

INTENSIDAD DEL EFECTO DIURETICO DEL DIAMOX EN UN GRUPO DE TREINTA Y SIETE PACIENTES *

por los doctores

L. DE SOLDATI y S. BALASSANIAN

En un trabajo anterior ⁷ publicamos nuestra experiencia con el Diamox (2-acetilamino-1,3,4-tiadazol-5-sulfonamida) administrado a un total de veinticuatro pacientes señalando sus marcados efectos diuréticos y excelente tolerancia.

En dicho trabajo, hicimos referencia a la bibliografía existente sobre esta droga.

Posteriormente, Cossio y colab.⁴ (1954) y Maggi y colab.⁶ (1954), comunican sus resultados con este producto que, en líneas generales, son similares a los nuestros. Ambos grupos de investigadores hacen también estudios comparativos del Diamox con los diuréticos mercuriales, determinando los primeros la excreción de Cl, Na y K.

Tratándose de una substancia de tan reciente introducción en la clínica y cuyas indicaciones como diurético en una serie de condiciones, son amplias, resolvimos continuar nuestras observaciones. Es así que a los casos ya publicados agregamos trece más. Los estudios realizados en el presente trabajo alcanzan pues a un total de treinta y siete casos, en los cuales se ha estudiado la intensidad del efecto diurético de la droga, en procura de precisar mejor sus dosis e indicaciones.

MATERIAL Y TÉCNICA

En el presente trabajo se agrupan 31 enfermos ambulatorios y 6 internados, con los siguientes diagnósticos: 20 insuficiencias cardíacas con edemas; 6 insuficiencias cardíacas izquierdas sin edema; 2 cirrosis hepáticas; 4 corazones pulmonares crónicos, 3 en insuficiencia cardíaca congestiva y 1 sin insuficiencia cardíaca aparente; 1 síndrome nefrótico; 3 hipertensiones esenciales; 1 embarazo con edemas.

En todos estos enfermos se efectuó la medición de orina de veinticuatro horas desde 3 días antes de administrar la droga, durante todo el tiempo en que se dió la misma, y variables períodos de tiempo después de suspendida.

(*) Servicio de Cardiología del Policlínico T. de Alvear. Jefe, Prof. L. de Soldati, Buenos Aires. El Diamox fué generosamente provisto por Lederle Laboratories, New York.

ACCIÓN DIURÉTICA DEL DIAMOX

Nº	Nombre	Edad	Sexo	Nacional.	Diagnóstico
1	E. L.	61	Mas.	Español	Corazón pulmonar crónico; agenesia del lóbulo superior del pulmón izquierdo; insuficiencia cardíaca.
2	P. Q.	46	„	Argent.	Insuficiencia cardíaca; insuficiencia aórtica, luética.
3	A. L.	58	„	„	Insuficiencia cardíaca congestiva; hipertensión arterial.
4	J. C. R.	53	„	„	Insuficiencia cardíaca; cardiopatía arterioesclerótica.
5	J. G.	61	„	„	Insuficiencia cardíaca congestiva; arterioesclerosis; insuficiencia aórtica.
7	R. A.	64	„	„	Insuficiencia cardíaca congestiva; cardiopatía arterioesclerótica.
8	V. A. de C.	67	Fem.	„	Cardiopatía arterioesclerótica, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes.
9	A. T.	50	Mas.	Ruso	Insuficiencia cardíaca congestiva; cardiopatía coronaria.
10	R. N. S.	49	„	Argent.	Corazón pulmonar crónico; insuficiencia cardíaca congestiva.
11	A. A.	70	„	„	Insuficiencia cardíaca congestiva; hipertensión arterial.
14	R. M.	40	„	Italiano	Estenosis mitral.
15	S. de Z.	70	Fem.	Armenia	Insuficiencia cardíaca; arterioesclerosis; hipertensión arterial.
16	L. L.	59	Mas.	Argent.	Insuficiencia cardíaca izquierda; hipertensión arterial.
17	J. N.	55	„	„	Insuficiencia cardíaca izquierda; insuficiencia aórtica arterioesclerótica.
18	A. de A.	66	Fem.	„	Síndrome nefrótico.
19	J. C.	59	Mas.	Italiano	Cirrosis hepática.
20	L. B. de D.	24	Fem.	Argent.	Edemas del embarazo.
21	R. O. de A.	55	„	„	Hipertensión esencial.
22	A. L.	48	Mas.	„	Hipertensión arterial. Arterioesclerosis.
23	J. A.	51	„	„	Hipertensión arterial. Arterioesclerosis.
25	J. F.	53	„	„	Corazón pulmonar crónico; insuficiencia cardíaca congestiva.
26	D. M.	43	„	„	Insuficiencia cardíaca congestiva; hipertensión arterial.
27	E. M.	36	Fem.	Italiana	Insuficiencia cardíaca; estenosis mitral.
28	V. de T.	49	„	Armenia	Insuficiencia cardíaca; hipertensión arterial.
29	M. de P.	42	„	Argent.	Insuficiencia cardíaca; estenosis mitral; fibrilación auricular.
30	F. de L.	84	„	Italiana	Cardiopatía arterioesclerótica; hipertensión arterial; insuficiencia cardíaca; neoplasia gástrica.
31	J. B.	45	Mas.	Argent.	Cirrosis hepática.
32	R. de C.	57	Fem.	„	Insuficiencia cardíaca; síndrome anginoso; isquemia subendocárdica.
33	S. H.	63	Mas.	„	Insuficiencia cardíaca congestiva; miocarditis chagásica.
34	D. A.	24	Fem.	Italiano	Insuficiencia cardíaca sin edemas; estenosis mitral e insuficiencia aórtica reumática; síndrome anginoso.
35	S. de P.	30	„	Argent.	Estenosis mitral reumática; fibrilación auricular.
36	E. P.	24	„	„	Enfermedad reumática; insuficiencia cardíaca sin edemas.
37	A. A.	60	Mas.	Armenio	Cardiopatía arterioesclerótica; insuficiencia coronaria aguda de Master; diabetes, acidosis; insuficiencia cardíaca congestiva.
38	J. S.	68	„	Urug.	Insuficiencia cardíaca congestiva; cardiopatía arterioescler. Neumopatía aguda.
39	M. S.	60	Fem.	Argent.	Dextrocardia, hipertensión arterial, secuela de infarto de miocardio; insuficiencia cardíaca.
41	V. A.	46	„	Armenia	Insuf. cardíaca; hipertensión arterial.
42	L. C.	48	Mas.	Argent.	Corazón pulmonar crónico.

La droga se dió a la dosis de 250 a 500 miligramos por día, en una sola toma matinal o en dos tomas, a distancia de doce horas.

El tiempo de administración varió de tres a veinte días, en forma continuada. La cantidad total de droga osciló entre 0,75 y 5,70 gramos durante todo un período. La tolerancia fué muy buena en 31 casos; en los seis casos restantes se observó: en cinco sensación de hormigueos y pinchazos en manos y cara, que no obligó a suspender la administración del producto, y en un caso hubo náuseas y vómitos que desaparecieron luego, al continuar la medicación.

Registrada la diuresis diaria en la forma arriba indicada, se efectuó la determinación del promedio de diuresis de veinticuatro horas, en los 3 días previos a la administración del medicamento. Se efectuó un cálculo análogo con la diuresis de tres días durante la administración del Diamox. Esto permitió determinar el por ciento del aumento de la diuresis obtenido con la droga, disminuyendo así la posibilidad de error derivado de las variaciones en la ingestión y excreción de líquidos.

De todos modos se indicó a todos los enfermos mantener la misma ingestión de líquidos, según sus hábitos. La alimentación tampoco se modificó, tanto en cantidad como en la calidad de alimentos.

Se comparó también el resultado entre el volumen diario de orina del día antes y después de la primera dosis del producto, tratando de precisar mejor el efecto diurético del mismo.

RESULTADOS

En veinte casos de insuficiencia cardíaca congestiva con edemas, de variada etiología (2 por insuf. aórtica; 6 por arterioesclerosis; 8 hipertensión arterial; 3 por enf. mitral fibrilada; 1 por miocarditis chagásica), se observó que partiendo de una diuresis de 400 a 1800 cm³ (promedio 1000 cm³) en el lapso de veinticuatro horas llegó a 4000 cm³ (promedio 2000 cm³), o sea, un 100 % más de la diuresis inicial. Debe señalarse que dos de los casos incluídos, los números 4 (insuficiencia cardíaca, cardioesclerosis) y 30 (cardiopatía arterioesclerótica, hipertensión arterial y neoplasma gástrico) mostraron muy escasa respuesta. Se recalca, no obstante, que el caso 4, respondió espectacularmente los días subsiguientes, observándose que a las cuarenta y ocho horas tuvo una diuresis que triplicó la diuresis obtenida antes de iniciar la administración de la droga. En el caso 30, también se inició recién después de las veinticuatro horas, pero no fué tan manifiesto (figura 1).

En las insuficiencias cardíacas sin edemas la diuresis inicial osciló entre 700 y 1300 cm³ (promedio 1000 cm³). A las veinticuatro horas osciló entre 700 y 2300 cm³ (promedio 1200 cm³). Este pro-

ACCIÓN DIURÉTICA DEL DIAMOX

medio se registró gracias al caso 34 (cardiopatía coronaria en insuficiencia), puesto que los otros cinco casos mostraron poco efecto (figura 1). Respecto al por ciento de aumento de la diuresis en la insuficiencia cardíaca congestiva con edemas (figuras 1, 2 y 3), salvo en dos casos en que fué del 15 al 30 %, en los restantes osciló del 40 al 220 %.

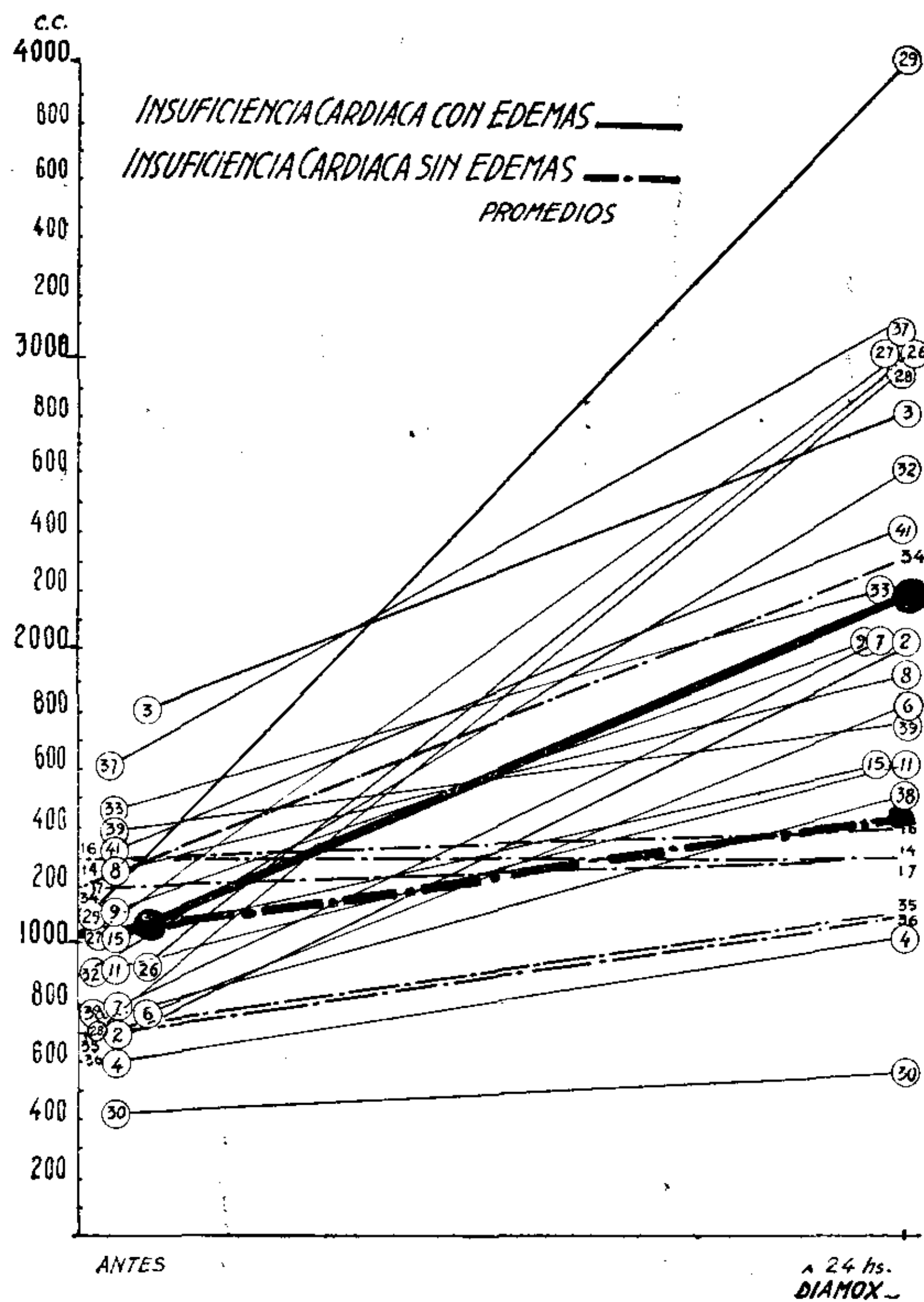


FIG. 1. — Gráfico que muestra el efecto diurético de una sola dosis de diamox, administrado por vía oral a 20 pacientes en insuficiencia cardíaca congestiva con edemas y 6 en insuficiencia cardíaca sin edemas aparentes. Se advierte que el volumen de orina aumenta en un 100 % en los primeros y sólo en un 25 % en los últimos.

Estas cifras evidencian indiscutiblemente la intensidad del efecto diurético del Diamox en las insuficiencias cardíacas congestivas con edemas.

En las insuficiencias cardíacas sin edemas los efectos diuréticos fueron pobres, y el volumen de orina aumentó entre 5 y 65 % del obtenido con anterioridad a la administración del Diamox (figura 4).

Se deduce pues que en este tipo de insuficiencia cardíaca la acción diurética del Diamox, respecto de los denominados "edemas ocultos", es pequeña.

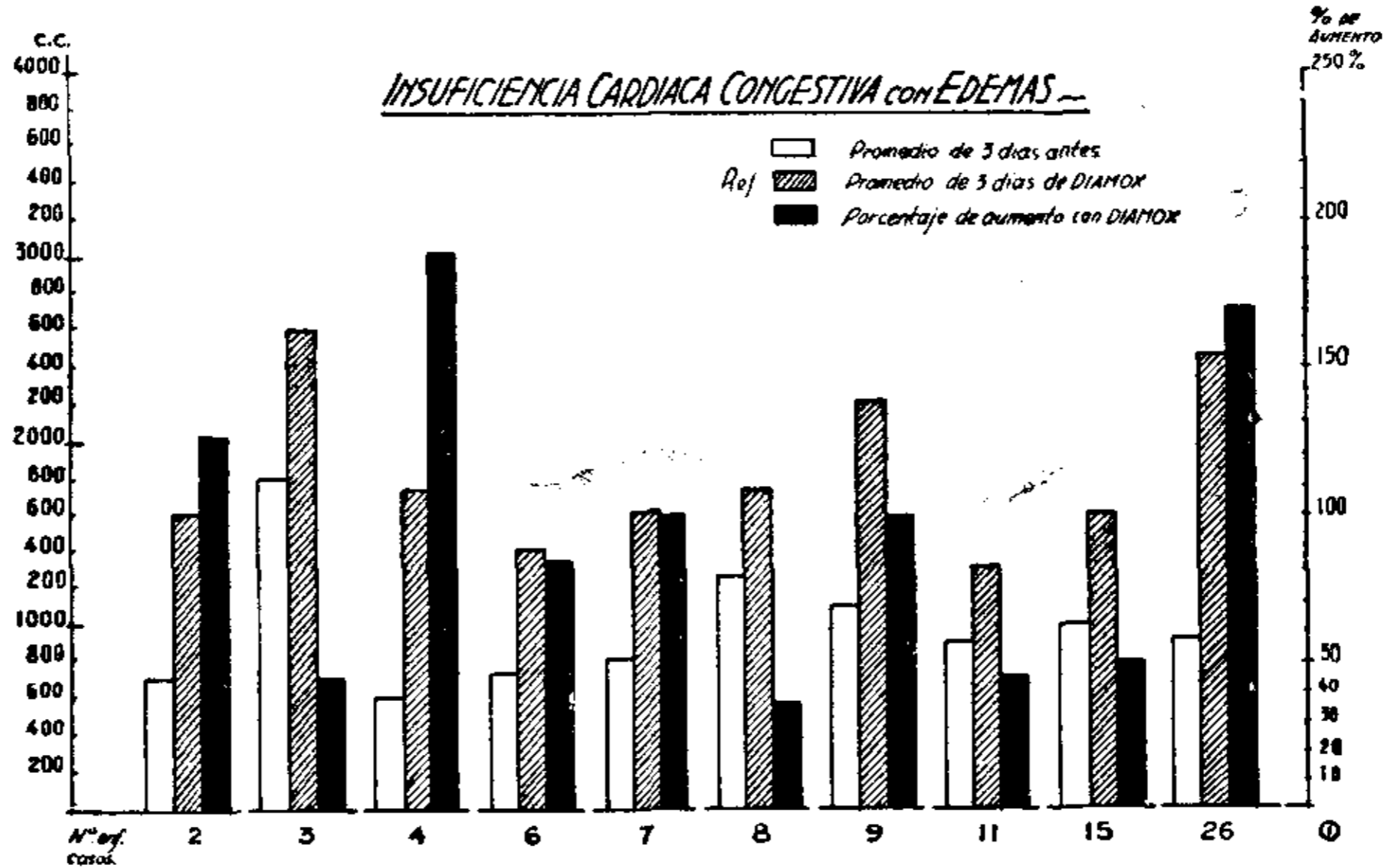


FIG. 2. — Aumento porcentual de la diuresis bajo la administración de diamox, en 10 casos de insuficiencia cardíaca congestiva con edemas.

En los casos de corazón pulmonar crónico (3 descompensados y 1 compensado) se advirtió un gran efecto diurético, observándose un aumento del volumen de orina del 280 % respecto al obtenido antes de la droga (figura 4).

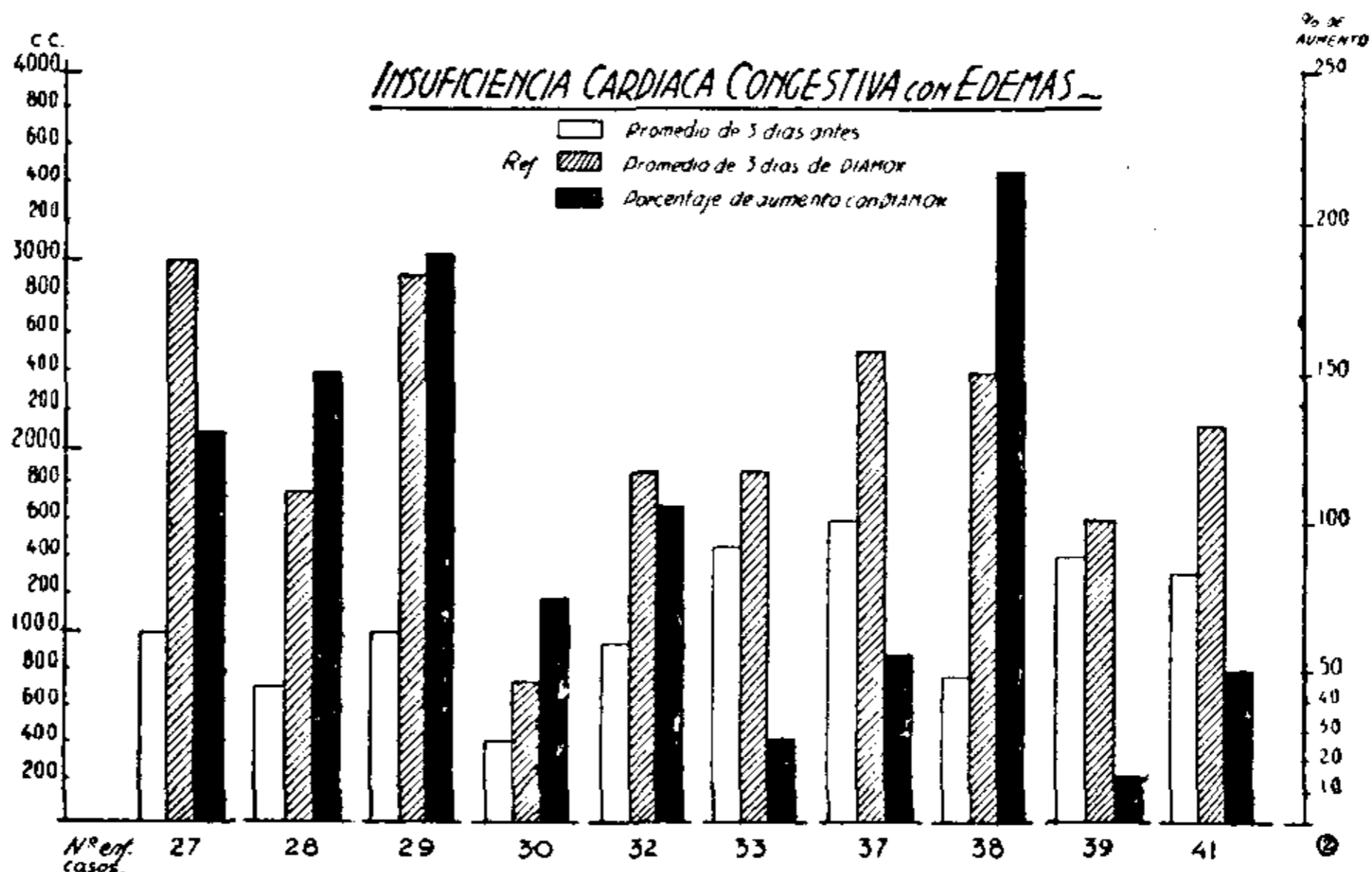


FIG. 3. — Aumento porcentual de la diuresis con administración de diamox en otros 10 pacientes en insuficiencia cardíaca congestiva con edemas.

Debe observarse que el caso 43 no presentaba en el momento de administrar Diamox, signos de insuficiencia cardíaca congestiva, no obstante lo cual el volumen de orina aumentó en un 90 %.

ACCIÓN DIURÉTICA DEL DIAMOX

En dos casos de cirrosis hepática en que se administró Diamox la diuresis creció netamente, llegando en una de ellas el aumento del volumen de orina a 220 % (figura 5).

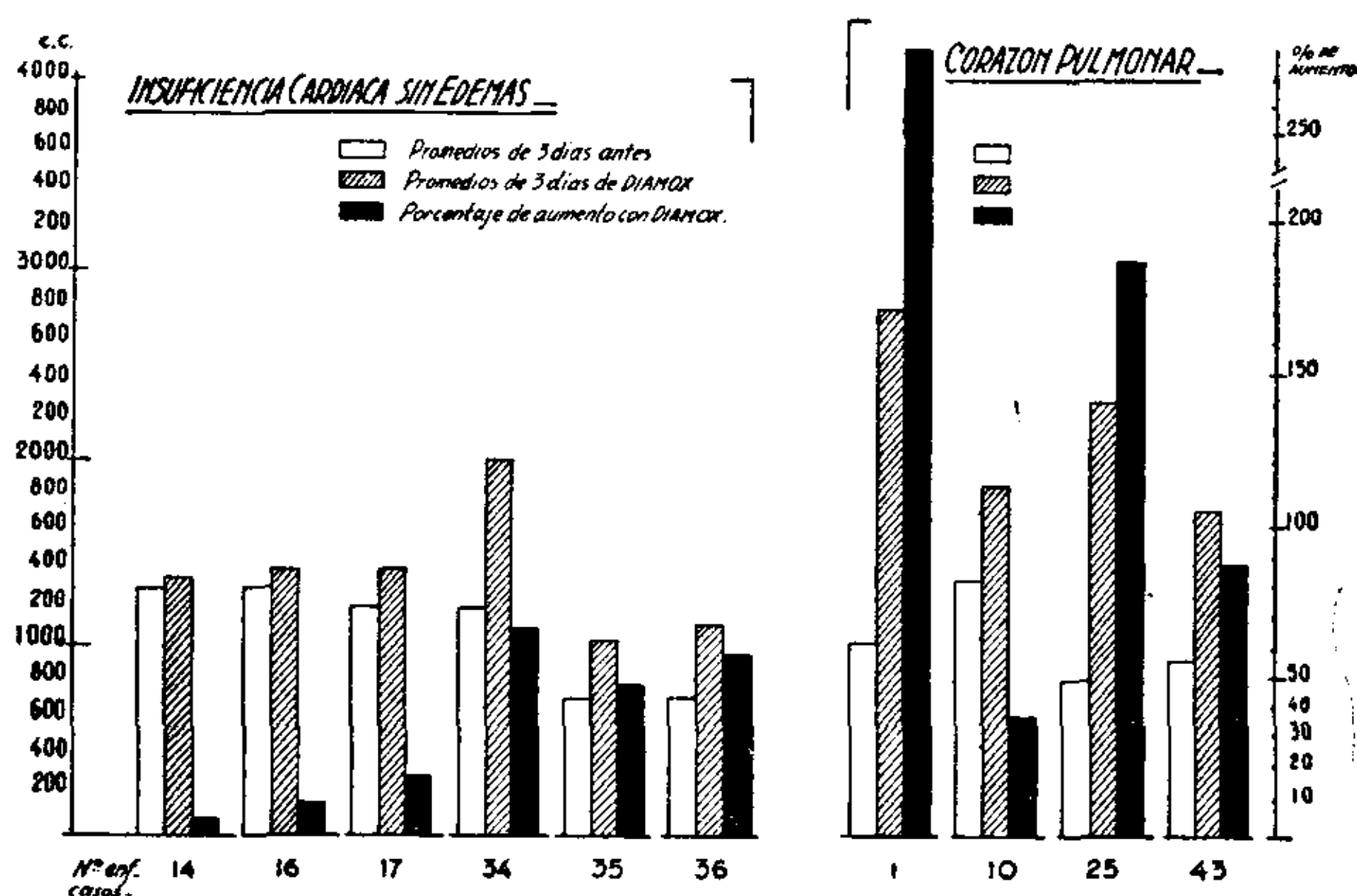


FIG. 4. — Aumento porcentual de la diuresis con diamox en la insuficiencia cardíaca sin edemas y en el corazón pulmonar crónico.

En un caso de edema de embarazo y en otro de síndrome nefrótico, el aumento de la diuresis fué del 50 %.

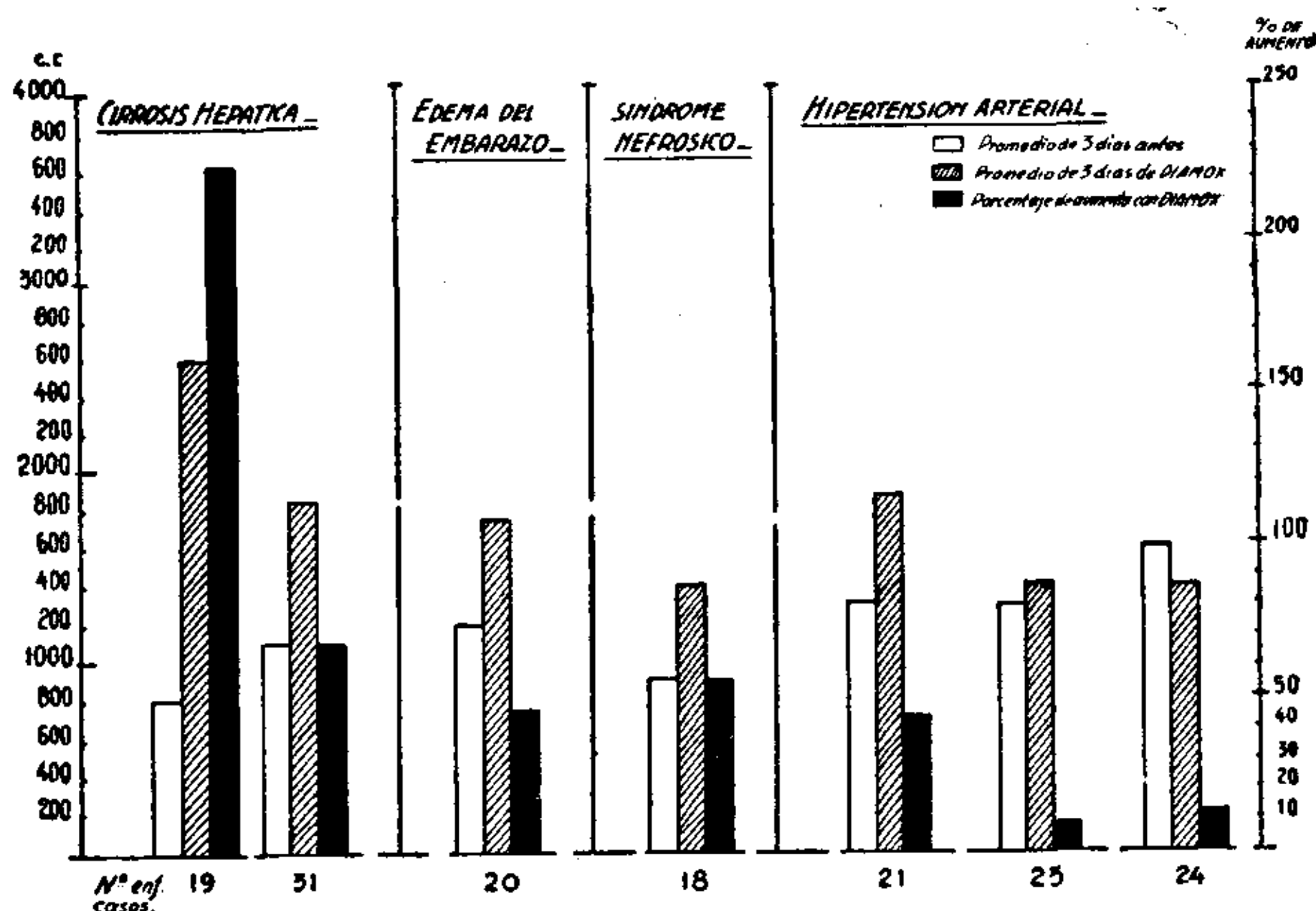


FIG. 5. — Acción diurética del diamox en 3 casos de cirrosis hepática, uno de edemas del embarazo, un síndrome nefrótico y 3 hipertensos esenciales.

En cuatro casos de hipertensión arterial, sin cardiopatía hipertensiva (uno de ellos no figura en el gráfico) el efecto diurético fué muy pequeño y su acción sobre las cifras tensionales nula.

En nueve casos (los casos 2, 3, 4, 7, 19, 30, 31, 33 y 35) se realizó un estudio comparativo de diuréticos mercuriales de distintas marcas

con el Diamox, ambos a dosis aisladas. En un caso (el número 2) el efecto del Diamox fué mayor que el del diurético mercurial. En tres casos (3, 7 y 19) el Diamox fué tan eficaz como los diuréticos mercuriales. Y en cinco casos (4, 30, 31, 33 y 35) una sola inyección del diurético mercurial tuvo mayor efecto diurético que una sola dosis de hasta dos tabletas juntas de Diamox.

DISCUSIÓN

Analizando los resultados obtenidos se advierte que, de acuerdo con nuestra experiencia, la intensidad del efecto diurético del Diamox es mayor en la insuficiencia cardíaca congestiva con edemas, en el corazón pulmonar crónico con o sin insuficiencia cardíaca aparente, y en la cirrosis hepática. Es menor en la insuficiencia ventricular izquierda y en la nefrosis, y muy ligero en la hipertensión arterial esencial.

La diuresis aumenta netamente ya a la primera dosis del medicamento en la gran mayoría de los casos y, sólo excepcionalmente se hace evidente después de pasadas 24 horas. El efecto diurético suele continuarse hasta unas 24 horas después de suspendida la droga, disminuyendo luego paulatinamente hasta prácticamente desaparecer a las 48 horas.

La dosis eficaz osciló entre 1 tableta y media (375 mgrs) y 2 tabletas (500 mgrs), administradas de una sola vez en horas de la mañana. Como dosis de mantenimiento, pareciera aconsejable dar 1 tableta y media, día por medio, durante el tiempo que se juzgue necesario.

El Diamox fué bien tolerado en casi todos los casos, y sólo cabe señalar la existencia de sensación de hormigueos y pinchazos en manos y cara en 1 caso de cada 6, y en un solo caso de nuestra estadística, náuseas y vómitos que no obligaron a suspender la droga. En este sentido, nuestras observaciones difieren un tanto de las de Araujo y Villela² (1954) que en 20 pacientes encuentran 11 que presentan algunas manifestaciones menores de intolerancia, pero concuerdan con las de Cossio y col.⁴ (1954) y Maggi y col.⁶ (1954), Iglesias Betancourt y col.⁵ (1954) y Alcivar¹ (1954) quienes, aparte de los autores ya citados en nuestro trabajo anterior⁷, señalan la buena tolerancia del producto.

No obstante, parece necesario señalar que el Diamox debe ad-

ACCIÓN DIURÉTICA DEL DIAMOX

ministrarse con cautela en la cirrosis hepática, ya que como observa Iglesias Betancourt⁵ hubo un caso en que la droga pareció inducir al coma hepático. Por otro lado, en un enfermo de cirrosis hepática seguido por uno de nosotros en otro servicio hospitalario y que no figura en nuestros gráficos, la administración del diamox promovió una abundante diuresis de alrededor de un 500 % sobre las cifras iniciales pero al 3er. día entró en coma hepático irreversible que lo llevó al óbito 48 horas más tarde. El no haber realizado en este caso determinaciones de balance electrolítico y otros controles de laboratorio durante el coma, no nos permite decir qué papel desempeñó el medicamento en el desencadenamiento del mismo, pero debe recordarse el hecho para ulteriores experiencias, teniendo también en cuenta el caso relatado por el autor cubano. En los dos casos de cirrosis que aquí consignamos, no hubo trastorno alguno y el efecto diurético fué manifiesto aún después de suspendida la droga. Esto coincide por otra parte, con otros dos casos de Iglesias Betancourt y col.⁵ un caso de Alcivar, dos casos de Beretervide y col.³ y 2 de los 4 casos de Maggi y col.⁶ todos los cuales reaccionaron favorablemente al Diamox. Otros casos de Maggi⁶ no mostraron respuesta diurética, falleciendo uno de ellos, después de suspendido el medicamento, en insuficiencia hepática.

CONCLUSIONES

1. Se someten a tratamiento con Diamox, un total de 37 enfermos de los cuales: 20 insuficiencias cardíacas congestivas con edemas, 6 insuficiencias cardíacas sin edemas aparentes, 2 cirrosis hepáticas, 4 casos de corazón pulmonar crónico, 1 síndrome nefrótico, 3 hipertensiones esenciales y un caso de edemas del embarazo. La dosis osciló entre 1 comprimido y 2 comprimidos por día.

2. Se efectúa el contralor diario del volumen de orina, realizándose promedio de los tres días previos y de los tres primeros días de administración del medicamento, haciéndose el cálculo porcentual de la variación de la diuresis.

3. En la insuficiencia cardíaca congestiva con edemas, salvo 2 casos, los restantes mostraron un aumento de su diuresis entre 40 y 220 %. En la insuficiencia cardíaca sin edemas, aumentó entre un 5 y un 65 %. Mientras en el corazón pulmonar crónico llegó hasta un 280 %.

4. En la cirrosis hepática también se observó un efecto diurético.

tico franco. En un caso aumentó en un 70 % en el otro un 220 %. En 1 caso de edemas del embarazo y en 1 síndrome nefrótico, el aumento fué de alrededor de un 50 % sobre la diuresis obtenida sin Diamox. En la hipertensión arterial, el efecto diurético fué escaso no pasando del 40 %.

5. En 6 casos se observaron manifestaciones menores de intolerancia, especialmente hormigueos y pinchazos en manos y cara y en un caso vómitos. No se suspendió el medicamento y los trastornos desaparecieron.

6. En 9 pacientes se efectuó un estudio comparativo entre una sola dosis de Diamox y una sola dosis de diurético mercurial por vía intramuscular. Se advirtió que en 1 caso el efecto del Diamox fué mayor, en 3 casos fué igualmente eficaz que el mercurial y en 5 casos el efecto diurético del mercurial fué más marcado que el del Diamox.

7. Se señala la conveniencia de proceder con cautela en la terapéutica con Diamox en los pacientes afectados de cirrosis hepática, por cuanto algunas observaciones parecen sugerir el desencadenamiento de insuficiencia hepática en algunos de estos enfermos, que habían sido tratados previamente con esta droga.

B I B L I O G R A F I A

1. *Alcivar, P. P.* — "Diamox un nuevo diurético inhibidor de la anhidrasa carbónica. Diez Historias Clínicas". Mayo, 1954, Guayaquil (com. pers.).
2. *Araujo Villela, A.* — "Resultados do Emprego do Diamox na Insuficiencia Cardiaco Congestiva", Mayo 1954, Rio do Janeiro. (Com. Pers.).
3. *Beretervide, J. J., Di Benedetti, D.* — "Consideraciones sobre un nuevo diurético por vía oral (diamox) Cinco Casos". Ateneo del Policlínico Fernández, 28/V/54.
4. *Cossio, P., Berconsky, I., Fongi, E., Gauna, E. F., Centurión, C. H., Herbin, F.* — "Estudio de la Acción del Diamox sobre el Volumen de Diuresis. Excreción de Sodio, Cloro y Potasio por la Orina en la Insuficiencia Cardíaca Irreductible". Esta revista, 1954, 21.
5. *Iglesias Betancourt, P., Portuondo, J. M., Casares Escarra, E., Cano, R.* — "Reporte Preliminar sobre el Uso de Diamox", Habana, Mayo 1954. Com. Pers.
6. *Maggi, A., Dumas, J. J., Meeroff, M., Iovine, E.* — "Comprobaciones sobre Efectos y Mecanismos de Acción de un nuevo Diurético, el Diamox", Comunicación a la Soc. Arg. de Cardiología, 24/6/54.
7. *Soldati, L. de, Balassanian, S.* — "Ensayos Clínicos con Diamox. Inhibidor de la Anhidrasa Carbónica en un Grupo de Pacientes con y sin Edemas", Prensa Méd. Argent., 1954, 41, 391.

R É S U M É

On administra du Diamox à 20 cas d'insuffisance cardiaque avec œdème, 6 insuffisances cardiaques sans œdème apparentes, 2 cirrhoses hépatiques, 4 cas

ACCIÓN DIURÉTICA DEL DIAMOX

de cor pulmonaire chronique, 1 syndrome néfrotique, 3 hypertensions essentielles et 1 cas d'œdème de grossesse. Dans l'insuffisance cardiaque avec œdèmes, sauf dans 2 cas, la diurèse augmenta entre 40 et 220%; dans l'insuffisance cardiaque sans œdème, elle augmenta entre 5 et 65% et dans le cor pulmonaire chronique elle augmenta jusqu'à un 280%. Dans la cirrhose hépatique la diurèse augmenta du 70% en 220%; dans l'œdème de grossesse et le syndrome néfrotique elle augmenta autour du 50% et dans l'hypertension artérielle elle ne dépassa pas du 40%.

On observa des manifestations mineures d'intolérance qui n'obligèrent pas à la suppression de la drogue et passèrent spontanément, seulement dans 6 cas. En comparant une seule dose de diurétique mercurial avec une de Diamox, dans un cas celui-ci produit un plus grand effet diurétique, pareil dans trois et dans 5 moins que le diurétique mercurial.

S U M M A R Y

Diamox was given to patients exhibiting the following syndromes: 20 edematous heart failure; 6 non-edematous heart failure; 2 cirrhosis of the liver; 4 chronic cor pulmonale; 1 nephrotic syndrome; 3 essential hypertension, and 1 edema of pregnancy.

In all but 2 cases of edematous heart failure, diuresis was increased by 40 to 220%; in non-edematous heart failure, it was increased by 5 to 65%; in chronic cor pulmonale, up to 280%; in cirrhosis of the liver, by 70 to 220%; in edema of pregnancy and nephrotic syndrome, by 50% and in arterial hypertension, the increase was less than 40%.

In only 6 cases, minor side effects not requiring discontinuance of the drug, were seen. When a single mercurial diuretic injection was compared with a single administration of Diamox, Diamox was found to be more effective in 1 case, equally effective in 3, and less effective in 5.

ZUSAMMENFASSUNG

Man verabreiche Diamox in 20 Fällen von Herzinsuffizienz mit Ödemen, 6 von Herzinsuffizienz ohne erkennbare Ödeme, 2 Leberzirrhosen, 4 Fällen von chronischem Lungenstauungsherz, 3 essentiellen Hypertensionserkrankten und 1 Fall von Schwangerschaftsödem. Bei der Herzinsuffizienz mit Ödemen stieg die Diurese, ausser in 2 Fällen um 40 bis 220%; bei der ödemlosen Herzinsuffizienz stieg sie um 5-65% und beim chronischen Lungenstauungsherz bis um 280%. Bei der Leberzirrhose stieg sie um 70 bis 220%; beim Schwangerschaftsödem und nephrotischem Symptomenkomplex stieg sie um circa 50% und beim erhöhten Blutdruck war die Erhöhung höchstens 40%.

Nur bei 6 Fällen wurden geringfügige Intoleranzerscheinungen beobachtet, die nicht zum Aufgeben des Mittels swangen und spontan vergingen.

Im Vergleich zu einer einmaligen Verabreichung eines Quecksilberpräparates erzeugte eine einmalige Dosis von Diamox bei 1 Fall grössere, bei 3 gleiche und bei 5 geringere Wirkung.