

## TRABAJOS ORIGINALES

### ESTUDIO DE LA ACCION DEL "DIAMOX" SOBRE DIEZ ENFERMOS AFECTOS DE CARDIOPATIAS GRAVES E IRREDUCTIBLES

por los doctores

PEDRO COSSIO, ISAAC BERCONSKY, ENRIQUE G. FONGLI, EMILIO F. GAUNA, CARLOS H. CENTURION y FERNANDO HERBIN

"Diamox" es el nombre patente que la American Cynamid Company ha dado a la acetozoleamida o 2-acetilamino-1-3-4-tiodiazole-5-sulfonamida, substancia del grupo de las sulfamidas e inhibidora de la anhidrasa carbónica. Esta acción la ejerce sobre todo al nivel del riñón, interfiriendo la función de ahorro de bases de este órgano.

Se ha probado por medio de numerosos trabajos experimentales en perros y luego en la clínica (1, 2, 3, 4) que el "Diamox" provoca una diuresis acuosa mayor, de orinas alcalinas, aumenta la excreción urinaria de Na y K, altera poco la de Cl y produce ligera acidosis metabólica mientras se mantiene la dosis terapéutica.

En nuestro medio De Soldati y Balassanián (5) han comprobado la acción diurética eficaz del "Diamox" en enfermos afectos de distintas cardiopatías y otros estados patológicos con retención acuosa.

#### MATERIAL Y MÉTODO

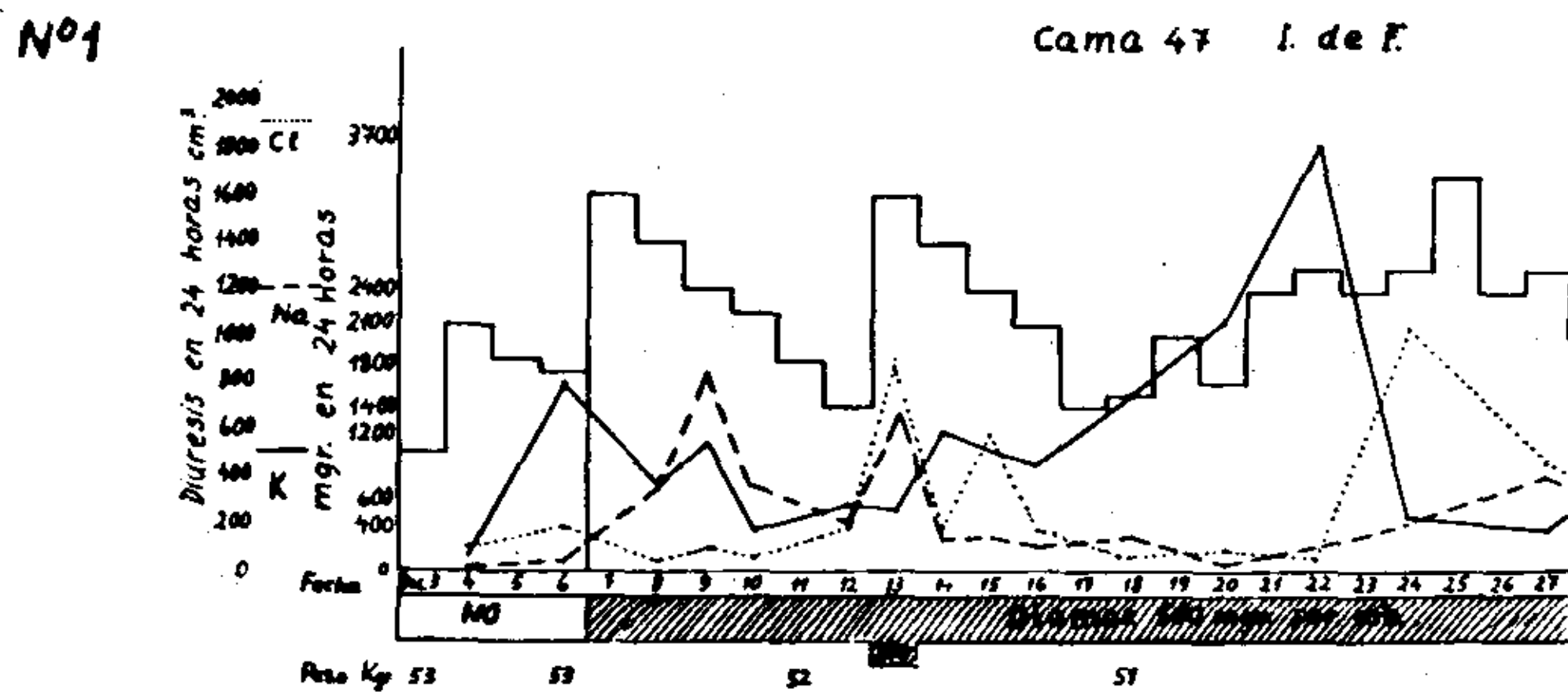
Nosotros hemos estudiado la acción de una dosis única de 500 mg. administrada en ayunas, sobre 10 enfermos portadores de diversas cardiopatías, con insuficiencia cardíaca de larga data, en algunos ya irreductible, y muy tratados con régimen hiposódico, digitálicos y diuréticos mercuriales. Todos estaban sometidos a una dieta que aportaba aproximadamente de 1 a 2 gr. de Na. y 4 gr. de K en el día.

Cuando la gravedad del cuadro requirió una diuresis más enérgica, se administró además un diurético mercurial por vía intramuscular.

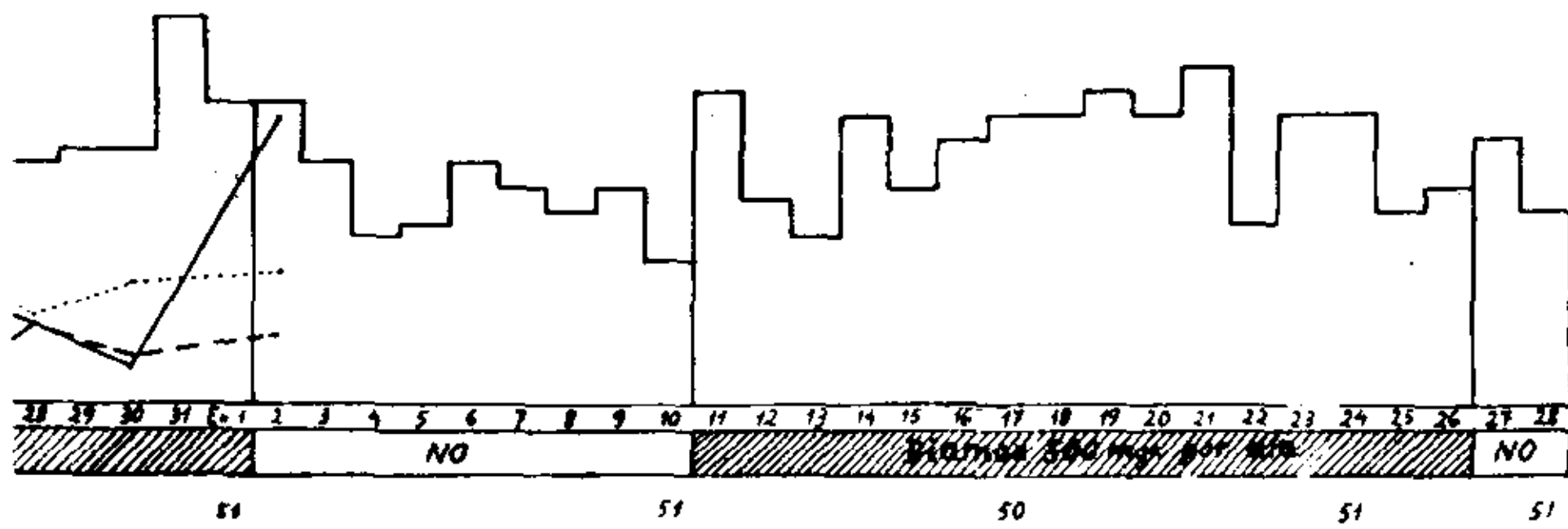
\* Primera Cátedra de Semiología y Curso de Cardiología, Facultad de Medicina Buenos Aires, Instituto de Semiología (Director Prof. P. Cossio); Hospital Clínicas.

Se estudió el efecto del "Diamox" sobre el volumen de la diuresis de 24 horas, y la excreción urinaria de Na, Cl y K en el mismo tiempo. El Na y el K se dosaron con el espectrofotómetro de llama Beckman modelo D. U., que nos facilitó Fábricas Militares, y el Cl por el método de Charpentier-Volhard.

En la serie de gráficos la diuresis de las 24 horas está representada por columnas y sigue la escala de la izquierda, cuyas cifras significan cm<sup>3</sup>. de orina. La excreción de Cl por la línea de puntos, la de Na por la de trazos discontinuos, la de K por la de trazos continuos, siguen la escala más próxima al gráfico y las cifras expresan mgr. en 24 horas.



Cardiopatía hipertensiva



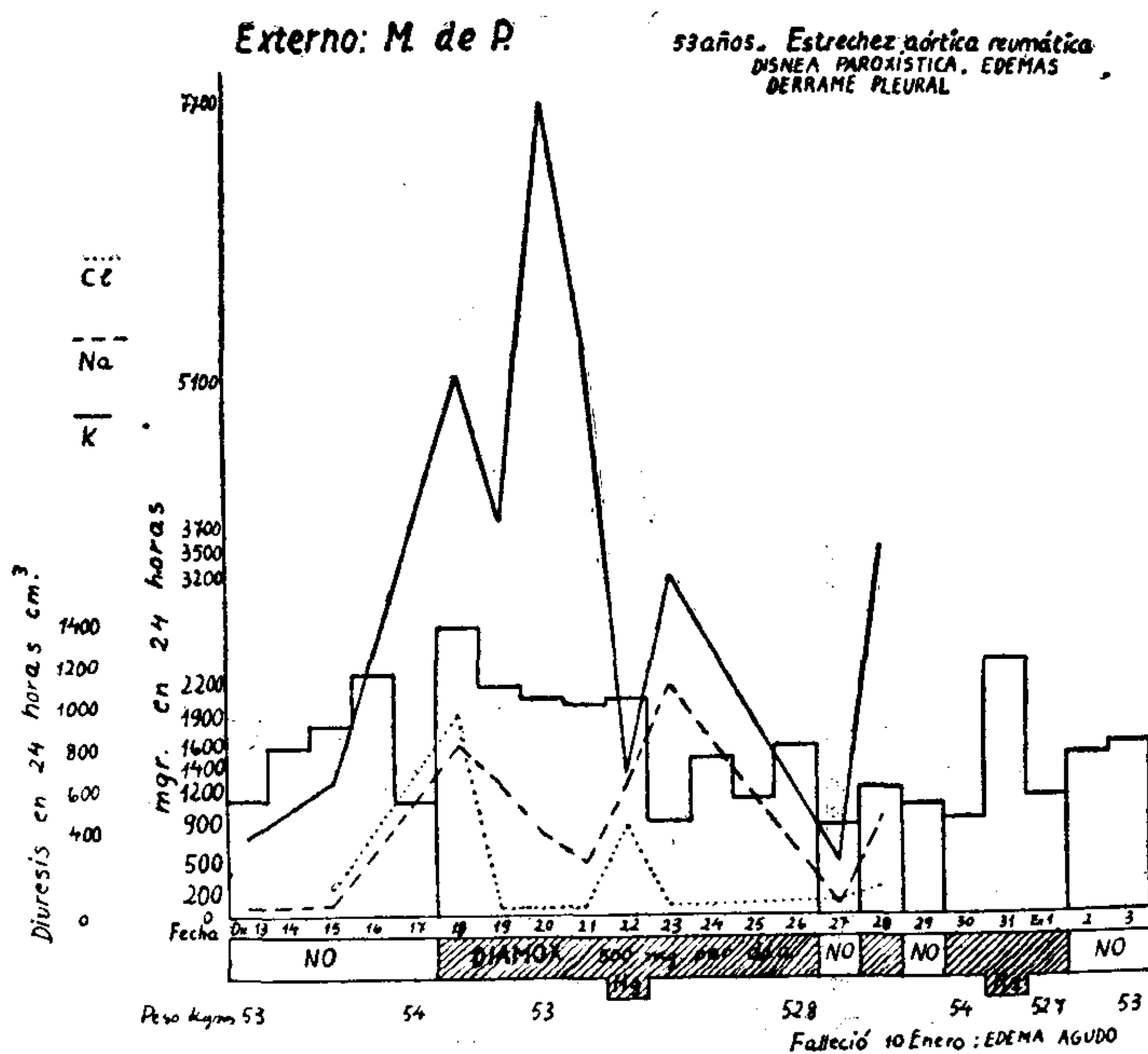
### RESULTADOS OBTENIDOS

CASO N° 1. — I. de F. — Hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva, fibrilación auricular. *Tratamiento:* se inicia el tratamiento con digital, diuréticos mercuriales y régimen hiposódico el 10 de octubre de 1952. Obteniéndose mejoría muy marcada pero transitoria, pues al año siguiente se presenta nuevamente con síntomas de insuficiencia cardíaca acentuada. En estas circunstancias se insiste en el mismo tratamiento aumentando las dosis de los mismos y llevado a cabo un régimen sin sal estricto. Pronto se aprecia una mejoría general de su sintomatología.

Se comienza el tratamiento con "Diamox" el 7 de diciembre de 1953. Se observa una buena diuresis con el "Diamox" aunque

## ACCIÓN DIURÉTICA DEL DIAMOX

es mejor con el diurético mercurial. La excreción de Na es mayor que la de Cl desde el día 7 al 12. El día 13 se administra diurético mercurial; ese día aumenta la excreción de Cl con respecto al Na y disminuye algo la de K. El día 15 aumenta la excreción de Cl en relación a la del Na. A este respecto uno de nosotros piensa que cuando esto ocurre por la acción del "Diamox" se debe sospechar la existencia de un síndrome hiposódico; como cuando se origina una diuresis excesiva de K por la acción de un diurético mercurial. Desde el día 16 al 22 siguen escasas las diuresis de Na y Cl; ese día aumenta la de K a 3,7 gr. Sigue luego la diuresis de Cl mayor y baja algo la de K término medio.



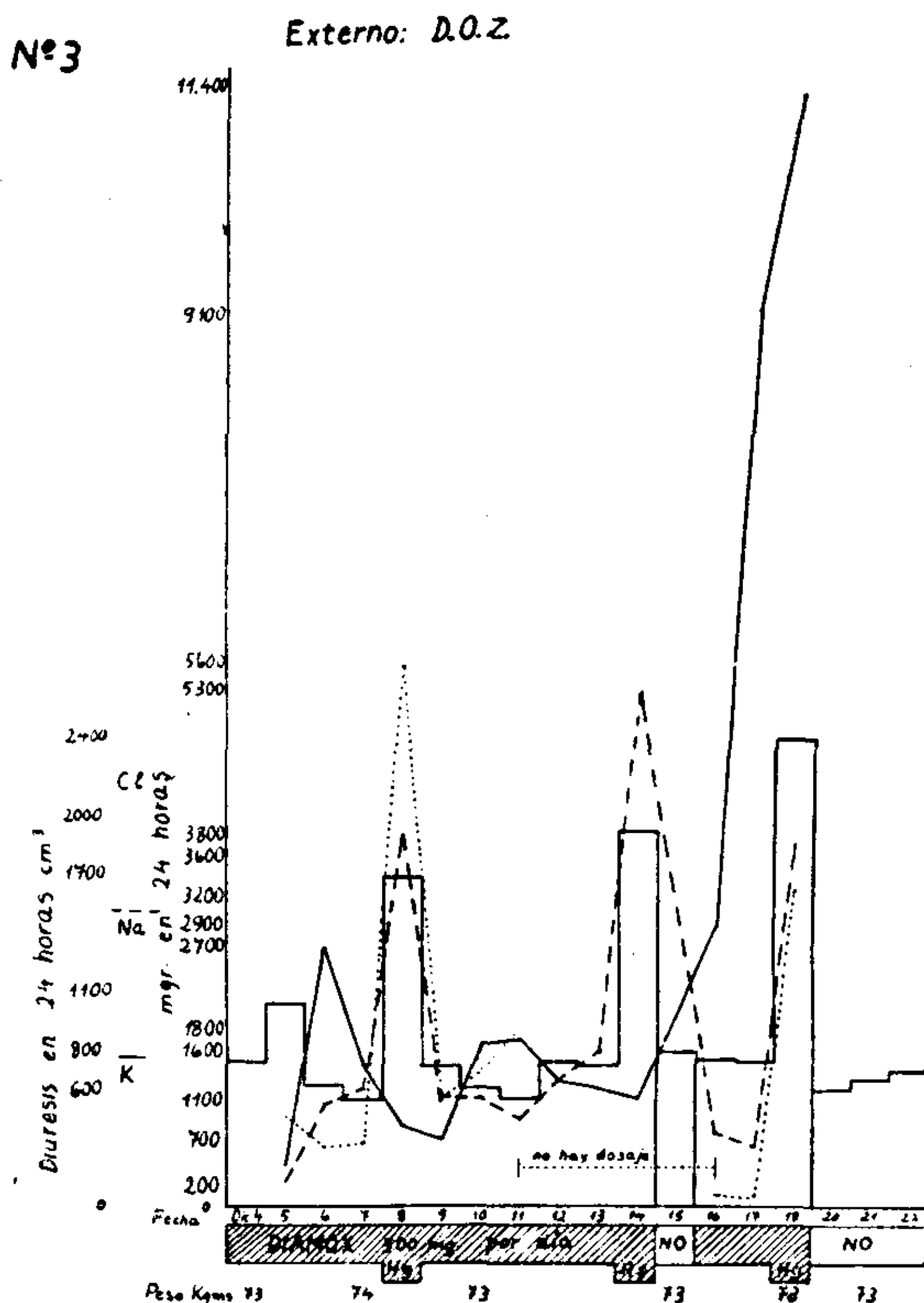
CASO Nº 2. — M. de P. Estrechez aórtica reumática. Se presenta hace 1 año con síntomas de insuficiencia cardíaca avanzada, primero izquierda y luego derecha. Se trata con régimen sin sal, digital y diuréticos mercuriales, 1 ó 2 cm<sup>3</sup> cada 2 días. A principio se obtiene buena respuesta con disminución de los edemas pero poco tiempo después no responde, comenzando entonces la administración simultánea del "Diamox".

Fallece el 10 de Enero de 1954 con un cuadro de edema agudo de pulmón.

El promedio de la diuresis es mayor durante la administración del "Diamox". La excreción de Na es mayor con respecto a la del Cl. El aumento de la excreción de K es evidente. El día 22 que se

administra diurético mercurial aumenta un tanto la excreción de Cl y disminuye la de K de 7,7 gr. a 1,3 gr.

CASO N° 3. — D. O. L. Miocarditis chagásica crónica. El 19 de Diciembre de 1952 se presenta con insuficiencia cardíaca intensa que mejora marcadamente con reposo, régimen hiposódico, digital y diuréticos mercuriales. El 1 de Julio de 1953 abandona el tratamiento presentándose nuevamente los síntomas de su insuficiencia cardíaca. Sometido al mismo tratamiento anterior experimenta ligera mejoría pero persistiendo la cianosis, edemas en ambos miembros inferiores y hepatomegalia. En estas condiciones se inicia el tratamiento con Diamox.



La diuresis es mayor durante la administración del "Diamox" pero aumenta considerablemente cuando se administra diurético mercurial. La diuresis del K es mayor que la del Na y ésta que la de Cl. El día 8, que se administró diurético mercurial, aumentó mucho la diuresis del Cl con respecto a la de Na y disminuyó considerablemente la de K. El día 11 la diuresis de Cl es bastante mayor que la de Na. Esto nos haría sospechar la existencia de un

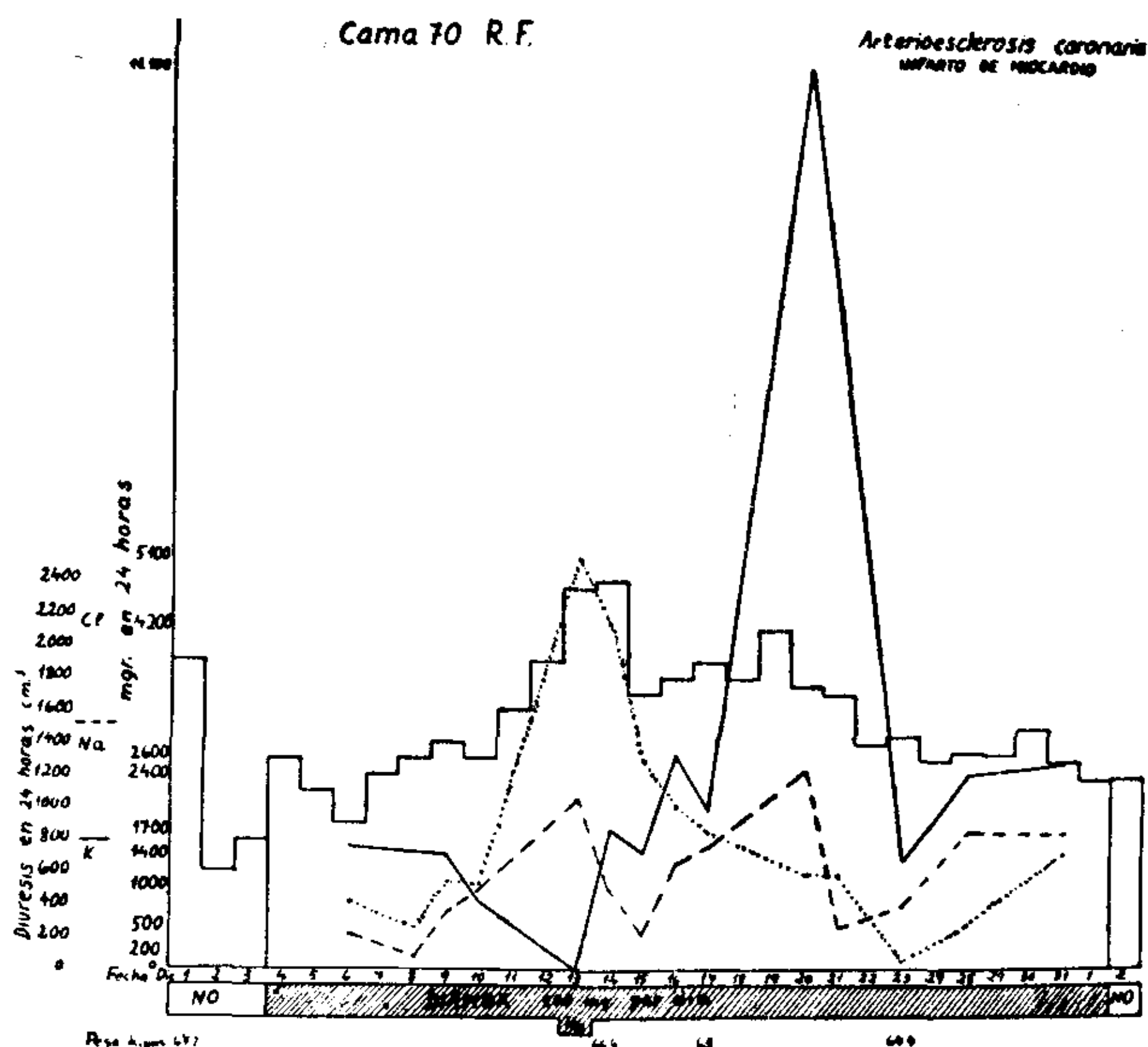
## ACCIÓN DIURÉTICA DEL DIAMOX

síndrome hiposódico, situación que se mantendría el día 18 en el que se obtiene una excreción excesiva de K 11,4 gr. por acción del diurético mercurial.

CASO N<sup>o</sup> 4. — R. F. *Diagnóstico:* Arterioesclerosis coronaria, infarto de miocardio. Comienza hace algunos años con disnea, tos y dolores en hipocondrio derecho. Se lo medica con reposo, régimen hiposódico y derifilina, no obteniéndose mejoría apreciable de su disnea.

Poco tiempo después aparecen edemas bimaleolares por lo cual al tratamiento anterior se agregan diuréticos mercuriales y estrofantos con los cuales tampoco se consigue un resultado satisfactorio.

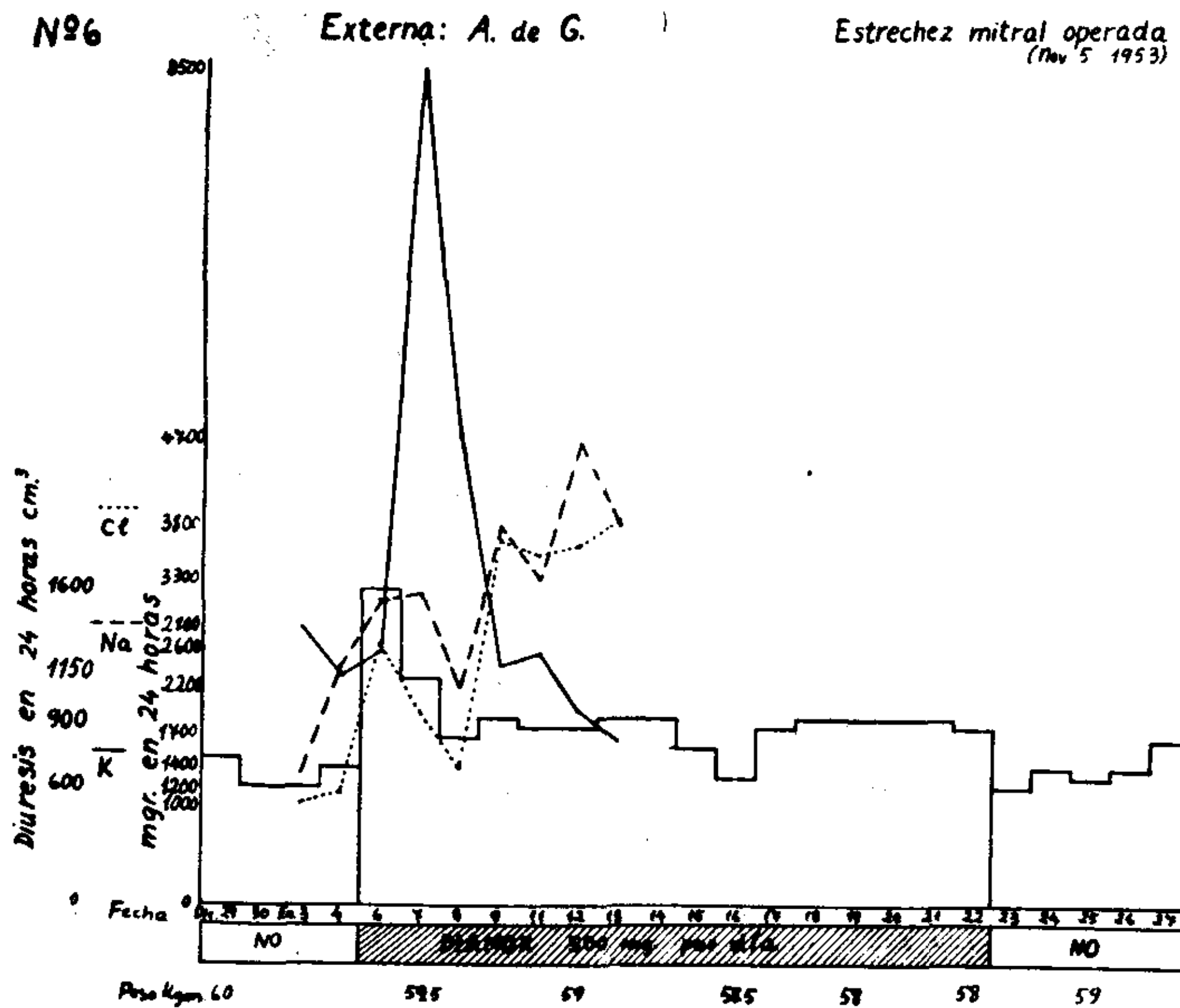
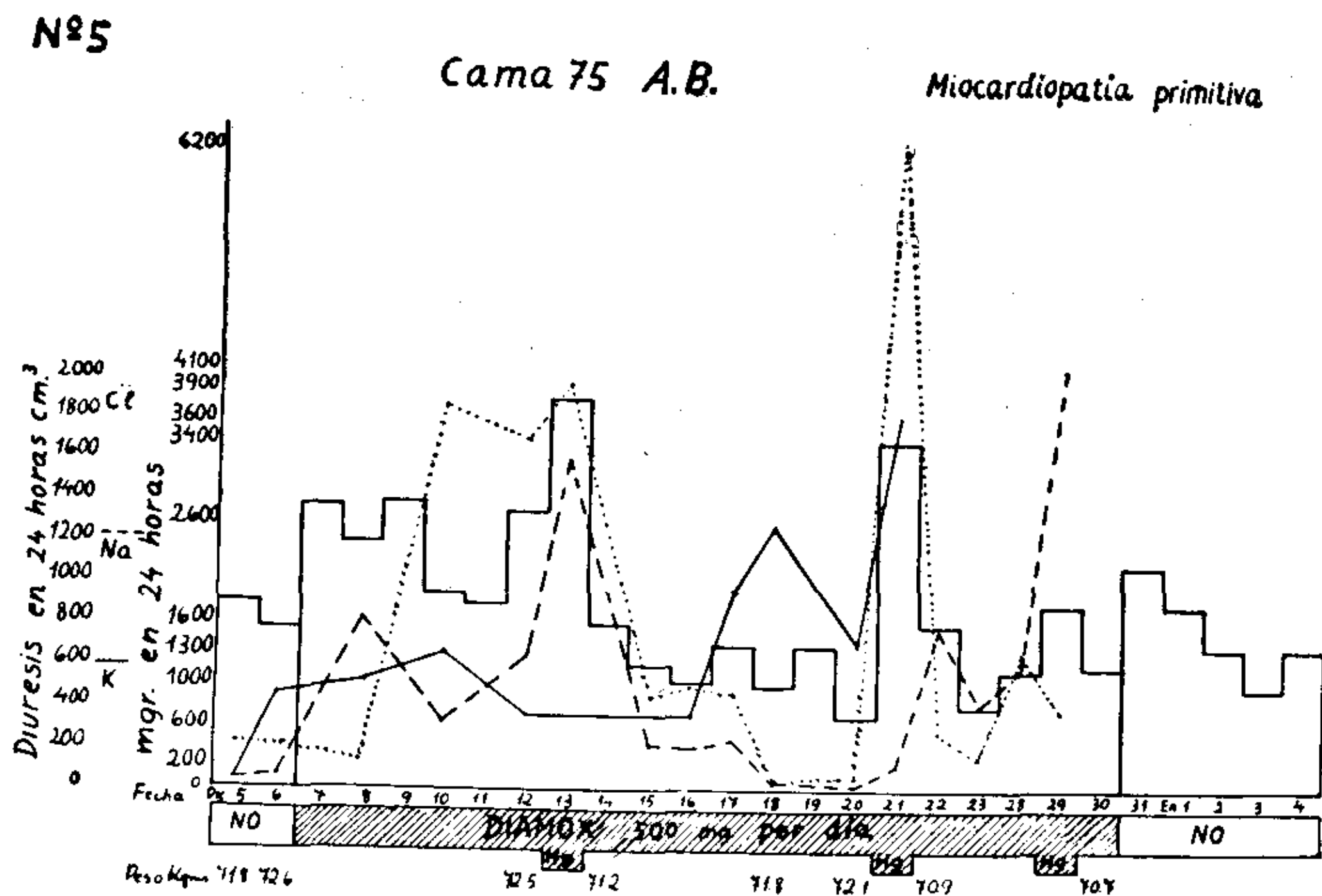
Se comienza la administración de "Diamox".



La diuresis es mayor durante la administración del "Diamox"; aumenta durante los días 13 y 14 por la acción del Hg. La excreción de Na es término medio mayor que la del Cl. El día 13 por la acción del Hg. la excreción del K cae a 0 y aumenta considerablemente la del Cl con respecto a la del Na. La excreción de K sigue en aumento para alcanzar a 11,1 gr. el día 20, luego baja pero sigue mayor que la de Na y Cl.

CASO N<sup>o</sup> 5. — A. B. Pericarditis constrictiva. Comienza hace 2 años con disnea de esfuerzo, hepatomegalia y ascitis. Es medicado con diuréticos mercuriales y punciones repetidas, digital y régimen sin sal. Las mejorías son transitorias pues se presenta el 10 de Noviembre de 1953 con un estado similar al descrito

pero aún más intenso. Vuelve a medicarse con Salirgan, digital y cloruro de amonio; mejora algo y el 7 de Diciembre de 1953 se inicia el tratamiento con Diamox.



La diuresis es mayor durante la administración del Diamox, aunque aumenta considerablemente los días 13 y 21 en que se mayor que la de Cl; después se invierte. La diuresis de K no aumenta hasta el día 17 y 18, y lejos de disminuir el día 21 cuando se

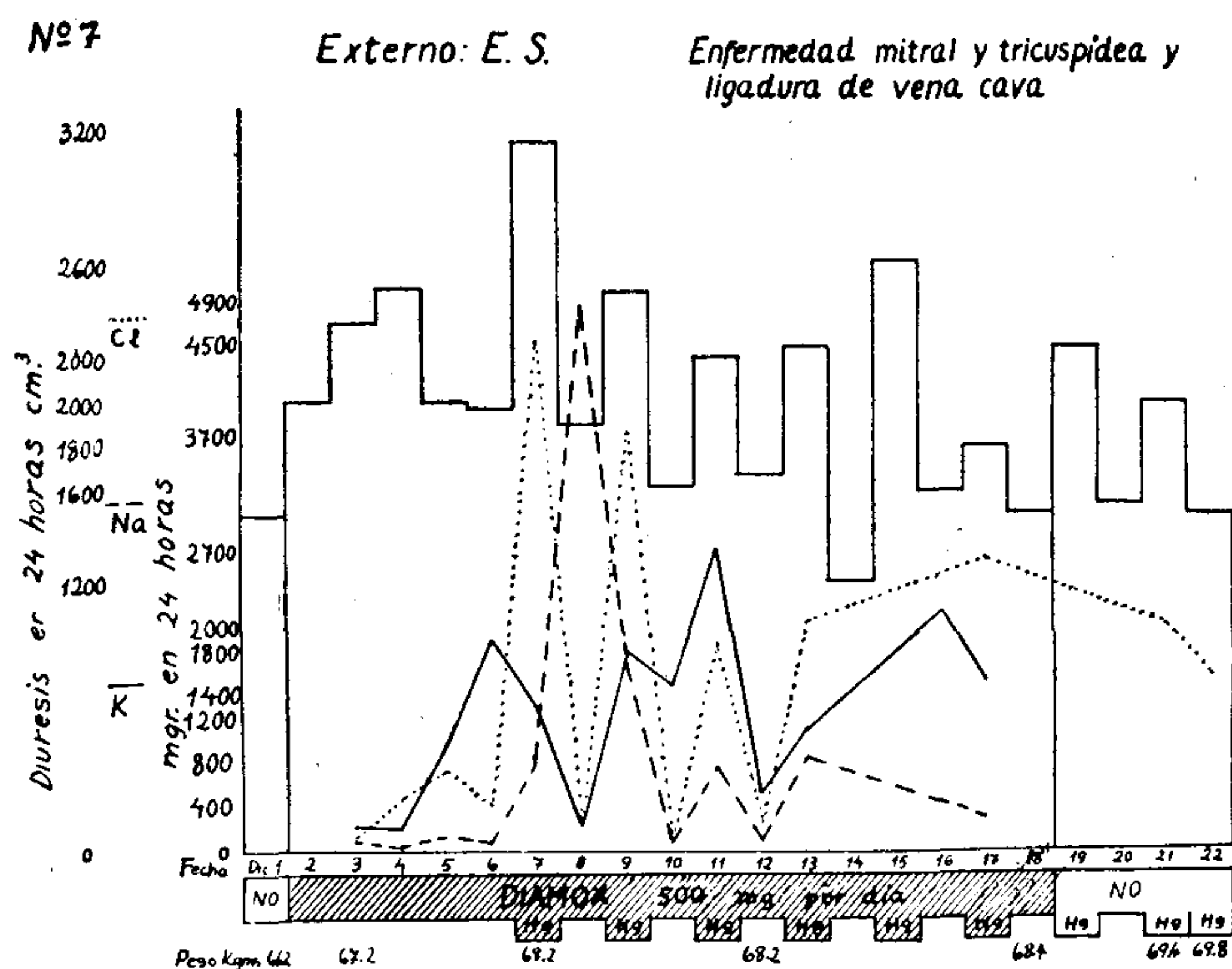


## ACCIÓN DIURÉTICA DEL DIAMOX

administra diurético mercurial. Al principio la diuresis de Na es administra diurético mercurial aumenta. Nos podríamos hallar en presencia de un ligero síndrome hiposódico.

CASO Nº 6. — A. de G. Estrechez mitral. Insuficiencia cardíaca. El 1-9-52 se practica valvuloclasia mitral. Se presenta el 1-9-53 en insuficiencia cardíaca intensa preponderantemente izquierda. Se la medica con digital, régimen hiposódico y Salirgan 1 cm.<sup>3</sup> día por medio. La buena respuesta que se obtenía al principio se hace cada vez menos notoria. La mejoría experimentada con el tratamiento indicado es tan poca que se inicia tratamiento con Diamox.

En este caso el único diurético empleado fué el Diamox. La diuresis es evidentemente mayor durante su administración. La diuresis de Na mayor que la de Cl; la del K es término medio mayor que las anteriores, el día 7 alcanzó a 8,5 gr. en las 24 horas.

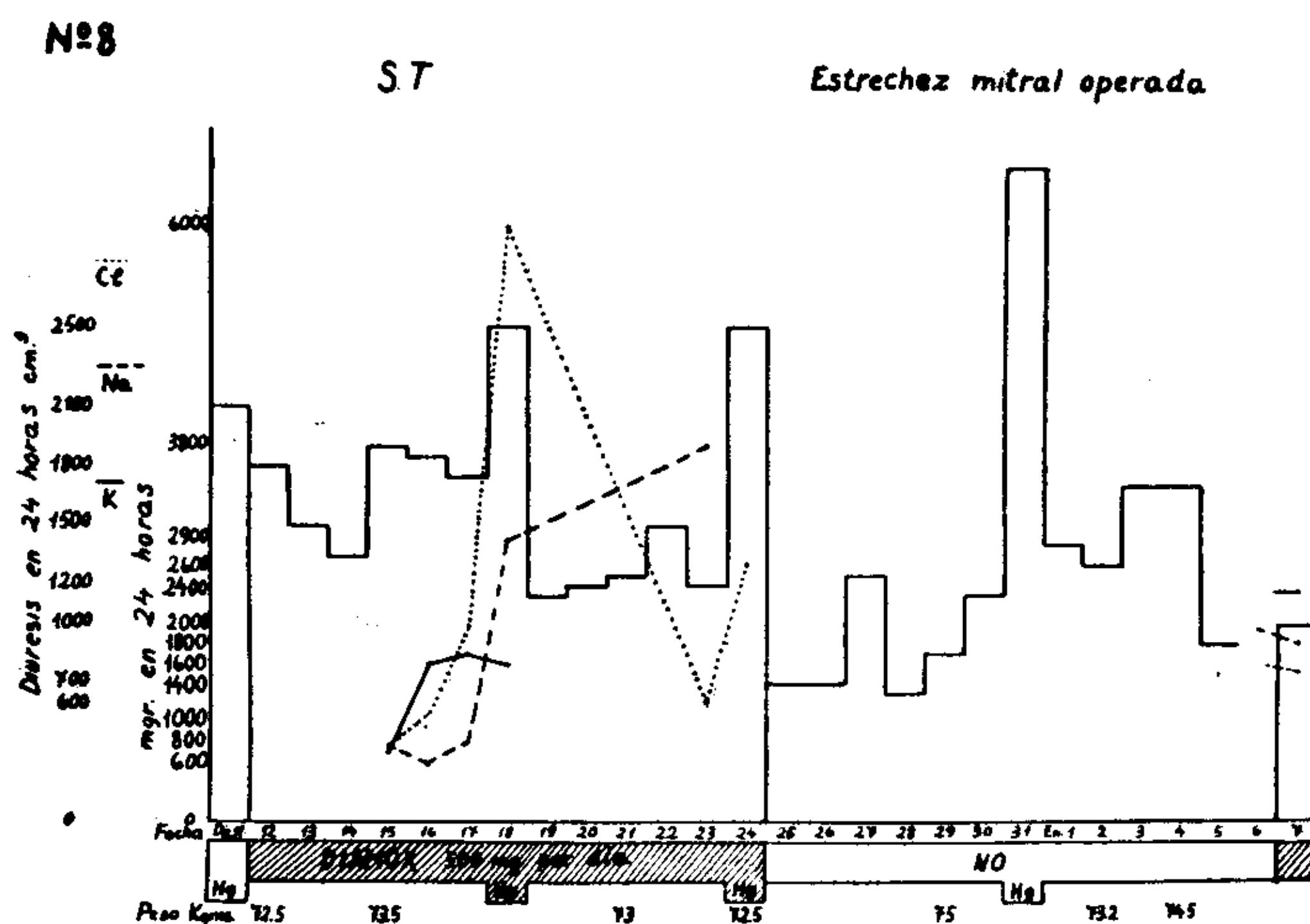


CASO Nº 7. — E. S. Polivalvulitis reumática, insuficiencia y estrechez mitral, fibrilación auricular, hidrotórax derecho y disnea de esfuerzo. (Insuficiencia cardíaca grado IV. Se comienza el tratamiento el 25 de abril de 1952, con régimen hiposódico, digital y diuréticos mercuriales. Se obtiene una mejoría marcada pero empeora al abandonar el régimen sin sal, tanto que el 26 de octubre de 1953 vuelve a edematizarse, aparece ascitis e hidrotórax derecho y como no responde al tratamiento se procede a la ligadura de la vena cava inferior el 30 de Noviembre de 1953, obteniéndose gran mejoría. Se administra Diamox.

El volumen de la diuresis aumenta cuando se comienza a administrar el Diamox. Desde el día 7 se le inyecta día por medio

un mercurial, aumentando más la diuresis, pero después de la suspensión del Diamox, la respuesta al mercurial fué menor. La excreción de Cl es mayor en los días en que se administra el mercurial; lo contrario ocurre con el Na.

La excreción de K tiende a ir en aumento, el día 7 disminuye por la acción del mercurial pero los días 9, 11 y 13 aumenta algo; este hecho se podría deber a la existencia de un síndrome hiposódico, así se explicaría también la baja excreción de Na y Cl, sobre todo de Na desde el día 10 en adelante.



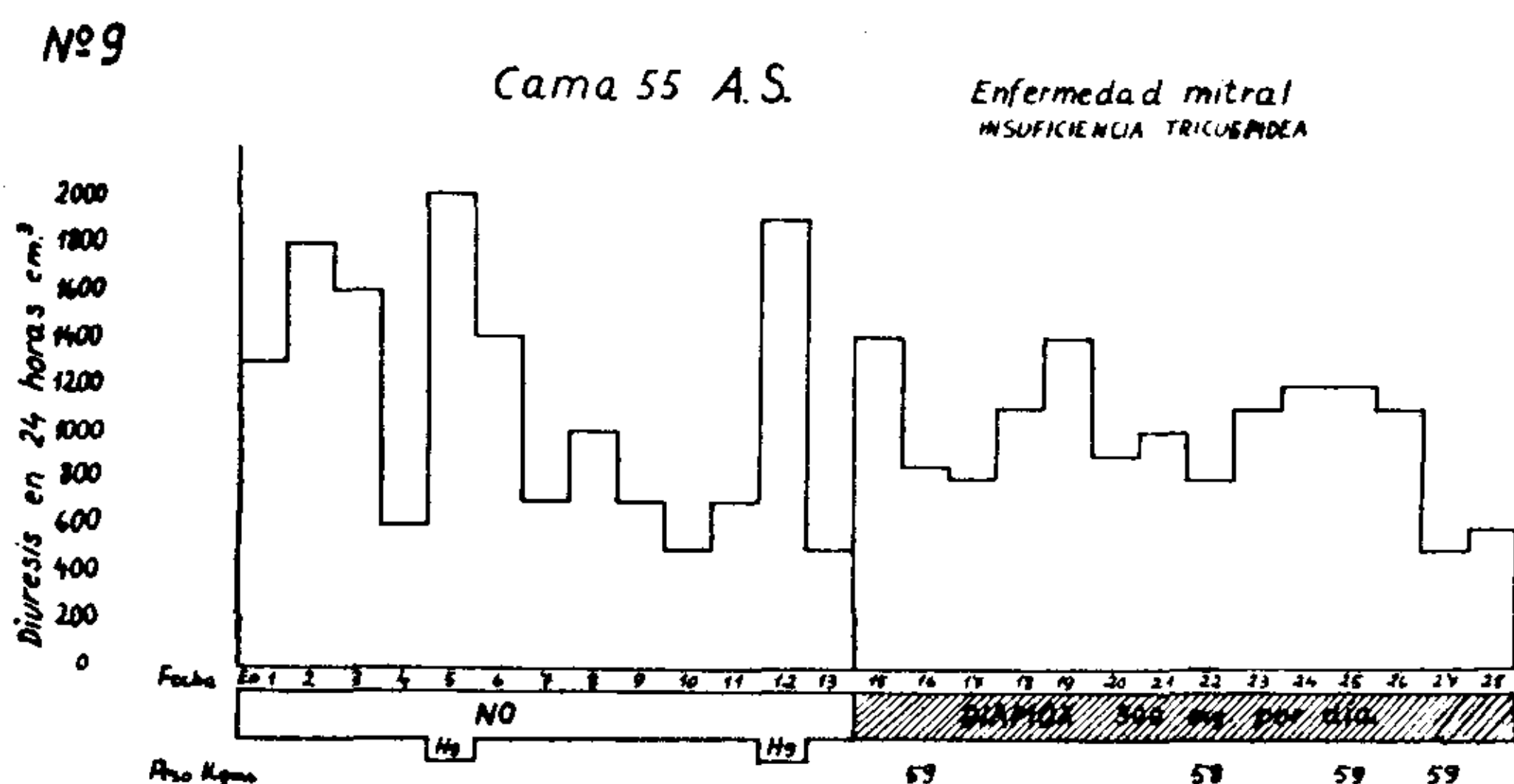
CASO N° 8. — S. T. Estrechez mitral con ligero grado de insuficiencia, ritmo sinusal. Tratamiento: Desde el 10 de octubre de 1952 se trata con régimen hiposódico, limitación marcada de la actividad física y diuréticos mercuriales administrados cada 3 ó 4 días. Ante el deseo de aumentar su capacidad funcional se procede a la valvuloclasia mitral el 30 de noviembre de 1953, confirmándose el diagnóstico. Como no hubo mejoría de la insuficiencia cardíaca se continuó con el mismo tratamiento agregando el Diamox.

El volumen de la diuresis es mayor y ésta es más pareja durante la administración del Diamox, aun contando los días 18 y 24 en los que se inyectó diurético mercurial. La diuresis disminuye a menos de un litro cuando se suspende el Diamox el día 25, aumenta espontáneamente el día 27 a 1.200 cm<sup>3</sup>., el día 31 llega a 3,500 cm. por la acción del mercurial. La excreción de K aumenta muy poco en este caso, pero los pocos dosajes no permiten sacar conclusiones. La excreción de Na y Cl, como en los casos anteriores.



## ACCIÓN DIURÉTICA DEL DIAMOX

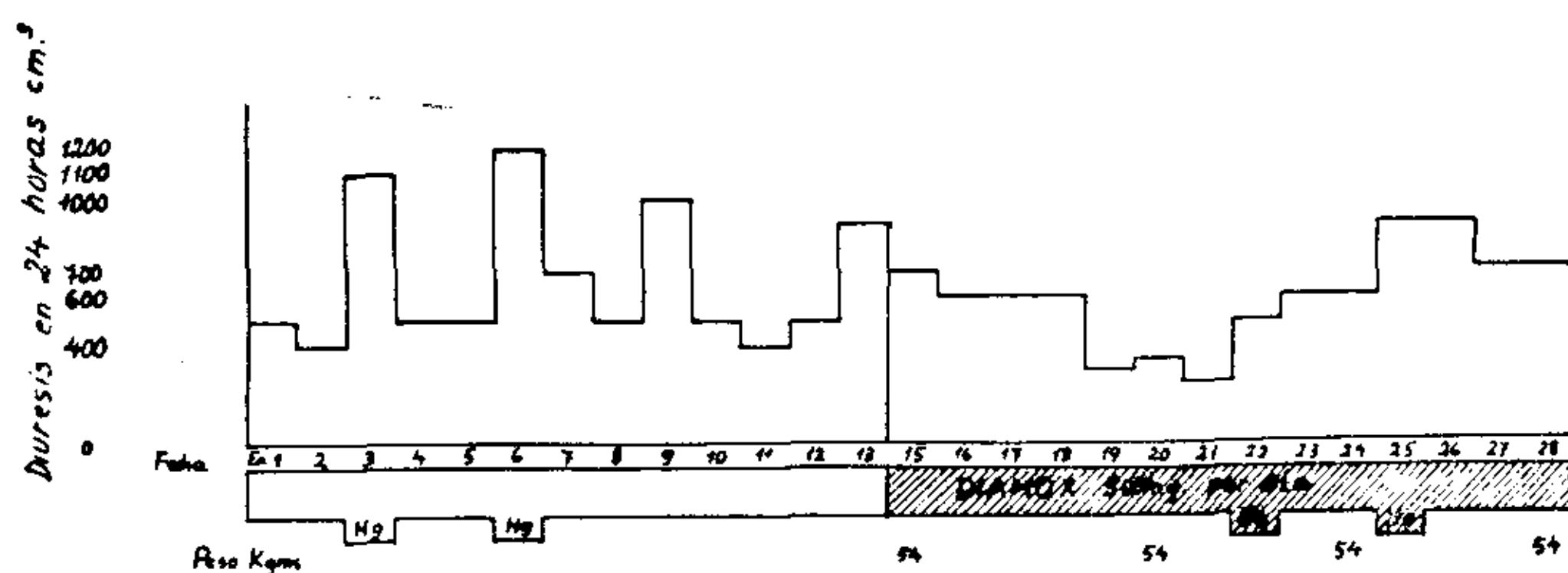
CASO N<sup>o</sup> 9. — A. S. Enfermedad mitral, insuficiencia tricuspídea, insuficiencia cardíaca congestiva, Fibrilación auricular. Tratamiento: comienza el 29 de diciembre de 1953 con régimen hiposódico digital y diuréticos mercuriales 2 cm<sup>3</sup>. por semana obteniéndose buena diuresis y el 15 de enero de 1954 se comienza la administración de Diamox 2 comprimidos por día.



Al poco tiempo presenta gran mejoría suspendiendo el Diamox el 29 de enero y continuando con los otros medicamentos mencionados.

Aunque la diuresis es más uniforme durante la administración del Diamox, el promedio es mayor en 123 cm<sup>3</sup> desde el día 1 al 13 durante los que se inyectó dos veces mercuriales (los días 5 y 12).

**N<sup>o</sup> 10**      *Cama 54 M. G.*      *Enfermedad mitral*  
*INSUFICIENCIA TRICUSPÍDEA*  
*INSUFICIENCIA CARDÍACA*



CASO N<sup>o</sup> 10. — M. G. Reumatismo poliarticular agudo. Enfermedad mitral, insuficiencia tricuspídea, insuficiencia cardíaca congestiva. Tratamiento: Se inicia el tratamiento el 16 de Enero de 1954 con régimen sin sal, digital, diuréticos mercuriales administrados cada 4 días y Diamox simultáneamente.

Muy escasa respuesta tanto al Diamox como al diurético mercurial.

CONCLUSIONES

1. La acción diurética del Diamox es evidente.
2. La acción diurética de los mercuriales, administrados parenteralmente es más intensa que la del Diamox por vía oral.
3. La excreción de sodio es mayor que la de cloro con el Diamox, el caso inverso se observa con los diuréticos mercuriales.
4. La excreción de potasio tiende a aumentar con el Diamox y a disminuir con el mercurio; esta acción, a veces extremada, es inconstante en esta serie.
5. Cuando la excreción de cloro es excesiva con el Diamox, en relación a la del sodio, hay que sospechar la existencia de un síndrome hiposódico. Como asimismo cuando existe una abundante excreción de potasio al administrar un diurético mercurial.
6. En vista de la facilidad de su administración, de su inocuidad en dosis terapéuticas y de su relativa eficacia; su empleo puede bastar en los casos leves y medianos de insuficiencia cardíaca congestiva.
7. En los casos graves no creemos pueda reemplazar a la administración parenteral de los diuréticos mercuriales, pero sí complementarlos.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Schwartz, W. B.* — The effect of Sulfanilamide on Salt and Water Excretion in Congestive Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 240:173, 1949.
2. *Miller, W. H., Dessert, A. M. and Roblin R. O. Jr.* — Heterocyclic Sulfonamides as Carbonic Anhydrase Inhibitors, *Journal of the American Chemical Society*, 1950, 72, 4893.
3. *Berliner, R. W., Kennedy, T. J. and Orloff, J.* — Relationship between Acidification of the Urine and Potassium Metabolism. *American Journal of Medicine*, 1951, 11, 274.
4. *Friedberg, C. K. and Helpern, M.* — Effect of Carbonic Anhydrase Inhibitors 6063 (2-Acetilamino-1, 3, 4-thiadiazole-5 sulfonamide) on Renal Excretion of Fluid and Electrolytes in Patients with Congestive Heart Failure. *Fed. Proc.* 1952, 11, 49.
5. *De Soldati L. y Balassanian S.* — Ensayos Clínicos con Diamox, Inhibidor de la Anhidrasa Carbónica. En un Grupo de Pacientes con y sin Edema. *Prensa Médica Argentina*, 1954, 6, 391.

## ACCIÓN DIURÉTICA DEL DIAMOX

### R É S U M É

On essaya le Diamox par le voie orale dans 10 malades avec une grave insuffisance cardiaque, et on observa une action diurétique évidente bien que de moins d'importance que celle produite par les diurétiques mercuriaux. Avec le Diamox l'excrétion de Na. est plus grande que celle de Cl., et l'excrétion de K a une tendance à augmenter avec une certaine irrégularité. Quand le Diamox produit une élimination excessive de Cl. on doit soupçonner un manque de sodium.

### S U M M A R Y

When oral Diamox was given to 10 patients in heart failure, a moderate diuresis lower than the one observed with mercurial diuretics, was obtained. Diamox increased Na excretion more than Cl; K excretion is inconstantly increased. When Diamox greatly increases Cl excretion, the existence of a hyponatremic syndrome must be suspected.

### ZUSAMMENFASSUNG

Man probierte Diamox auf oralem Weg bei 10 Kranken mit schwerer Herzinsuffizienz aus, wobei ausgesprochen diuretische Wirkung beobachtet wurde, die allerdings geringer, als die durch Quecksilberpräparate hervorgeufene war, durch Diamox ist die Na-ausscheidung grösser als die von Cl und die K-ausscheidung neigt — wenn auch in unbeständiger Weise— zur Vermehrung. Wenn durch Diamox die übermässige Cl-ausscheidung bewirkt wird, muss man das Bestehen einer Hypo-Natrium-Symptomatologie vermuten.