

# ACIDO ETACRYNICO: UN NUEVO DIURETICO POR VIA ORAL

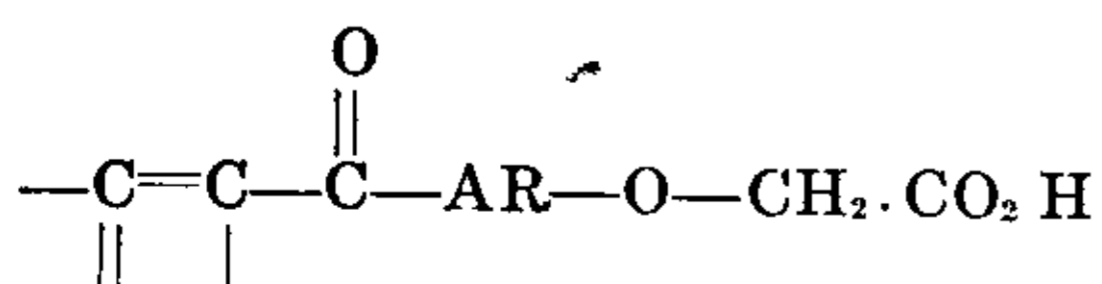
## COMUNICACION PREVIA

Por los doctores

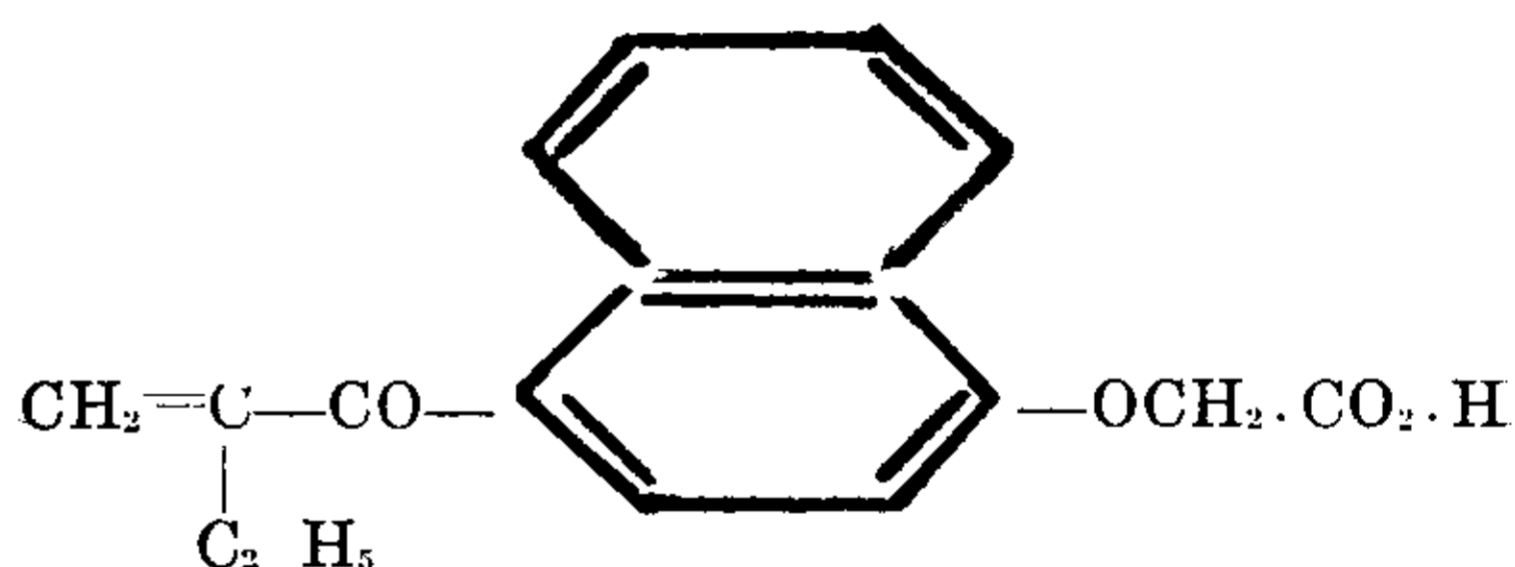
ENRIQUE C. MONTI, FERNANDO F. BATLLE, JORGE O. DE RIZ, CARLOS  
BERTOLASSI, NORBERTO PISANI y Dra. ALICIA MAGGIO

A partir del descubrimiento de la clorotiazida y su introducción en la terapéutica del edema en 1957, fueron apareciendo nuevos compuestos de acción diurética tales como la hidroclorotiazida, amisometradina, bencilhidroflumetiazida, etc., y más recientemente las antialdosteronas del tipo de las spironolactona, progesterona y metopirona. Los resultados obtenidos por muchas de estas drogas estimularon la investigación sobre otros agentes que no son ni mercuriales ni sulfonamidas.

Uno de los compuestos que exhiben alto orden de actividad, tanto en animales de laboratorio como en el hombre, son los derivados cetónicos alfa-beta insaturados de los ácidos arilo-xiacéticos, que poseen la siguiente estructura general:



Nuestra comunicación se refiere a los resultados preliminares obtenidos con esta droga, cuya fórmula química es la siguiente:



Actualmente prosiguen estudios clínicos y experimentales con el fin de determinar su mecanismo íntimo de acción a nivel tubular renal. Por otra parte se investiga activamente su acción antihipertensiva, lo cual será motivo de una posterior presentación.

### MATERIAL Y METODO

De nuestro material se seleccionaron 10 pacientes comprendidos entre 27 y 76 años, de los cuales 6 eran varones y 4 mujeres. Todos sobrellevaban insuficiencia cardíaca global grave y 9 de ellos padecían hiperaldosteronismo secundario resistente a mercuriales, tiazídicos, acetazolamida y acidificantes, y en varios de ellos había refractariedad a la spiro lactona y progesterona; el restante era un edema normoaldosterónico.

En el cuadro 1 se presentan los respectivos diagnósticos etiológico,

Cuadro 1

Caso	N. N.	Edad	Sexo	Etiológico	Anatómico	Funcional	E. C. G.
1	D. C.	60	M	Arteriosclerosis Diabetes	Infarto miocárdico Agrandamiento c.g. Embolia pulmonar	I.C.C. global Fibrilac. aur. Incompetenc. tricuspídea	Fibril. aur. Extras. Ven. H. V. I. Infar. ante.
2	D. D.	27	M	Desconocido	Miocarditis crónica Agrandamiento c. g. Embolia pulmonar	I.C.C. global Incompetenc. mitral	Hipertrofia biventricular y biauricular
3	S. L.	37	F	Fiebre reumática	Insuficiencia mitr. Agrandamiento car- díaco global	I.C.C. global Incompetenc. tricuspídea	Hipertrofia biventricular P. mitral
4	A. M.	76	M	Arteriosclerosis Hipertensión arterial	Agrandamiento car- díaco global	I.C.C. global	H. V. I. Bloqueo a. v. de grado 1º
5	B. B.	60	M	Lúes Hipertensión arterial	Insuf. aórtica Agrandamiento car- díaco global	I.C.C. global Fibrilac. aur.	Fibri. Aur. H. V. I. Extras. Ven.
6	M. O.	40	F	Fiebre reumática	Agrandamiento c. g. Doble lesión Mitr. Insuf. aórtica	I.C.C. global Incomp. tric. Fibrilac. aur.	Hipertrofia biventricular Fibril. aur.
7	G. M.	57	M	Lúes Chagas	Agrandamiento c. g. Insuf. aórtica Miocarditis Aneurisma aórtico	I.C.C. global Fibrilac. aur. BCRD	H. V. I. BCRD Fibril. aur.
8	F. M.	53	F	Diabetes	Agrandamiento c. g. Doble lesión mitral y aórtica	I.C.C. global Incomp. tric. Fibrilac. aur.	Hipertrofia biventricular Fibril. aur.
9	E. R.	30	F	Fiebre reumática	Agrandamiento c. g. Doble lesión mitral	I.C.C. global	Hipertrofia biventricular P. mitral
10	R. W.	47	M	Arteriosclerosis	Agrandamiento c. g. Infarto anterior (secuela).	I.C.C. global	Secuela de infarto ant. H. V. I.

anatómico, funcional y electrocardiográfico.

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 digitales y régimen dietético balanceado conteniendo 50 mEq. de sodio y 80 mEq. de potasio diarios durante el lapso de la experiencia, la cual varió entre 6 y 42 días.

Cada 24 horas se determinó la diuresis, natriuresis, cloruresis, potasiuria, pH, osmolaridad y densidad de la orina, así como la proteinuria, glucosuria, cetonuria y sedimento urinario. A intervalos regulares se estudiaron el nivel de sodio, potasio, cloro y bicarbonato séricos, azoemia, glucemia, ácido úrico, creatinina, hematócrito venoso, recuento globular y

fórmula leucocitaria, hemoglobina, colesterol, lípidos totales, proteinemia total e índice A/G, bilirrubina total y directa, transaminasas glutámico-pirúvica y oxalacética, fosfatasa alcalina, reacciones de Hanger, Mc Lagan y Kunkel-zinc.

Diariamente se controló la temperatura corporal, frecuencia cardíaca, tensión arterial (en decúbito y de pie) y peso en condiciones basales. Presión venosa, curva electrocardiográfica y radiología cardíaca se mensuraron en forma periódica.

Asimismo se prestó especial atención a la aparición de dolor precordial, náuseas, vómitos, dolor epigástrico, hiperacidez, diarrea, constipación, ictericia, melena, hemoptisis, hemorragia cutánea, debilidad y fatiga muscular, calambres, tetania, sed, rash cutáneo, confusión mental, anorexia, sudoración, mareos, somnolencia e

Cuadro 2

Caso	N. N.	Diuresis	Natriuresis mEq/24 hs	Potasiuria mEq/24 hs	Relac. Na/K urinario	pH orina
1	D. C.	700	3,5	26	1:7,5	5,5
2	D. D.	500	2	14	1:7	6
3	S. L.	650	0	12	0:12	5
4	A. M.	600	10	57	1:5,7	5,5
5	B. B.	2100	65	32	2:1	8,5
6	M. O.	200	0	8	0:8	5
7	G. M.	500	0	23	0:23	5
8	F. M.	500	2,5	26	1:10	5,5
9	E. R.	600	9	12	1:1,4	7
10	R. W.	650	0	20	0:20	6,5

insomnio, hipertensión postural, trastornos urinarios y neurológicos.

Sometido el cuerpo a régimen de balance, que varió entre 3 y 5 días se administró ácido etacrynico en comprimidos de 50 mg y en dosis que oscilaron entre 100 y 400 mg diarios (2 a 8 comprimidos) en tomas fraccionadas.

### RESULTADOS

Para la valoración de los resultados se tuvieron en cuenta los siguientes parámetros: 1) Severidad de la insuficiencia cardíaca y presencia y grado de hiperaldosteronismo secundario; 2) Respuesta a otros tipos de diuréticos; 3) Rapidez de la compensación y grado de mejoría de la capacidad funcional; 4) Dosis empleadas.

Se consideró portador de hiperaldosteronismo secundario al paciente que presentaba el siguiente esquema hidroelectrolítico: a) síndrome edematoso generalizado grave, rebelde al tratamiento diurético clásico; b) oliguria marcarda y persistente; c)

ausencia de eliminación de sodio en la orina o eliminación escasa en las 24 horas (hasta 10 mEq.), con el enfermo en condiciones basales, reposo absoluto en cama y régimen de balance.

El grupo había sido tratado previamente con mercuriales, tiazídicos, xantinas, acidificantes, restricción de sodio, acetazolamida, digital y reposo, y sólo uno de ellos respondió netamente con esta terapéutica (B. B.). Dos pacientes recibieron además Aldactone A en dosis de 200 mg por día (8 comprimidos). Siendo totalmente ineficaz esta medicación; por el contrario, se reactivaron los edemas, la oliguria y la retención sódica. En otros 3 enfermos fracasó la terapia con Progesterona i. m. (500 mg/día) e intravenosa (200 mg/día).

En estas condiciones la totalidad del lote fue tratado con ácido etacrynico en dosis de 100 a 400 mg/día.

En el cuadro 2 se objetiva la eliminación promedio de agua, sodio y potasio urinarios de 24 horas en 10 pacientes con edema cardíaco, antes del tratamiento, en condiciones basales y con régimen de balance.

Cuadro 3

Caso	N. N.	Diuresis cm <sup>3</sup>	Natriuresis mEq/24 hs	Potasiuria mEq/24 hs	Relac. Na/K	pH orina	Dosis/día promedio	urinario Descenso de peso
1	D. C.	2587	53,5	58	1:1	9	100 mg	11,0 kg
2	D. D.	1550	39,1	48,3	0,8:1	6	137 "	3,0 "
3	S. L.	2783	109,3	58,5	2:1	9	300 "	9,0 "
4	A. M.	1022	65	41	1,5:1	9	136 "	5,0 "
5	B. B.	3120	168,5	94,6	1,8:1	9	180 "	13,5 "
6	M. O.	2322	125	64,7	2:1	9	400 "	9,0 "
7	G. M.	2458	112	68,5	1,7:1	8,5	183 "	13,5 "
8	F. M.	2278	48,5	74	0,6:1	9	400 "	8,7 "
9	E. R.	1758	66	55,3	1,2:1	9	116 "	9,0 "
10	R. W.	2520	54	76	0,7:1	9	300 "	5,0 "

Cuadro 4

Caso	N. N.	Diuresis	Natriuresis mEq/24 hs	Potasiuria mEq/24 hs	Relac. Na/K urinario	pH orina
1	D. C.	300	135	100	3,0	100
2	D. D.	1600	52	43	0,5	100
3	S. L.	7000	502	170	7,0	300
4	A. M.	1500	108	52	0,2	100
5	B. B.	5100	340	72	6,0	200
6	M. O.	3000	165	90	0,5	400
7	G. M.	5500	275	165	5,2	200
8	F. M.	3800	203	100	1,6	400
9	E. R.	6500	390	130	3,5	300
10	R. W.	3800	57	125	2,0	300

En el cuadro 3 se presenta la eliminación promedio de agua, sodio y potasio urinarios de 24 horas, descenso total del peso (en kg), dosis y días de tratamiento con ácido etacrynico y régimen de balance. Obsérvese la intensa eliminación de agua y electrolitos, la normalización de la relación Na/K urinario, la fuerte alcalinización de la orina y el descenso marcado de peso.

En el cuadro 4 se transcriben los resultados de la respuesta primaria a una dosis única de ácido etacrynico con respecto a la eliminación de agua, sodio y potasio urinarios y pérdida de peso en las primeras 24 horas de tratamiento.

En el cuadro 5 se pueden apreciar las variaciones electrolíticas de sodio, potasio, cloro y bicarbonato séricos, y del hematocrito venoso antes y después del tratamiento con ácido etacrynico.

El preparado utilizado demostró ser altamente potente, siendo sus acciones generales reproducibles en los 10 pacientes controlados. Los hallazgos en la orina fueron:

- 1) Intensa eliminación de agua.
- 2) Marcada eliminación de sodio y cloro, siendo proporcionalmente mayor la de este último.
- 3) Acentuada eliminación de potasio.
- 4) Alcalinización más o menos rápida, con elevación del pH.
- 5) Respuesta rápida, comenzando la acción a las pocas horas y siendo máxima en las primeras 24 horas.
- 6) Normalización de la osmolaridad total siempre que no coexista insuficiencia renal.
- 7) Disminución intensa de la acidez titulable.
- 8) Acción intensa tanto en medio ácido como alcalino.
- 9) La gravedad específica se modifica en conjunción con el volumen de agua y solutos eliminados.
- 10) Normalización de la relación Na/K urinario.
- 11) No se comprobó albuminuria, glucosuria, cetonuria, macro o microhematuria ni leucocituria. La albuminuria desaparece o disminuye si se hallaba presente por congestión pasiva renal.

Cuadro 5

Caso	N. N.	Sodio en mEq/l	Potasio en mEq/l	Cloro en mEq/l	R. alcalina mEq/l	HTC
1	D. C.	140-128	5,1-2,8	92-74		42%-35%
2	D. D.	138-128	4,4-3,4	98-83		42%-52%
3	S. L.	133-144	3,5-3	102-95		50%-46%
4	A. M.	145-136	5,2-5,1	118-100		38%-38%
5	B. B.	138-132	4,7-4,6	99-103		50%-55%
6	M. O.	135-135	4,4-3,7	95-97		43%-41%
7	G. M.	138-134	4,2-3	105-86	22-34	53%-57%
8	F. M.	144-140	4,0-3,9	100-93		46%-47%
9	E. R.	138-135	4,7-4,2	111-95		46%-55%
10	R. W.	138-130	3,8-2,8	102-84	25-35	40%-42%

A nivel plasmático los hallazgos fueron:

1) Hiponatremia o natremia no modificable.

2) Hipopotasemia.

3) Hipocloremia.

4) Alcalosis metabólica por aumento del bicarbonato.

5) Hematócrito, no lo modifica o lo eleva si se produce hemoconcentración por excesivo balance negativo de agua.

6) Ocasionalmente puede provocar hiperuricemia.

7) No se observó acción hiperglucemiante manifiesta.

8) No produce hiperazoemia excepto si coexiste deshidratación.

9) No modifica la creatinina sérica ni la reacción xantoproteica, colesteroemia, lipemia, proteinemia e índice A/G, pruebas de floculación, fosfatasas alcalinas, transaminasas, y bilirrubina. Tampoco altera el recuento de blancos o su fórmula.

En el cuadro general de la insuficiencia cardíaca las modificaciones observadas fueron:

1) Intensa poliuria.

2) Desaparición total de los edemas en corto lapso, hasta peso seco.

3) Desaparición de los derrames serosos.

4) Disminución o desaparición de la hepatomegalia congestiva dolorosa.

5) Disminución de la turgencia yugular y de la intensidad de los signos de insuficiencia tricúspide cuando existen.

6) Disminución intensa de la disnea y desaparición de la ortopnea en la mayoría de los casos.

7) La cianosis disminuye cuando existe.

8) Desaparición o disminución franca de la hipertensión venosa determinada en vena braquial.

9) No modifica o desciende discretamente la tensión arterial en los normotensos. Produce hipotensión en los hipertensos previos o cuando coexiste deshidratación aguda.

10) Desaparición de los signos de hiperaldosteronismo secundario.

11) A través de estas acciones mejora la capacidad funcional.

12) No provoca variaciones de la frecuencia cardíaca ni del trazado electrocardiográfico, excepto en casos de grave trastorno electrolítico.

13) No se observó hipotensión postural.

En el 50% de los casos de nuestra serie preliminar aparecieron trastornos secundarios por irritación gástrica (hiperacidez, epigastralgia, anorexia, náuseas, vómitos) y por deshidratación aguda consecutiva a intenso trastorno hidroelectrolítico. Debilidad muscular, calambres y astenia se atribuyeron a hipopotasemia; sed, sudoración, mareos, postración, oliguria, falta de respuesta al fármaco con ausencia de eliminación de sodio y cloro, hipotensión arterial e hiperazoemia extrarrenal por hiponatremia, hipocloremia, alcalosis y balance excesivamente negativo de agua e hipovolemia y hemoconcentración. En un caso se observó hiperuricemia intensa. Todas estas perturbaciones cedieron rápidamente al suspender la medicación.

Fenómenos de hipersensibilidad sólo se verificaron en una paciente en forma de rash cutáneo de 48 hs de duración y que cedió espontáneamente.

Aún con dosis máximas no aparecieron lesiones tóxicas a nivel hepático, renal, medular oseo o neurológico.

Tampoco hubo evidencias de agotamiento de la acción del ácido etacrynico, taquifilaxia o tolerancia, aún con tratamiento prolongado o alcalinización del medio; una excepción lo constituye la presencia de oliguria por deshidratación, en el curso del tratamiento.

En forma adicional se estudiaron los efectos de la supresión brusca de la droga, con referencia especial a los casos de hiperaldosteronismo secundario; en ellos se demostró:

1) Disminución brusca e intensa de la eliminación de agua, sodio, cloro y potasio urinario, con la consiguiente oliguria.

2) Retención de sodio y agua con reaparición de los edemas luego de varios días.

3) El peso se estabiliza y más tarde aumenta.

4) Al comienzo el pH de la orina no se modifica.

5) Regresión lenta de la hipopotasemia, hipocloremia y alcalosis.

6) El cuadro desaparece con una nueva dosis del preparado.

#### MECANISMO DE ACCION

En el momento actual no se conoce el mecanismo íntimo de acción del ácido etacrynico a nivel celular tubular (¿mecanismo enzimático?). Sin embargo, nosotros creemos que, de acuerdo con las modificaciones del medio interno y en la eliminación de agua y electrólitos y por actuar tanto en el hiperaldosteronismo secundario como en el edema normoaldosterónico, algunas de sus acciones se pueden sintetizar así:

1) Actúa inhibiendo la reabsorción tubular de sodio tanto en el contorneado distal como en el proximal (a diferencia de los mercuriales y tiazídicos que actúan sobre el proximal, de la acetazolamida que inhibe la anhidrasa carbónica y de las anti-aldosteronas periféricas que lo hacen sólo en el distal) por:

a) Al mismo tiempo produce intensas natriuresis y potasiuria. Se sabe que el potasio se reabsorbe fundamentalmente a nivel del túbulo proximal, y que el sodio, en los individuos normales y en el edema normoaldosterónico, lo hace preferentemente a nivel proximal; en cambio en el hiperaldosteronismo secundario prima la reabsorción tubular distal del sodio gracias a la aldosterona aumentada.

b) Impide la reabsorción tubular del cloro, pues la intensa cloruresis hallada (mayor que la eliminación de sodio y potasio juntos) así lo demuestra en todos los casos.

c) Eleva el pH urinario. Al provocar la inhibición de la reabsorción de sodio y cloro, impide la normal eliminación de orina ácida, pues ya no pueden actuar los mecanismos normales de acidificación, es decir que:

1. Impide la eliminación de fosfato

- monosódico (ácido), excretando fosfato bísódico (alcalino) tal como se presenta en el ultrafiltrado glomerular;
2. Al excretar sodio y potasio en abundancia, aquél sólo puede intercambiarse por hidrógeno, el cual al ser reabsorbido contribuye a la disminución de la acidez titulable de la orina;
3. Impide la formación de ClH (ácido fuerte), pues el cloro se elimina como ClNa y ClK;
4. Normalmente el ácido carbónico, merced a la acción de la anhidrasa carbónica, forma  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ , los cuales gracias a una nueva acción enzimática se producen  $\text{CO}_3\text{H}-$  e H. El ión H al no poderse intercambiar normalmente con el sodio no se elimina y el bicarbonato disponible se reabsorbe pasando al plasma (alcalosis) al perderse gran cantidad de cloro (el bicarbonato reemplaza al cloro merced a un mecanismo de compensación renal en un esfuerzo por mantener la osmolaridad del medio interno);
5. Normalmente el ión H es intercambiado con el Na del ClNa formado, eliminándose ClH el cual pasa también a integrar el mecanismo del amonio; así se reabsorbe Na y se excreta H. Al actuar el diurético e inhibir la reabsorción de sodio, se elimina ClNa tal como se ofrece al túbulo, no pudiéndose intercambiar H por Na, y no formándose el ClH necesario. Al mismo tiempo el amoníaco formado a partir de la glutamina (gracias a la glutaminasa) y de otros aminoácidos, se combina en condiciones fisiológicas, con el ClH, formándose cloruro de amonio ( $\text{ClNH}_4$ ) el cual se elimina por la orina (acidificación). Al impedirse la reabsorción de Na, éste no puede intercambiarse con H, por lo cual el ClNa se elimina como tal, según se refirió anteriormente. Por lo tanto, al no excretarse H es defectuosa la combinación de amoníaco ( $\text{NH}_3$ ) con Cl e H o directamente no se realiza, eliminándose orina alcalina, e impidiéndose la formación de cloruro de amonio.

2) La alteración descrita de los mecanismos renales justifican los cambios hidroelectrolíticos observados en

el plasma de los pacientes tratados. Así se explicaría la hipopotasemia (inhibición de la reabsorción tubular proximal), la hipocloremia (inhibición de la reabsorción tubular), el aumento del bicarbonato y la producción de alcalosis metabólica (aumento de la reabsorción tubular y disminución franca de la eliminación como respuesta renal a la hipocloremia). La hiponatremia cuando existe se explica por un exceso de eliminación renal, lo cual puede complicarse con deshidratación e hipovolemia por excesivo balance negativo de agua, la que es arrastrada pasivamente con el sodio. La consecuencia directa es un aumento del hematócrito venoso (hemoconcentración) e hiperazoemia extrarrenal.

### CONCLUSIONES

1) El ácido etacrynico reveló ser un potente inhibidor de la reabsorción tubular aumentada de sodio, tanto en los casos de edema normoaldosterónico como en aquellos donde existe hiperaldosteronismo secundario con resistencia al tratamiento mercurial y con derivados de las sulfonamidas, incluyendo el edema rebelde a las antialdosteronas periféricas (progesterona y spiro lactona). Debido a esta peculiaridad hace que esté fundamentalmente indicado en la insuficiencia cardíaca grave que cursa con hiperaldosteronismo, en el síndrome nefrótico y en la cirrosis hepática descompensada. Esto no descarta su utilización en casos menos graves de insuficiencia cardíaca congestiva. Otras indicaciones son: edema latente, tensión premenstrual, edema grávido, obesidad, edema varicoso. Actualmente se estudia su utilización en la hipertensión arterial.

2) Clínicamente ha demostrado revestir los elementos que componen la insuficiencia cardíaca descompensada, es decir que produce: a) balance negativo de agua, sodio y cloro por intensa eliminación renal de ellos; b) normalización de la relación Na/K urinario; c) desaparición total de los edemas y derrames serosos, y

franca reducción de la congestión pasiva visceral; como consecuencia, mejoría notable de la disnea, hepatomegalia, trastornos gastrointestinales y otras molestias. Por lo tanto se ha conseguido: d) corregir uno de los factores fundamentales del mantenimiento de la insuficiencia cardíaca rebelde, al inhibir la acción retentiva de sodio de la aldosterona aumentada; e) normalizar el cuadro hidroelectrolítico y edematoso, mejorando así la capacidad funcional; f) colocar al enfermo en condiciones tales que le permita reintegrarse a cierta actividad física, manteniendo la mejoría con terapéutica de sostén.

3) Como ventajas adicionales sobre otros compuestos conocidos citaremos: 1º) Acción antialdosterona manifiesta, la cual ya se produce a las pocas horas por vía oral; 2º) Actúa con la misma eficacia tanto en medio ácido como alcalino; 3º) Acción sostenida y permanente, no provocando taquifilaxia, tolerancia o agotamiento de efecto aún con tratamiento prolongado.

4) Con dosis diarias de 200 mg o más pueden aparecer trastornos secundarios: hipopotasemia, hipocloremia, alcalosis metabólica, hiponatremia, hemoconcentración, deshidratación, hiperuricemia, hiperglucemia ocasional, molestias gastrointestinales (hiperacidez, epigastralgia, anorexia, náuseas, vómitos), debilidad y calambres musculares, sudoración, oliguria y sed, hipotensión arterial.

Los trastornos electrolíticos pueden evitarse cuando el enfermo ingiere un régimen con sólo moderada restricción de sodio (50 a 80 mEq) y rico en potasio, adecuada ingesta de líquidos y suplemento de cloruro de potasio (aporta cloro y potasio). La irritación local a nivel gastrointestinal puede prevenirse con la toma de los comprimidos durante la ingesta.

No hay modo de evitar la aparición de hiperuricemia, y como prevención no debiera indicarse en los pacientes gotosos.

5) Contraindicaciones absolutas están representadas por:

- a) Insuficiencia renal descompensada crónica o aguda;
- b) Deshidratación y síndrome de falta de sodio;
- c) Diabetes descompensada;
- d) Gota;
- e) Hipopotasemia y alcalosis metabólica;
- f) Nefropatía aguda.

6) Hasta el momento no demostró toxicidad hepática, renal, medular osea o del S.N.C.

En conclusión, creemos que nos hallamos ante un novedoso y potente agente salurético, con capacidad de acción tanto en el edema normoaldosterónico como en el hiperaldosteronismo secundario, de suma utilidad en la terapéutica de la insuficiencia cardíaca congestiva y otros procesos. Sin embargo, el escaso tiempo transcurrido desde que comenzamos nuestra experiencia y la aparición de al-

gunos trastornos secundarios importantes nos impide emitir un juicio definitivo sobre el compuesto utilizado.

En este sentido prosiguen activamente nuestras investigaciones con el objeto de obtener datos en tratamientos a largo plazo cuyos resultados se comunicarán oportunamente.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Moyer, J. H.; Ford, R. V. and Spurr, C. L.: Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 1957, 95: 529.
2. Novello, F. G. and Sprague, J. M.: J. Am. Chem. Soc., 1957, 79: 2028.
3. Cejka, V.; de Vries, L. A. and Borst, J. G.: Lancet, 1960, 7119: 312.
4. Batlle, F. F.; Malamud, B.; Grinberg, J.; Monti, E. C. y De Riz, J. O.: Acción anti-aldosterónica de la Progesterona. IV Congreso Argentino de Cardiología, Buenos Aires, octubre 1961.
5. Schultz, E. M.; Cragoe, E. J.; Bicking, J. B.; Bolhofer, W. A. and Sprague, J. M.: J. Med. Chem., 1962, 5: 660.
6. Vesin, P.: Día Médico, 1961, 94: 2962.