.	POTASIO mEq/24 hs.
1	M.G.	35	F	960	20	30
2	S.A.	65	M	910	10	33
3	M.K.	57	M	600	8	25
4	D.C.	60	M	700	4	26
5	A.M.	41	F	650	10	57
6	C.M.	27	M	500	0	23
7	F.M.	53	F	800	18	45
8	E.R.	30	M	600	9	20
9	R.V.	47	F	950	23	52
10	S.L.	37	F	650	0	20

T A B L A 1

ACIDO ETACRINICO Y FURSEMID

Promedios de eliminación de agua, sodio y potasio en 10 pacientes

CASA	N.N.	AGUA ml/24 h.		SODIO mEq/24 h.		POTASIO mEq/24 h.		DESCENSO DE PESO
		E	F	E	F	E	F	
1	S.A.	3325	2766	90	65	100	146	22
2	M.K.	9550	3400	185	127	103	76	15
3	M.S.	4540	2980	266	36	119	85	20
4	D.C.	1850	1800	13	12	30	58	3
5	A.M.	3100	3620	120	156	65	74	18
6	C.M.	2000	1550	74	30	92	80	7
7	F.M.	2587	2850	54	68	60	58	11
8	E.R.	3120	2935	168	75	95	103	14
9	R.V.	2458	2785	112	109	69	73	9
10	S.L.	2783	2750	109	98	58	55	10
		2931	2743	119	78	80	80	

T A B L A 2

ACIDO ETACRINICO Y FURSEMID

INDICACIONES

1. Edema cardíaco
2. Edema renal
3. Cirrosis hepática con ascitis
4. Edema idiopático
6. Edema gravídico
7. Linfedema

EFECTOS COLATERALES

1. Anorexia. Náuseas. Vómitos
2. Hiperacidez. Epigastralgia
3. Azotemia transitoria
4. Hiperuricemia
5. Deshidratación aguda
6. Hipotensión ortostática
7. Precoma y coma hepático
8. Rash cutáneo
9. Agranulocitosis (excepcional)
10. Trombocitopenia (excepcional)

CONTRAINDICACIONES

1. Nefropatía aguda
2. Anuria
3. Deshidratación y síndrome de falta de Na
4. Hipopotasemia y alcalosis metabólica
5. Precoma hepático
6. Gota

DOSIS MEDIA

- Etacrínico: 50 a 200 mg/día
- ORAL
- Fursemid: 40 a 160 „
- Etacrínico: 50 a 100 mg/día
- I.V.
- Fursemid: 20 a 60 „

T A B L A 3

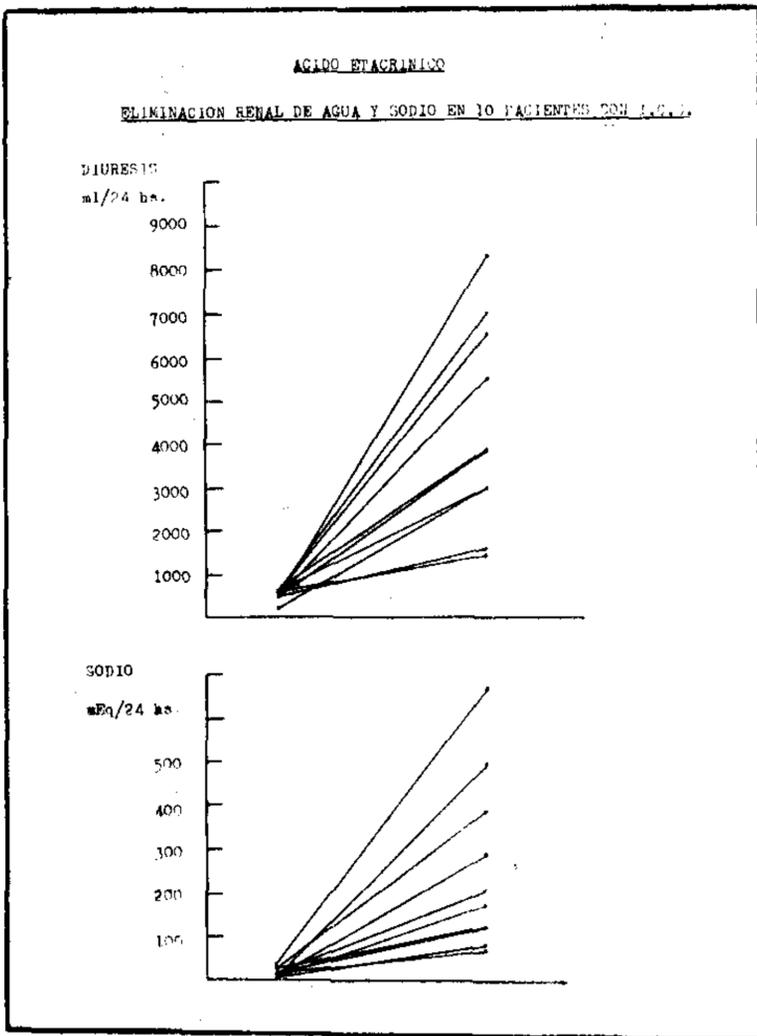


Figura 1

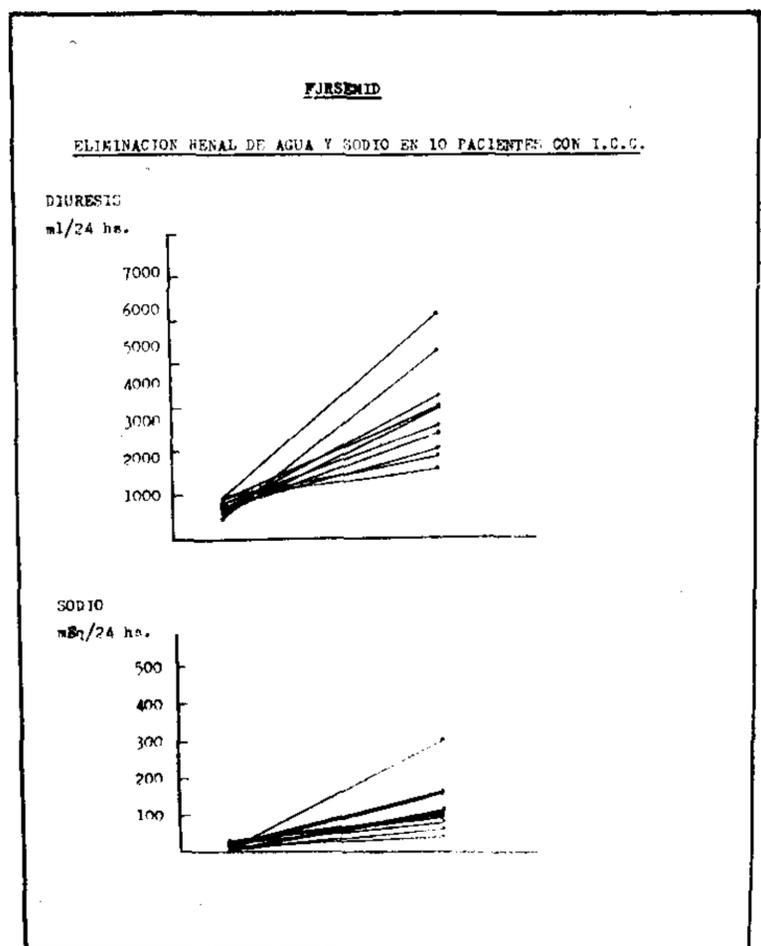


Figura 2

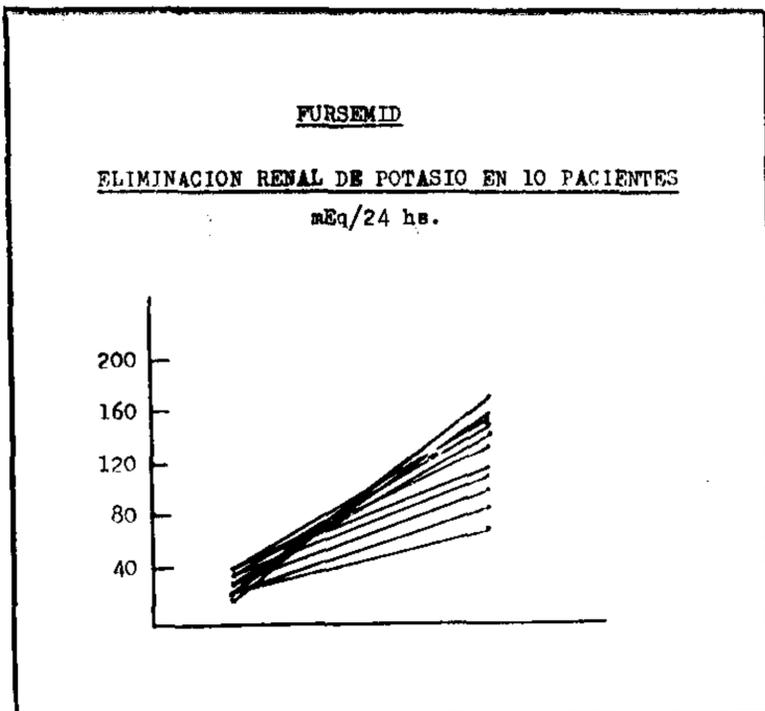


Figura 3

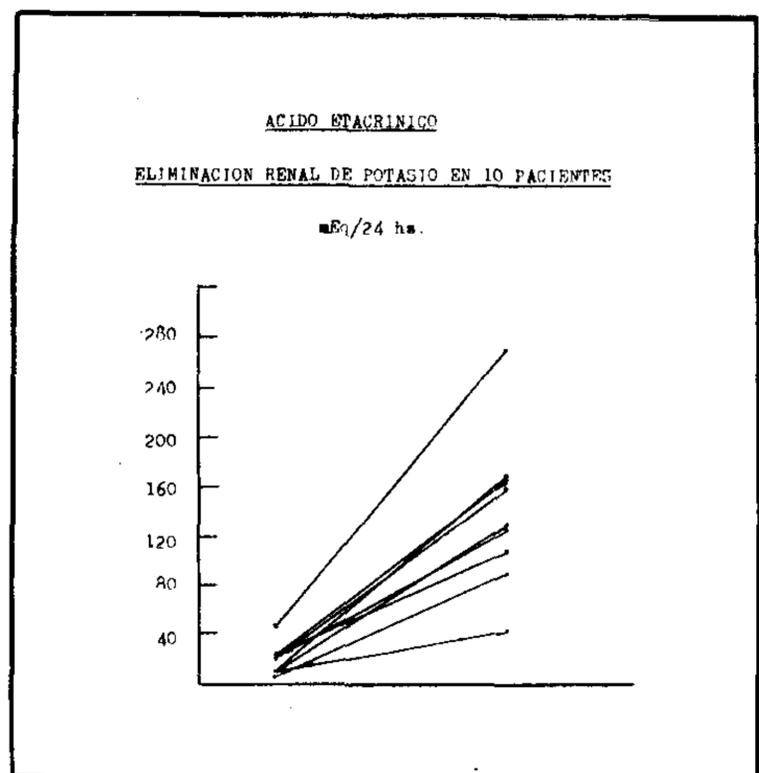


Figura 4

ACIDO ETACRINICO

ELECTROLITOS SERICOS ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO EN 10 PACIENTES

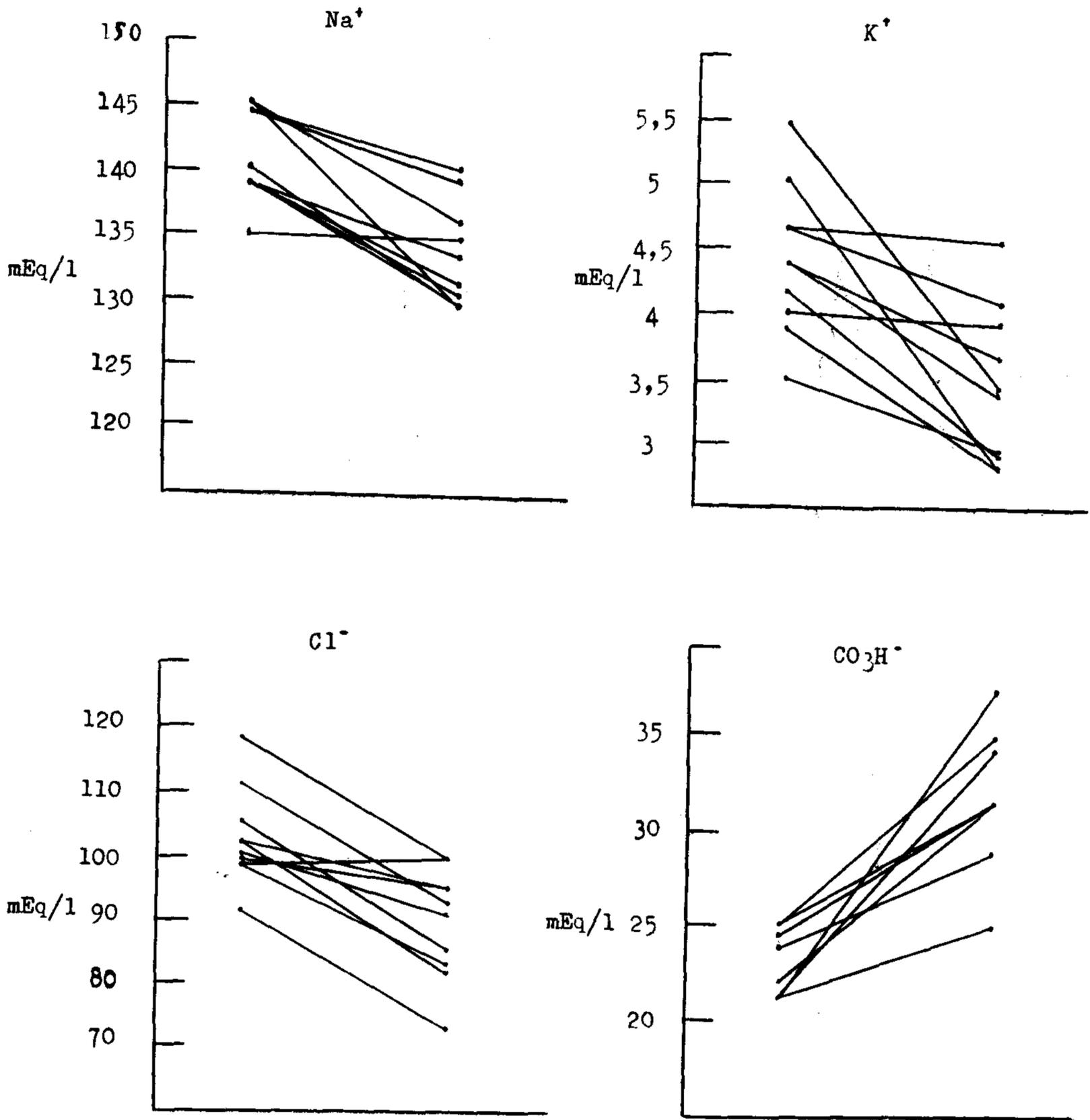


Figura 5



S.F. 45 años
♀

ACIDO ETACRINICO Y FURSEMID Estudio comparativo

F EE FF E F EE F

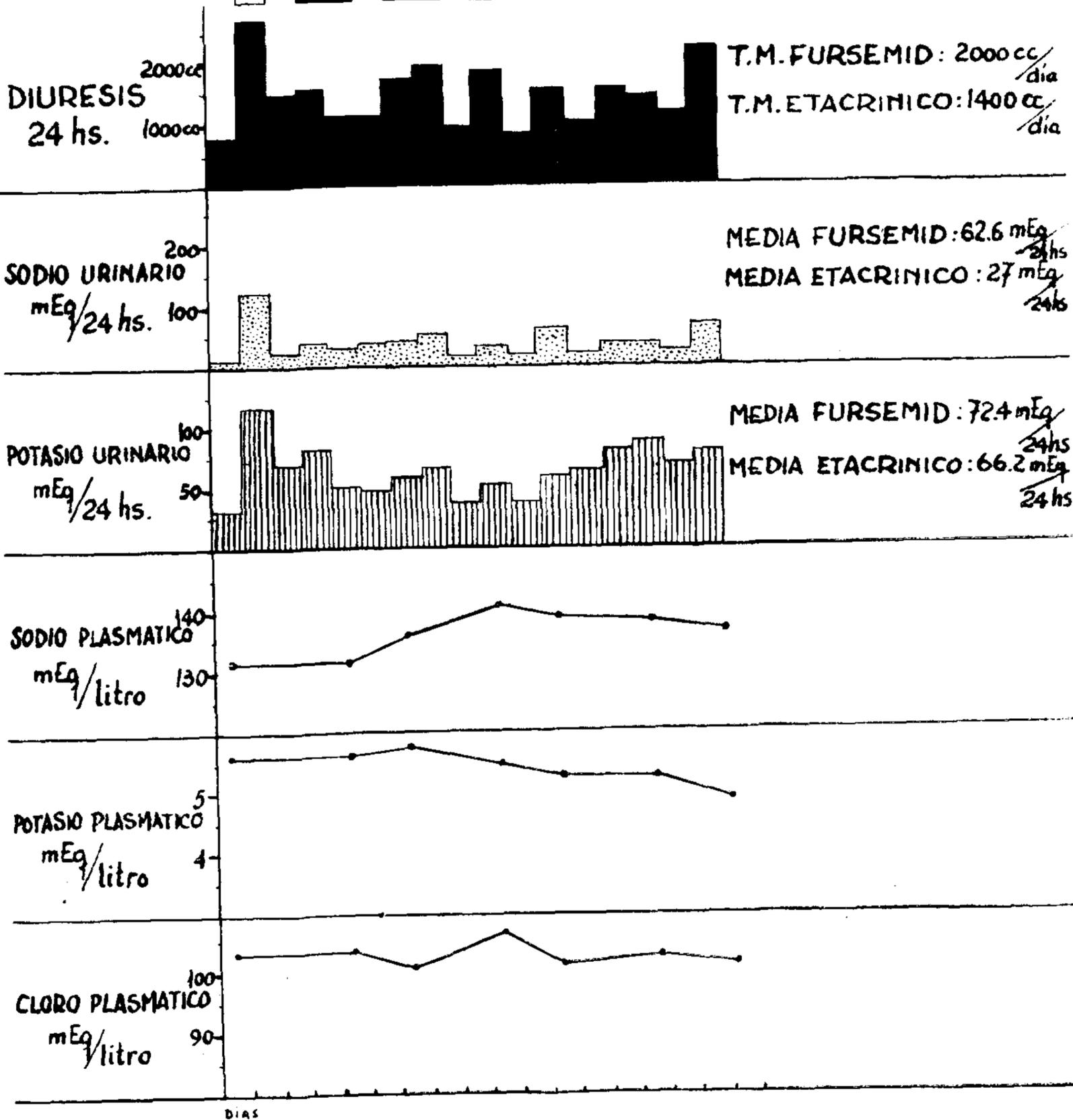


Figura 6

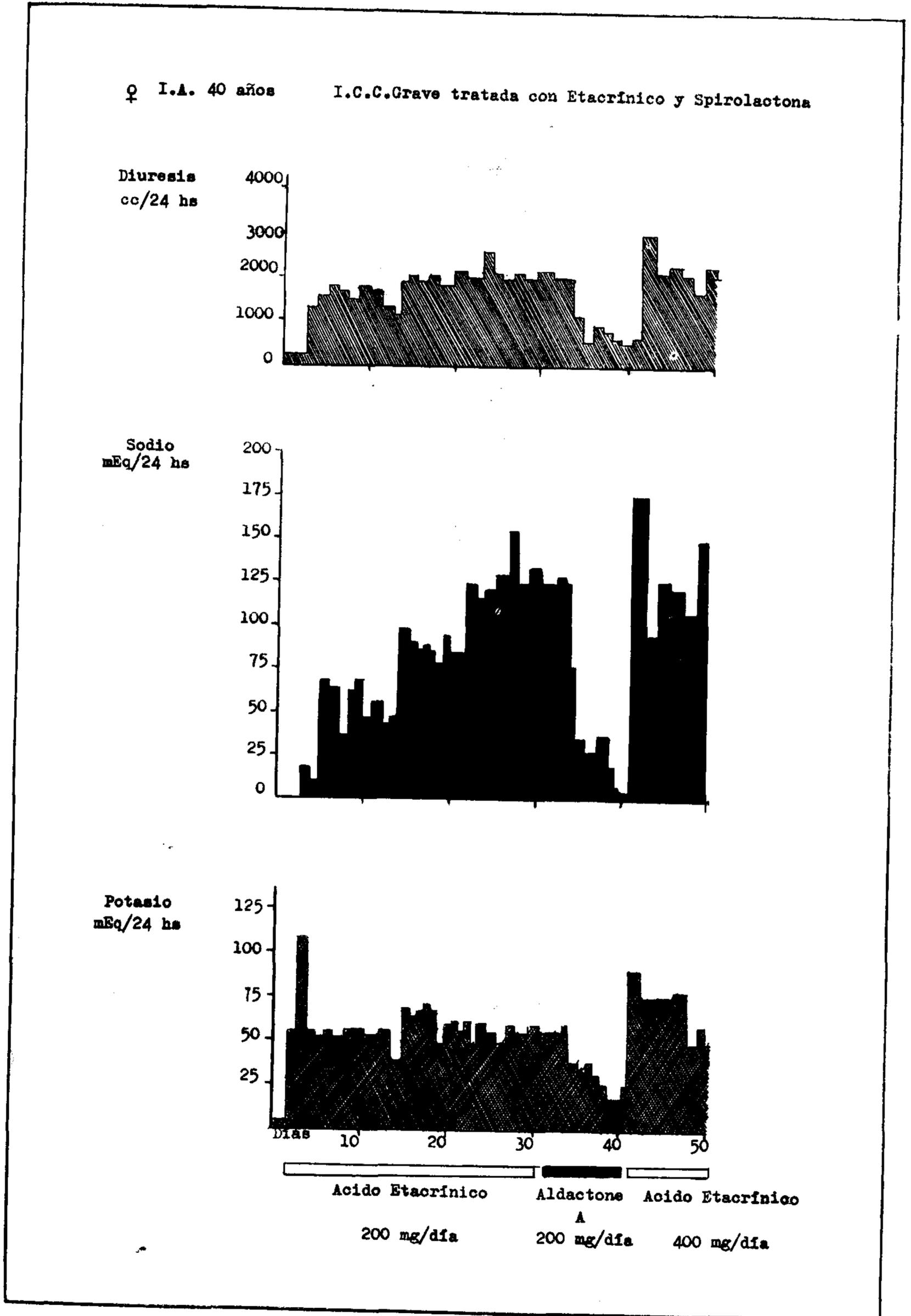


Figura 7

Reglamento de Publicaciones

Se ruega a los autores seguir las siguientes instrucciones para preparar originales.

- 1) Escribir en doble espacios, a máquina, con buenos márgenes y en una cara solamente.
- 2) Incluir nombre completo, título de los autores y hospital o lugar donde fue realizado.
- 3) Enviar el original con una copia de carbónico a la siguiente dirección: Dr. Roberto Vedoya, Avenida Quintana 80, Planta baja "A", Buenos Aires, República Argentina.
- 4) Bibliografía: mencionar las referencias al final del artículo en orden numérico como están referidas en el texto. Cada una debe contener los apellidos e iniciales de los autores, título del artículo, número de la revista, número del volumen, página y año. Las referencias de libros y monografías deben incluir el capítulo específico y número de página, lugar de publicación, año y editor en ese orden.
- 5) Ilustraciones: Deben ser hechas en dibujos con tinta china, sobre cartulina blanca. Las referencias de las figuras deben ser colocadas en el texto en orden numérico. Escriba en el reverso suavemente el número de la figura, el nombre del autor, indicando cual es la parte superior. La dimensión de los gráficos o fotos deberá ser de tamaño que facilite su publicación.
Se aceptarán por trabajo seis (6) ilustraciones por cuenta de la revista.
- 6) Apartados: Los autores que deseen separatas deberán solicitarlas en el momento de presentar el trabajo, las cuales estarán a su cargo. Por cada trabajo publicado la revista entregará, sin cargo, diez ejemplares.
- 7) Todo trabajo deberá ser acompañado de un breve resumen.
- 8) Los originales no serán devueltos, sean o no publicados.

BIBLIOGRAFIA

1. Schultz, E. M. et al. Alpha, Beta-unsaturated ketone derivatives of aryloxyacetic acids, new class of diuretics. *J. Med. Pharm. Chem.* 5:660, 1962.
2. Daley, D. and Evans, B. Diuretic action of ethacrynic acid in congestive heart failure. *Brit. Med. J.*, 9:1169, 1963.
3. Cannon, P. J.; Ames, R. P. and Laragh, J. H. Methylenebutyryl phenoxyacetic acid. Novel and potent natriuretic and diuretic acid. *J.A.M.A.*, 11:854, 1963.
4. Baer, J. E. et al. A new class of diuretic-saluretic agents, the α , β -unsaturated ketone derivatives of aryloxyacetic acids. *Pharmacologist*, 4:158, 1962.
5. Foltz, E. L. Preliminary clinical observations with an aryloxyacetic acid diuretic. *Fed. Proc.*, 22:598, 1963.
6. Melvin, K.E.W. et al. Ethacrynic acid: a new oral diuretic. *Brit. Med. J.*, 1:1521, 1963.
7. Monti, E. C.; Batlle, F. F.; De Riz, O. M.; Maggio, A. et al. Acido etacrinico: un nuevo diurético por vía oral. Comunicación previa. Presentado en la Sociedad Arg. de Cardiología, julio 30, 1964.
8. Monti, E. C. et al. Acido etacrinico: un nuevo diurético por vía oral, *REV. ARG. DE CARDIOLOGÍA*, 31:160, 1964.
9. Batlle, F. F.; Monti, E. C. y De Riz, O. M. Acido etacrinico: experiencia preliminar con un nuevo y potente agente natriurético. *Med. Panamericana*, No 27, 1965.
10. Robson, A. O. et al. The diuretic response to Furseamide. *Lancet*, 1085, 1964.
11. Verel, D. et al. A clinical trial of frusemide. *Lancet*, 1088, 1964.
12. Hutcheon, D. E.; Mehta, D. and Romano, A. Diuretic action of furseamide. *Arch. Int. Med.*, 115:542, 1965.
13. Muschaweck, R. and Hajdú, P. Die salidiuretische wirksamkeit der chlor-N-12 (2-furyl-methyl)-5-sulfamyl-antranilsäure. *Arzneimittelforschung*, 14:44, 1964.
14. Timmerman, R. J. et al. Evaluation of furseamide, new diuretic agent. *Curr. Ther. Res.*, 6:88, 1964.
15. Berconsky, I. et al. Furseamid: un nuevo diurético derivado del ácido antranílico. Presentado en la Soc. Arg. de Cardiología, abril 22, 1965.
16. Crosley, A. P. et al. Triamterene, new natriuretic agent. *Ann. Int. Med.*, 56:251, 1962.
17. Sperber, R. J. and De Graff, A. C. Diuretic therapy. Part VIII. Triamterene as a diuretic. *Am. Heart J.*, 69:134, 1965.
18. Batlle, F. F. et al. Clorotiazida: un nuevo diurético por vía oral. Presentado en la Soc. Arg. de Cardiología, agosto, 1957.
19. Heinemann, H. O.; Demartini, F. E. and Laragh, J. H. Effect of chlorothiazide on renal excretion of electrolytes and free water. *Am. J. Med.*, 26:853, 1959.
20. Batlle, F. F.; Malamud, B.; Grinberg, J.; Monti, E. C. y De Riz, O. M. Acción antialdosterónica de la progesterona en la insuficiencia cardíaca congestiva. *Med. Panamericana*, 1:9, 1963.
21. Landau, R. L. and Lugibihl, K. Inhibition of the sodium retaining influence of aldosterone by progesterone. *J. Clin. Endocrin.*, 18:1237, 1958.
22. Cejka, V. et al. The diuretic effect of siprolactone S.C. 9420 in case of secondary aldosteronism. *Lancet*, 7119:312, 1960.
23. Goldberg, M.; McCurdy, D. K.; Foltz, E. F. and Bluemle, L. W. Effects of ethacrynic acid (a new saluretic agent) on renal diluting and concentrating mechanisms: evidence for site of action in the loop of Henle. *J. Clin. Investig.*, 43:201, 1964.
24. Earley, L. E. and Friedler, R. M. Renal tubular effects of ethacrynic acid. *J. Clin. Invest.*, 43:1495, 1964.
25. Cannon, P. J.; Heinemann, H. O.; Stason, W. B. and Laragh, J. H. Ethacrynic acid. Effectiveness and mode of diuretic action in man. *Circulation*, 31:5, 1965.
26. Dollery, C. Y. et al. Diuretic and hypotensive properties of ethacrynic acid: a comparison with hydrochlorothiazid. *Lancet*, 1:947, 1964.
27. Fitz, A. E. et al. Clinical pharmacological effects of ethacrynic acid. *Circulation* 30:76, 1964.
28. Kormorn, R. M. and Cafruny, E. J. Ethacrynic acid: diuretic property coupled to reaction with sulfhydryl groups of renal cells. *Science*, 143:133, 1964.
29. Goldring, R. M. and Heinemann, H. O. Respiratory adjustments in induced metabolic alkalosis. *Fed. Proc.*, 23:308, 1964.
30. Maher, J. F. et al. Effect of ethacrynic acid in refractory edema. *Clin. Res.*, 12:70, 1964.
31. Ledingham, J. G. Ethacrynic acid parenterally in the treatment and prevention of pulmonary edema. *Lancet*, 1:952, 1964.
32. Rosenberg, B. et al. Intravenous use of ethacrynic acid in the management of acute pulmonary edema. *Circulation*, 30:147, 1964.
33. Cannon, P. J. et al. "Contraction" alkalosis following diuresis of edematous patients with ethacrynic acid. *Fed. Proc.*, 23:307, 1964.
34. Cooke, R. E. et al. The extrarenal correction of alkalosis associated with potassium deficiency. *J. Clin. Investig.* 31:798, 1952.
35. Huth, E. J.; Squires, R. D. and Elkinton, J. R. Experimental potassium depletion in normal human subjects. II. Renal and hormonal factors in the development of extracellular alkalosis during depletion. *J. Clin. Investig.*, 38:1149, 1959.
36. Atkins, E. L. and Schwartz, W. B. Factors governing correction of alkalosis associated with potassium deficiency; critical role of chloride in recovery process. *J. Clin. Investig.*, 41:218, 1962.
37. Malvic, G. et al. Micropuncture study of renal potassium excretion in the rat. *Am. J. Physiol.*, 206:674, 1964.
38. Sonnenblick, E. H.; Cannon, P. J. and Laragh, H. J. Nature of action of intravenous aldosterone: evidence for a role of the hormone in urinary dilution. *J. Clin. Invest.*, 40:903, 1961.
39. Wiebelhaus, V. D. et al. A potent, nonsteroidal orally active antagonist of aldosterone. *Fed. Proc.*, 20:409, 1961.
40. Brazeau, P. and Gilman, A. Effect of plasma CO₂ tension on renal tubular reabsorp-

- tion of bicarbonate. *Am. J. Physiol.*, 75:33, 1955.
41. Relman, A. S. et al. The regulation of renal bicarbonate reabsorption by plasma CO₂ tension. *J. Clin. Investig.*, 32:978, 1953.
 43. Sperber, R. J.; De Graff, A. C. and Lyon, A. F. Diuretic therapy. Part IX. Ethacrynic acid. *Am. Heart J.*, 69:281, 1965.
 44. Hilton, J. G. and Kessleh, E. Toxic reactions to ethacrynic acid, a new oral diuretic. *J. New Drugs*, 4:93, 1964.
 45. Peck, H. M. et al. The toxicologic evaluation of ethacrynic acid. *Fed. Proc.*, 23:438, 1964.
 46. Berman, L. B. and Ebrahimi, A. Experiences with furosemide in renal disease. *Proc. Soc.*, feb., 333, 1965.
 47. Larizza, P. et al. Clinical experience with new diuretic: fursemid. *Med. Klin.* 59:1284, 1964.
 48. Canway, J. and Leonetti, G. Hypotensive effect of ethacrynic acid. *Circulation*^a 31:661, 1965.
 49. Carballo, R. S. et al. Acción hipotensora del fursemid. VI Congreso Arg. de Cardiología, Mar del Plata, 4-8 octubre, 1965.