

## Estudio comparativo de los efectos del clorhidrato de amiloride (MK 870) y triamtirene

Por los Dres. JOSE MENDELZON, ROBERTO VEDOYA, PEDRO RODRIGUEZ, HIGINIO LARUMBE y MARIA CELIA FERNANDEZ

A pesar de ser una droga aun en etapa de experimentación clínica, las diversas comunicaciones referentes al MK 870 (1, 2, 3, 4, 5) concuerdan con los resultados de nuestra experiencia con la misma (6, 7), en el sentido de que el MK 870 posee un franco efecto antikalurético y natriurético, sin embargo no se acompaña de efecto diurético significativo, siendo variable e inconstante su efecto sobre la cloruresis. El efecto antikalurético de la droga es lo suficientemente potente como para producir significativos aumentos de la kalemia. Es importante destacar que este efecto sobre la kalemia aparentemente actúa como un frenador de su efecto antikalurético, ya que éste va siendo menor a medida que va aumentando la concentración plasmática del potasio, lográndose así estabilizar la kalemia en valores aceptables (7).

Por otro lado el Triamtirene, droga cuya composición química no tiene ninguna relación con el MK 870, posee sin embargo efectos terapéuticos en cierta forma similares a los que ha sido descrip-

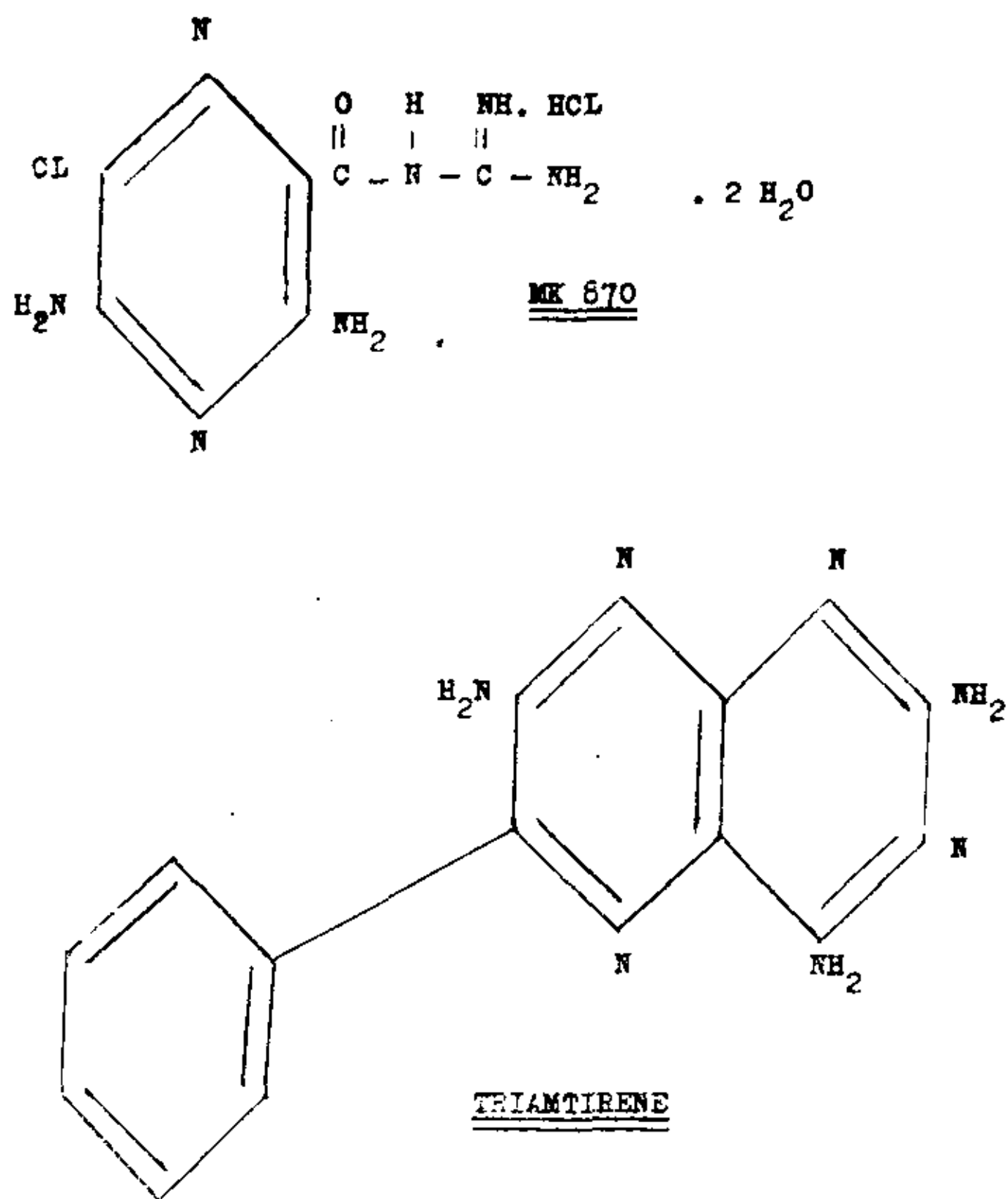
ta como una droga poco diurética, de franco efecto natriurético y clorurético, pero con muy poco efecto kalurético. (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17).

Sin embargo su efecto sobre la kalemia parece ser poco importante ya que, según Sperber y De Graff (18), ella aumenta solamente en el 10 % de los casos con dosis de 200 mg diarios.

Ambas drogas poseen, pues, un efecto muy similar a los inhibidores de la Aldosterona, aunque está demostrado que ni el MK 870 (19) ni el Triamtirene (9) actúan a través de ella, pues su acción persiste en las ratas adrenalectomizadas. Aparentemente el efecto de ambas drogas se ejerce sobre el túbulo renal distal (1, 5, 8, 16).

Esta similitud del efecto de ambas drogas decidió su estudio comparativo, el que fue realizado tanto en pacientes que nunca habían presentado retención hídrica como en pacientes con Insuficiencia Cardíaca Congestiva.

El clorhidrato de amiloride (MK 870) es el Clorhidrato dihidro N-amidino-3,5-diamino-6-cloro pirazinamida, en tanto que el Triamtirene es la 2,4,7-triamino-6-fenilpteridina. Sus correspondientes fórmulas químicas son las siguientes:



Ninguna de las dos drogas tiene distribución comercial, por lo menos en forma pura; el MK 870 por estar aún en la faz experimental y el Triamtirene por presentarse siempre asociado a otros diuréticos.

#### MATERIAL Y MÉTODO

La experiencia se efectuó de acuerdo al siguiente plan:

A) En 10 pacientes internados que nunca habían presentado retención hídrica, sin modificar la dieta, ingestión de líquidos y cloruro de sodio, se administró MK 870 a la dosis de 20 mg/d durante 4 días, y después de 3 días de intervalo se suministró Triamtirene a la dosis de 100 mg/d durante el mismo lapso. La administración de ambas drogas no se hizo siempre en el mismo orden sino en forma alternada, utilizando estrictamente la técnica de la permutación.

Se estudió diariamente la diuresis, natriuresis, kaluresis y cloruresis desde por lo menos 48 h. antes de comenzar la administración de cada droga, tomando como valor control el promedio de los dos días previos a cada una. También se determinaron los electrolitos plasmáticos el día anterior y el último día de la administración de cada droga.

B) Para este grupo se seleccionaron 12 pacientes, también internados, que es-

tuvieran recibiendo medicación cardio-tónica y diurética por padecer Insuficiencia Cardíaca Congestiva. De ellos, nueve recibían Acido Etacrínico como diurético, a la dosis de 50 mg/d; dos recibían Furse mide a la dosis de 40 mg/d, y una recibía Hidroclorotiazida, 25 mg/d. Manteniendo invariables tanto la terapéutica cardio-tónica y diurética como el régimen de reposo, dieta, etc., se administró MK 870 (20 mg/d) y Triamtirene (200 mg/d) durante períodos de cinco días, con tres días de intervalo entre cada droga, siguiendo también la técnica de la permutación.

El estudio de la diuresis y los electrolitos urinarios se realizó en la forma antes mencionada, no habiéndose efectuado el estudio de los electrolitos plasmáticos.

C) En otro grupo de 12 pacientes internados con Insuficiencia Cardíaca Congestiva, en condiciones similares a los del grupo anterior, se siguió la misma técnica mencionada en "B", con la diferencia de que la dosis de Triamtirene fue igual a la utilizada en los sujetos sin retención hídrica (100 mg/d). De estos pacientes ocho recibían Acido Etacrínico (50 mg/d), uno clortalidona (100 mg/d), uno Furse mide (80 mg/d), uno Hidroclorotiazida (50 mg/d) y el restante cloruro de amonio (250 mg/d). En ellos, además del estudio diario de la diuresis y los electrolitos urinarios, se determinaron los electrolitos plasmáticos antes y después de la administración de cada droga.

Los métodos y técnicas utilizados para las determinaciones de diuresis y electrolitos, así como las técnicas usadas para el cálculo de los datos estadísticos, han sido comunicados previamente (6).

La Tabla I muestra las características clínicas de los 34 pacientes incluidos en este estudio.

#### RESULTADOS

A) Pacientes sin retención hídrica, que recibieron 20 mg/d de MK 870 y 100 mg/d de Triamtirene. Los resultados promedios de los días se muestran en los Gráficos 1 y 2. Se presen-

TABLA 1

MK 870 y TRIAMTIRENE — ESTUDIO COMPARATIVO  
Características de los 34 casos

Caso	Edad	Diagnósticos	Insufic. Cardíaca	Dosis MK 870	Dosis Triamt.	Diurético Asociado
R.A.L. 2086	49	Infarto de Miocardio Diabetes	NO	20 mg/d	100 mg/d	—
F.P. 4053	38	Fibril. Auric. Paroxist.	NO	20 mg/d	100 mg/d	—
A.L.Ch. 4054	65	Infarto de Miocardio Angor de Esfuerzo	NO	20 mg/d	100 mg/d	—
I.M. 4055	43	Infarto de Miocardio Angor de Esfuerzo	NO	20 mg/d	100 mg/d	—
J.P.M. 4040	73	Angor de Esfuerzo Diabetes	NO	20 mg/d	100 mg/d	—
M.R. 4076	42	Escler. Oblit. M. Infer.	NO	20 mg/d	100 mg/d	—
A.V. 4070	60	Bloqueo A.V. Completo	NO	20 mg/d	100 mg/d	—
D.E.C. 4022	40	Hipert. Arter. Reno- vasc.	NO	20 mg/d	100 mg/d	—
L.A.O. 4082	56	Insufi. Aórtica Luética	NO	20 mg/d	100 mg/d	—
P.B. 4080	66	Nefroesclerosis	NO	20 mg/d	100 mg/d	—
L.M. 2723	59	Cardioesclerosis	SI	20 mg/d	200 mg/d	Clortalid. 50 mg/d
S.C. 2722	65	Cardio-esclerosis	SI	20 mg/d	200 mg/d	Ac. Etacrín. 100 mg/d
D.F. 2355	59	Cardiop. Chagásica Cardioesclerosis	SI	20 mg/d	200 mg/d	Ac. Etacrín. 50 mg/d
V.S. 2725	58	Cardioesclerosis. Escler. Oblit. M. Infer.	SI	20 mg/d	200 mg/d	Ac. Etacrín. 50 mg/d
F.M. 2654	54	Cardioesclerosis Corazón Pulmonar	SI	20 mg/d	200 mg/d	Ac. Etacrín. 50 mg/d
A.N. 2736	25	Miocard. Primaria	SI	20 mg/d	200 mg/d	Fursemide 40 mg/d
A.P.N. 2534	74	Insuf. Aort. Luética Corazón Pulmonar	SI	20 mg/d	200 mg/d	Ac. Etacrín. 50 mg/d
J.H. 2746	56	Hipert. Arterial. Escler. Oblit. M. Infer.	SI	20 mg/d	200 mg/d	Hidroclorot. 25 mg/d
R.C. 1966	62	Infarto de Miocardio	SI	20 mg/d	200 mg/d	Ac. Etacrín. 50 mg/d
N.G. 2755	65	Infarto de Miocardio	SI	20 mg/d	200 mg/d	Fursemide 80 mg/d
J.P.U. 2759	49	Est. e Insuf. Aórtica	SI	20 mg/d	200 mg/d	Ac. Etacrín. 50 mg/d
A.K. 2741	55	Infarto de Miocardio	SI	20 mg/d	200 mg/d	Ac. Etacrín. 50 mg/d
G.T. 2769	43	Est. e Insuf. Aórtica Est. e Insuf. Mitral	SI	20 mg/d	100 mg/d	Ac. Etacrín. 50 mg/d

TABLA 1 (Continuación)  
 MK 870 y TRIAMTIRENE — ESTUDIO COMPARATIVO  
 Características de los 34 casos

Caso	Edad	Diagnósticos	Insufic. Cardíaca	Dosis MK 870	Dosis Triamt.	Diurético Asociado
J.I. 2780	56	Cardio-esclerosis Hipert. Arterial	SI	20 mg/d	100 mg/d	Clortalid. 100 mg/d
C.Ch. 2783	52	Cardioesclerosis Diabetes	SI	20 mg/d	100 mg/d	Hidroclorot. 50 mg/d
C.R.T. 2774	61	Infarto de Miocardio	SI	20 mg/d	100 mg/d	Ac. Etacrín. 50 mg/d
O.B. 930	64	Cardioesclerosis Corazón Pulmonar	SI	20 mg/d	100 mg/d	Clortalid. 100 mg/d
R.M. 2781	44	Insuf. Aórtica Luética	SI	20 mg/d	100 mg/d	Ac. Etacrín. 50 mg/d
J.J.M. 2793	55	Corazón Pulmonar Cardioesclerosis	SI	20 mg/d	100 mg/d	Fursemide 80 mg/d
S.P. 2803	82	Cardioesclerosis Aneurisma de Aorta	SI	20 mg/d	100 mg/d	Ac. Etacrín. 50 mg/d
V.C. 2811	56	Infarto de Miocardio	SI	20 mg/d	100 mg/d	Ac. Etacrín. 50 mg/d
F.F. 2835	69	Cardioesclerosis Hipert. Arterial	SI	20 mg/d	100 mg/d	Ac. Etacrín. 50 mg/d
M.G. 2556	57	Infarto de Miocardio Diabetes	SI	20 mg/d	100 mg/d	Ac. Etacrín. 50 mg/d
S.F. 2702	52	Est. e Insuf. Mitral Insufic. Aórtica	SI	20 mg/d	100 mg/d	Ac. Etacrín. 100 mg/d

TABLA I: Describe las características de cada caso, particularmente respecto a las dosis utilizadas de MK 870 y Triamtirene, así como la de los diuréticos orales asociados, en aquellos casos que eran portadores de insuficiencia cardíaca congestiva. Todos los pacientes pertenecían al sexo masculino.

tan tabulados y con análisis estadísticos en las Tablas II y III.

*Diuresis:* la administración de MK 870 produjo, en promedio, un pequeño aumento de la diuresis, sin que el mismo tuviera significación estadística en ningún día. Con el Triamtirene en cambio, el efecto diurético fue más marcado, alcanzando significación ( $P < 0.05$ ) los aumentos de los días segundo y tercero.

*Kaluresis:* si bien hubo efecto antika-lurético observable en los cuatro días que se suministraron tanto el MK 870 como el Triamtirene, ninguno de los descensos tuvo significación estadística.

*Natriuresis:* hubo efecto natriurético con las dos drogas utilizadas, siendo és-

te levemente superior con el MK 870, y también más constante, dado que hubo significación estadística todos los días que se lo utilizó, mientras que con el Triamtirene el efecto natriurético del segundo día no fue significativo ( $P > 0.1$ ).

*Cloruresis:* el MK 870 produjo efecto clorurético los cuatro días de su administración, con significación estadística los días segundo y cuarto. En cambio el Triamtirene, si bien mostró un aumento de la cloruresis en promedio, éste no alcanzó a tener significación estadística ningún día.

*Electrolitos Plasmáticos:* en lo referente al Sodio, Cloro y Bicarbonato plasmáticos, ninguna de las dos drogas pro-

dujo modificaciones (Gráfico 2 y Tabla III). La kalemia, en cambio, mostró un pequeño aumento tanto con el MK 870 como con el Triamtirene, aunque ninguno de ellos fue significativo estadísticamente.

yormente la diuresis de los pacientes, dado que los pequeños aumentos promedios ocurridos los días tercero y quinto no tuvieron significación estadística. En cambio los 200 mg/d de Triamtirene produjeron un franco aumento de la diu-

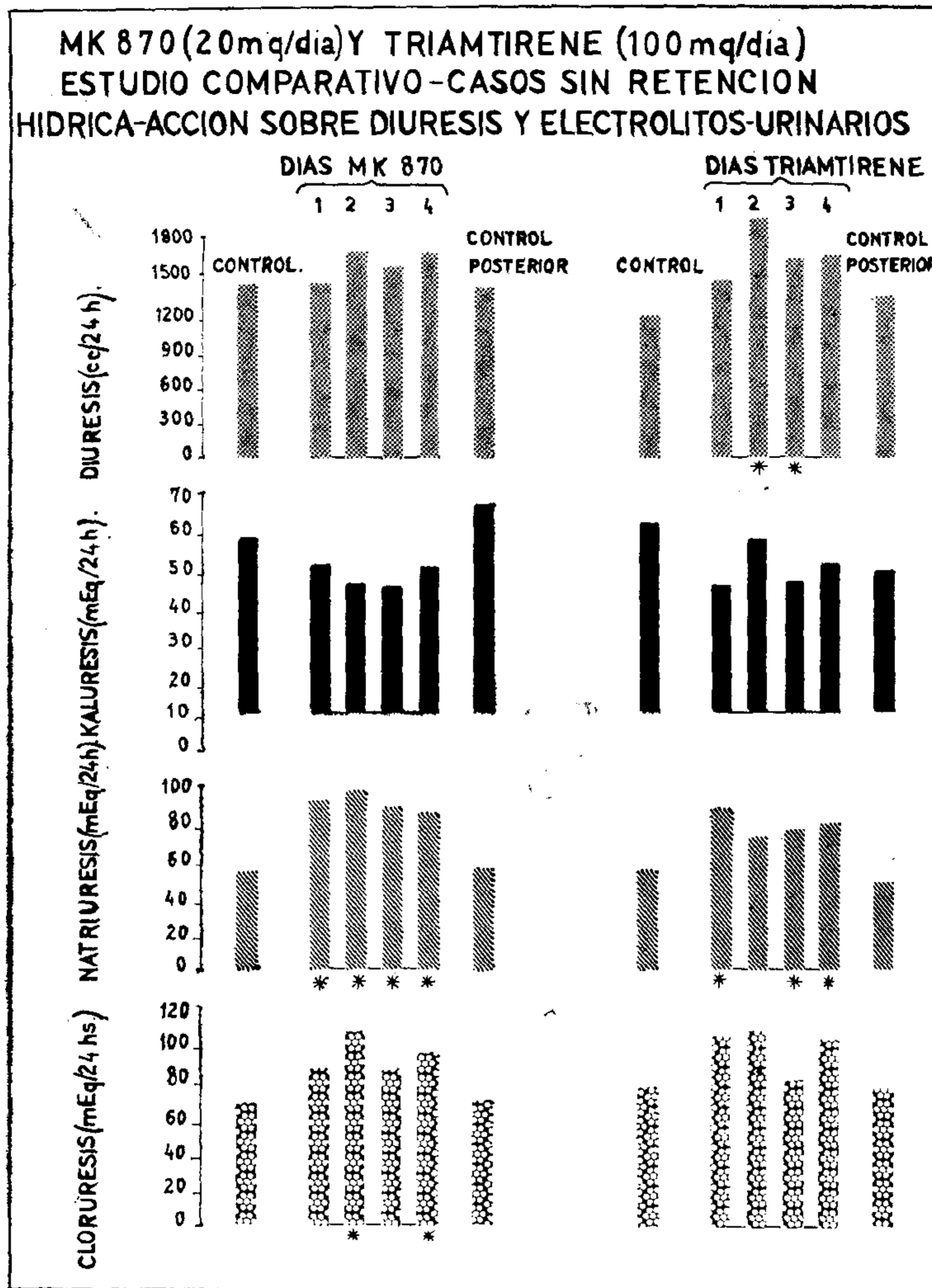


GRAFICO 1: Pacientes del grupo A, sin retención hídrica, que recibieron MK 870 y Triamtirene sin el agregado de diuréticos orales. El MK 870 provocó poco efecto diurético, moderada e inconstante acción antikalurética y franco efecto natriurético y clorurético. Con el Triamtirene se obtuvieron resultados similares, con la diferencia que el efecto diurético fue mayor. El asterisco (\*) indica los días en que el resultado promedio fue estadísticamente significativo.

B) 12 pacientes portadores de insuficiencia cardíaca que recibieron 20 mg/d de MK 870 y 200 mg/d de Triamtirene (Gráfico 3 y Tabla IV).

*Diuresis:* como es habitual, la administración de MK 870 no aumentó ma-

resis que alcanzó a tener significación estadística los días primero y cuarto.

*Kaluresis:* El MK 870 produjo un neto efecto antikalurético, con significación estadística los cuatro primeros días; el quinto día aunque todavía persiste el

**TABLA II**  
**Estudio Comparativo entre MK 870 y Triamtirene**  
**Casos sin Retención Hídrica**  
**ACCION SOBRE DIURESIS Y ELECTROLITOS URINARIOS**

	Control Previo	DIAS CON MK 870 (20 MG/D)								Control Posterior
		1r. Día	2º Día	3r. Día	4º Día					
		P	P	P	P					
Vol.	1433	1437	> .8	1675	> .1	1545	> .4	1650	> .2	1372
K	58	51	> .4	46	> .1	45	> .1	50	> .3	67
Na	53	91	< .001	97	< .05	88	< .01	85	< .01	54
Cl	67	85	> .05	115	< .01	85	> .1	94	< .01	69

	Previo Control	DIAS CON TRIAMTIRENE (100 MG/D)								Control Posterior
		1r. Día	2º Día	3r. Día	4º Día					
		P	P	P	P					
Vol.	1156	1443	> .2	1940	< .001	1610	< .01	1646	> .05	1324
K	62	45	> .1	58	> .3	46	> .1	51	> .4	49
Na	54	88	< .02	73	> .1	77	< .01	80	< .05	49
Cl	77	104	> .1	107	> .1	80	> .7	102	> .2	76

TABLA II: Resultados promedios obtenidos en los 10 pacientes sin retención hídrica, con el análisis estadístico correspondiente. Tantos éstos como los demás cálculos estadísticos de este estudio se hicieron utilizando las fórmulas para pequeñas muestras, por lo que un promedio resulta significativo cuando tiene  $P < 0.05$ .

**TABLA III**  
**Estudio Comparativo entre MK 870 (20 mg/d) y Triamtirene (100 mg/d)**  
**Casos sin retención hídrica**  
**ACCION SOBRE ELECTROLITOS PLASMATICOS**

	Control	MK 870	Control	Triamt.
Kalemia .....	4,6	4,7	4,5	4,8
		$P > 0.6$		$P > 0.3$
Natremia .....	140	141	142	142
		$P > 0.3$		$P -$
Cloremia .....	102	103	102	104
		$P > 0.3$		$P > 0.2$
CO <sub>2</sub> H .....	28	27	27	27
		$P > 0.2$		$P -$

TABLA III: No hubo mayores modificaciones en los electrolitos plasmáticos del grupo A, ya que todas las variaciones fueron no significativas ( $P > 0.05$ ).

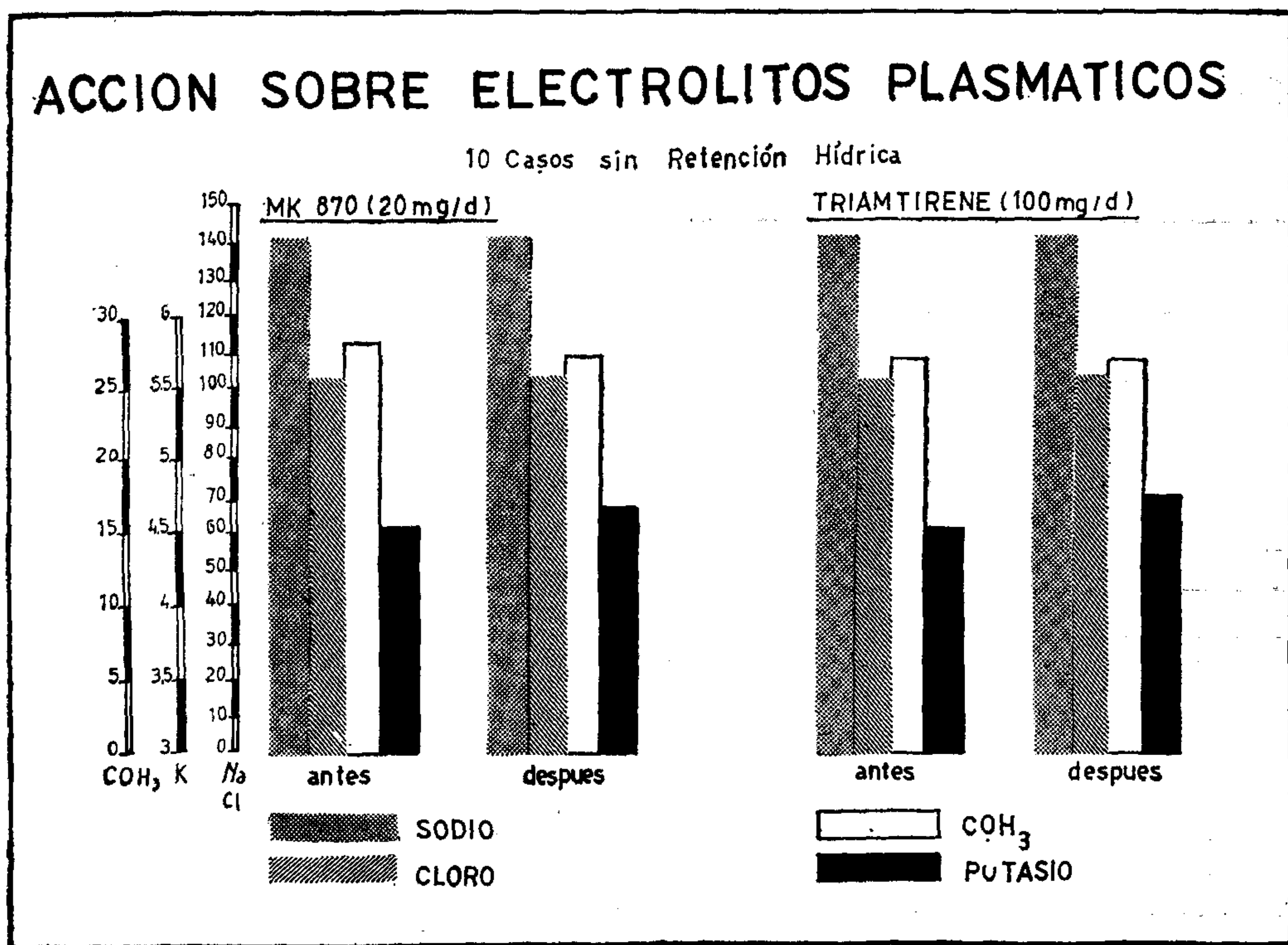


GRAFICO 2: Los valores plasmáticos no se modificaron en los pacientes sin retención hídrica, excepto un pequeño aumento de la kalemia con ambas drogas, que no fueron significativos ( $P > 0.05$ ).

efecto antikalurético en el promedio de los casos, éste es de menor intensidad y menos constante, por lo que pierde significación estadística. Durante la administración de Triamterene en cambio, no se observó efecto antikalurético el primer día, apareciendo el mismo en los cuatro días posteriores, de grado moderado y con significación estadística sólo el segundo y tercer días.

*Natriuresis:* también fue franco el efecto natriurético provocado por el MK 870 en estos pacientes, pero aunque el mismo se mantuvo los cinco días, sólo mostró significación estadística los tres primeros. El Triamterene por su parte, mostró un efecto natriurético con  $P < 0.05$  sólo el primer día de su administración; en los días restantes el aumento de la natriuresis fue de poca intensidad y no significativo.

*Cloruresis:* en el promedio de los casos hubo un aumento de la cloruresis provocado por el MK 870, que si bien no fue de mucha intensidad alcanzó a

tener significación estadística los días tercero y quinto. Con el triamterene el efecto clorurético fue algo mayor en promedio y con significación estadística los días primero, tercero y cuarto.

C) 12 pacientes con insuficiencia cardíaca que recibieron 20 mg/d de MK 870 y 100 mg/d de Triamterene. Los resultados se objetivan en los Gráficos 4 y 5 y en las Tablas V y VI.

*Diuresis:* hubo un ligero aumento de la misma los tres primeros días de administración de MK 870, que no alcanzaron a ser significativos estadísticamente. En cuanto al Triamterene, vemos que a la dosis de 100 mg/d produce un suave efecto diurético el primero y tercer días, aunque sin significación estadística en estos casos.

*Kaluresis:* el MK 870 muestra efecto antikalurético los cinco días de su administración, todos ellos significativos ( $P < 0.05$ ). El Triamterene también produce efecto antikalurético, aunque de menor intensidad que el MK 870 ya que

TABLA IV  
**Estudio Comparativo entre MK 870 y Triamtirene**  
**Casos con insuficiencia cardíaca**  
**ACCION SOBRE DIURESIS Y ELECTROLITOS URINARIOS**

DIAS CON MK 870 (20 MG/D)												
	Control Previo	1r. Día	P	2º Día	P	3r. Día	P	4º Día	P	5º Día	P	Control Poster.
Vol.	1379	1267	> .2	1305	—	1532	> .1	1432	> .2	1667	> .05	1429
K	105	63	< .01	66	< .001	57	< .001	54	< .01	80	> .1	92
Na	62	106	< .001	117	< .05	88	< .05	87	> .1	116	> .05	64
Cl	59	80	> .2	78	> .1	84	< .05	77	> .1	88	< .05	51

DIAS CON TRIAMTIRENE (200 MG/D)												
	Control Previo	1r. Día	P	2º Día	P	3r. Día	P	4º Día	P	5º Día	P	Control Poster.
Vol.	1245	1811	< .01	1490	> .2	1562	> .1	1782	< .01	1615	> .1	1568
K	87	100	> .2	70	< .05	73	< .05	75	> .2	80	> .6	83
Na	52	103	< .05	67	> .4	70	> .2	73	> .1	68	> .4	57
Cl	38	76	< .01	49	> .2	65	< .05	76	< .05	60	> .1	58

TABLA IV: Análisis estadístico de los resultados obtenidos en el grupo B (20 mg/d de MK 870 y 200 mg/d de Triamtirene en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva). Los promedios con mayor significación estadística ( $P < 0.001$ ) corresponden al efecto antikalurético y natriurético del MK 870.

TABLA V  
**Estudio Comparativo entre MK 870 y Triamtirene**  
**Casos con insuficiencia cardíaca**  
**ACCION SOBRE DIURESIS Y ELECTROLITOS URINARIOS**

DIAS CON MK 870 (20 MG/D)												
	Control Previo	1r. Día	P	2º Día	P	3r. Día	P	4º Día	P	5º Día	P	Control Poster
Vol.	1589	1787	> .1	1708	> .5	1912	> .1	1606	—	1463	—	1342
K	54	30	< .001	26	< .001	28	< .001	34	< .01	43	< .05	57
Na	93	152	< .001	132	> .05	141	> .05	97	—	81	—	54
Cl	98	109	> .3	113	> .1	130	< .05	101	—	83	—	63

DIAS CON TRIAMTIRENE (100 MG/D)												
	Control Previo	1r. Día	P	2º Día	P	3r. Día	P	4º Día	P	5º Día	P	Control Poster
Vol.	1687	1874	> .2	1592	—	1743	> .6	1465	—	1492	—	1550
K	58	45	< .05	42	< .05	49	> .3	41	< .05	46	> .05	56
Na	60	76	> 2.	69	> .4	75	> .4	65	> .4	63	> .5	52
Cl	84	76	> .6	74	> .4	82	—	72	> .3	74	> .3	75

TABLA V: Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que recibieron 20 mg/d de MK 870, pero sólo 100 mg/d de Triamtirene (grupo C). También aquí los resultados estadísticos de mayor significación ( $P < 0.001$ ) correspondieron al efecto antikalurético y natriurético de MK 870.



alcanza significación estadística solamente los días primero, segundo y cuarto.

*Natriuresis:* con MK 870 se obtiene un franco efecto natriurético los tres primeros días de su administración, aun-

muy pobre, excepto el tercer día en que hubo efecto clorurético con significación ( $P < 0.05$ ). La administración de 100 mg/d de Triamtirene no produjo efecto clorurético ninguno de los cinco días.

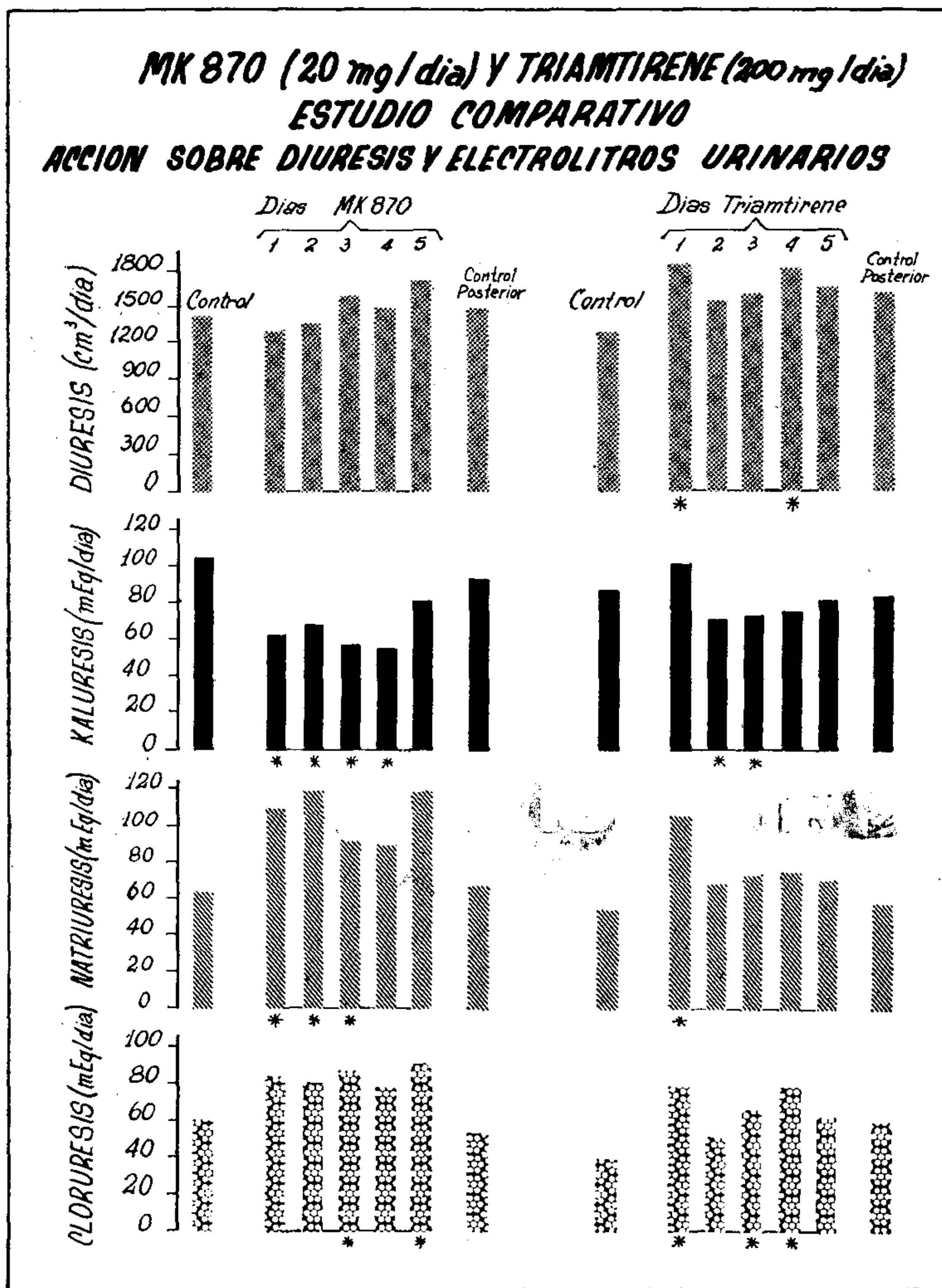


GRAFICO 3: Resultados promedios en 12 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que recibieron 20 mg/d de MK 870 y 200 mg/d de Triamtirene (grupo B). Con Triamtirene hay efecto diurético acompañado de efecto natriurético y clorurético, y moderado e inconstante efecto antikalurético. Con MK 870, en cambio, hay pobre e inconstante aumento de la diuresis, con franco efecto antikalurético y natriurético, siendo la cloruresis variable.

que sólo el del primer día fue significativo estadísticamente. El Triamtirene en cambio, no provocó prácticamente efecto natriurético.

*Cloruresis:* el efecto clorurético provocado por el MK 870 fue en general

*Electrolitos Plasmáticos:* vemos en el Gráfico 5 que, en promedio, ni el MK 870 ni el Triamtirene alcanzaron a modificar la concentración plasmática del Na, Cl y CO<sub>3</sub>H. La kalemia tampoco fue modificada por el Triamtirene, en

tanto que la administración de MK 870 provocó un aumento de la concentración plasmática del potasio, que tuvo significación estadística (Tabla VI).

DISCUSIÓN

El estudio realizado confirma, en términos generales, que ambas drogas po-

rético y clorurético. Sin embargo los resultados obtenidos muestran algunas diferencias entre uno y otro grupo de pacientes, las que serán comentadas más adelante.

I. — En los pacientes sin retención hídrica, administrando 20 mg/d de MK 870 y 100 m/d de Triamtirene, se obser-

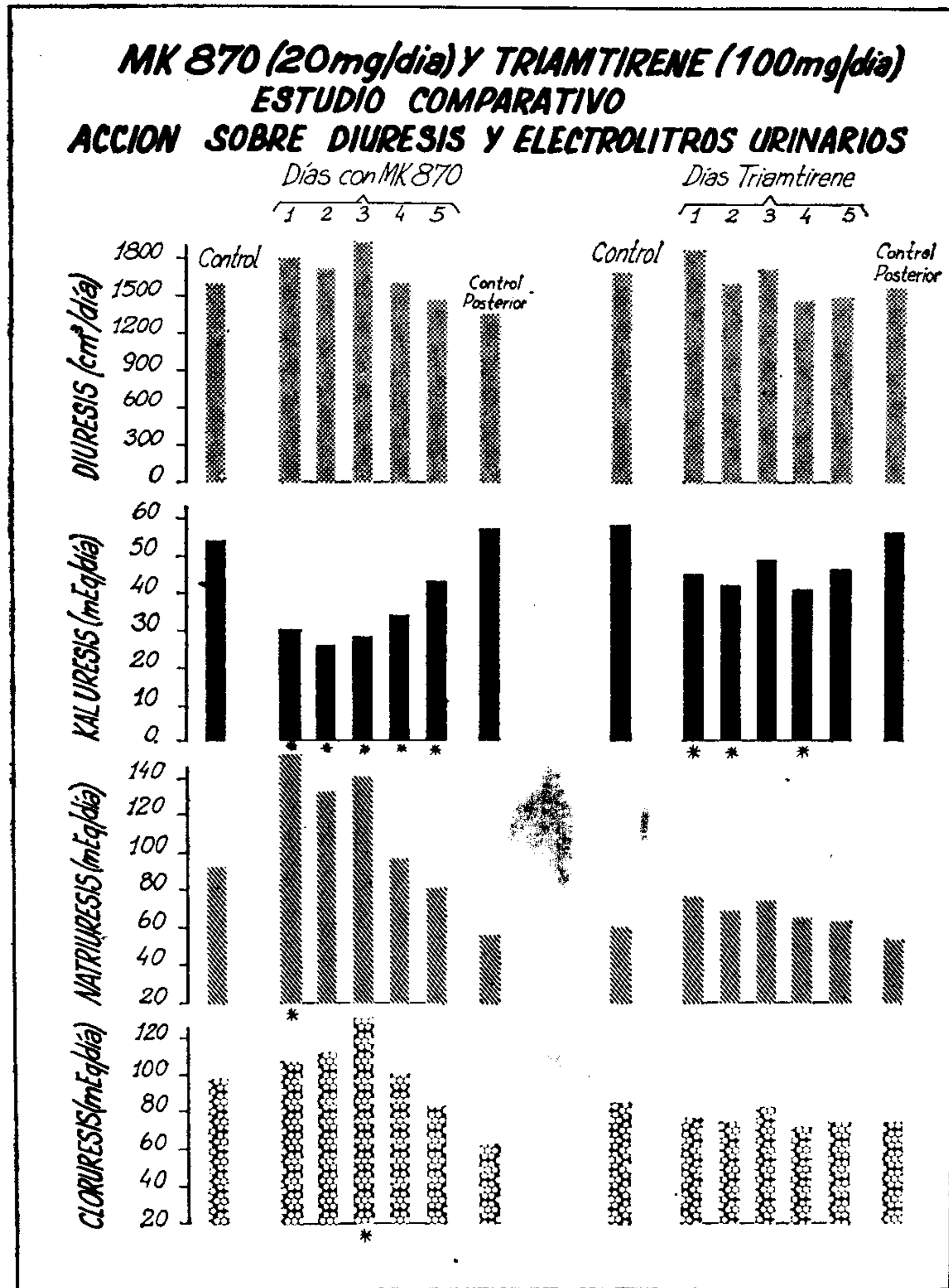


GRAFICO 4: En los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva del grupo C, el MK 870 reproduce sus efectos: pobre diuresis, marcado efecto antikalurético y natriurético, con inconstante cloruresis. La menor dosis de Triamtirene (100 mg/d en lugar de los 200 mg/d del grupo B) hace desaparecer los efectos diuréticos, natriurético y clorurético, apareciendo un efecto antikalurético más constante, aunque siempre moderado.

seen, tanto en sujetos normales como en los que presentan insuficiencia cardíaca congestiva, una suave acción diurética con efecto antikalurético, natriu-

va que el primero, a pesar de tener un menor efecto diurético, provoca mayor natriuresis que el segundo; ello confirma, en estos pacientes, lo ya expresa-

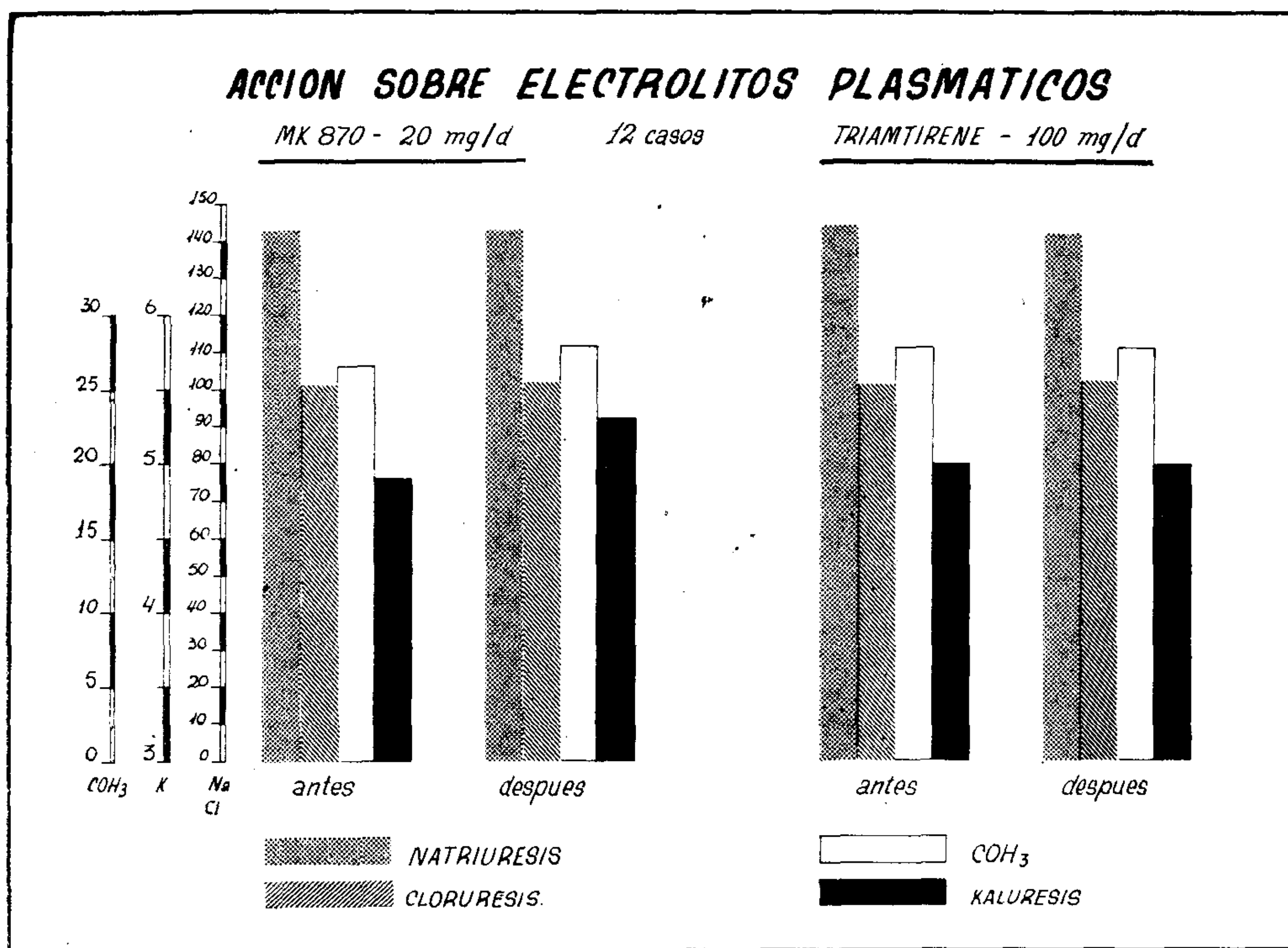


GRAFICO 5: En los pacientes portadores de insuficiencia cardíaca congestiva la administración de MK 870 aumenta la kalemia ( $P < 0.05$ ), mientras que la misma no es modificada por el Triamtirene.

TABLA VI

Estudio Comparativo entre MK 870 (20 mg/d) y Triamtirene (100 mg/d)  
Casos con insuficiencia cardíaca  
ACCION SOBRE ELECTROLITOS PLASMATICOS

	Control	MK 870	Control	Triamt.
Kalemia	4.9	5.3	5.05	5.06
	P < 0.05		P —	
Natremia	143	143	145	143
	P —		P > 0.4	
Cloremia	101	102	102	103
	P > 0.3		P > 0.2	
CO <sub>2</sub> H	29	28	28	28
	P > 0.4		P —	

TABLA VI: La única modificación observada en los electrolitos plasmáticos del grupo de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fue el aumento de la kalemia provocado por el MK 870, que fue significativo ( $P < 0.05$ ).

do (5-7) respecto a pacientes con retención hídrica, es decir que el efecto natriurético del MK 870 es independiente de la diuresis.

Con respecto a la kaluresis los promedios mostraron un efecto antikalurético con ambas drogas, de grado similar, pero

moderado e inconstante, por lo cual no alcanzó significación estadística con ninguna de ellas. En los cuatro días sucesivos de administración de MK 870 a los 10 pacientes, se observó efecto antikalurético en 8, 7, 7 y 6 de ellos en cada uno de los cuatro días; en tanto

que con el Triamtirene apareció en 8, 6, 7 y 4 pacientes respectivamente. Estos resultados concuerdan con los de otros autores que dieron una u otra de estas drogas a sujetos sin retención hídrica. Así Gombos y col. (21) utilizando 15 mg/d de MK 870 durante tres días en 12 pacientes, observaron una similar inconstancia del efecto antikalurético; y con respecto al Triamtirene si bien varios autores (9, 11, 15, 16) mencionan que provoca una menor eliminación urinaria de potasio, esta acción no ha sido comprobada por Heath y Freis (17), lo cual ya expresa la inconstancia de este efecto en este tipo de pacientes sin retención hídrica.

Ninguna de las dos drogas modificó los electrolitos plasmáticos, excepto una leve elevación de la kalemia provocada por ambas, pero que no alcanzó significación estadística.

Llama, desde luego, la atención que en sujetos sin retención hídrica el MK 870 produce sólo un moderado efecto antikalurético y no eleva significativamente la kalemia, cuando nosotros mismos (7) con la misma dosis de MK 870, pero en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, encontramos franco efecto antikalurético y significativos aumentos de la kalemia. Este diferente grado de acción será discutido más adelante.

II. — *En los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva* (grupos B y C) el MK 870 mostró, confirmando aquí sí nuestros estudios anteriores (6, 7), un efecto absolutamente uniforme: ligera acción diurética, franca natriuresis con cloruresis moderada e inconstante y acentuado efecto antikalurético.

Con el Triamtirene los resultados fueron distintos según se emplearan 100 o 200 mg de la droga, y esa diferencia pareciera vinculada al diferente efecto diurético de una y otra dosis. Cuando se administraron 100 mg/d no se obtuvo prácticamente ningún aumento de la diuresis, ni tampoco aumento de la natriuresis y cloruresis, pero sí un definido aunque moderado efecto antikalurético, el que se pone de manifiesto desde el primer día de administración de la droga. En cambio, con 200 mg/d se

observó un claro efecto diurético acompañado de un efecto natriurético y clorurético, sobre todo el primer día, que fue el de mayor efecto diurético. El efecto antikalurético fue menor que con 100 mg/d, siendo de notar que la kaluresis aumentó el primer día, coincidiendo con el mayor efecto diurético. Pareciera, entonces, que el efecto antikalurético del Triamtirene se atenuara cuando la diuresis aumenta francamente, por acción de esta droga.

En estos pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva surgen, pues, algunas diferencias entre la acción del MK 870 y la del Triamtirene. El MK 870 mostró un franco efecto natriurético, independiente del muy moderado e inconstante aumento de la diuresis y cloruresis, hecho ya mencionado anteriormente (5, 8), mientras que el suave efecto natriurético y clorurético del Triamtirene pareciera vinculado a la mayor diuresis provocada por la dosis de 200 mg/d. En cuanto al efecto antikalurético, el MK 870 lo produjo en forma acentuada y constante, tal como ya se observara (1, 2, 5, 6, 7), mientras que el Triamtirene mostró, con 100 y 200 mg/d, una acción antikalurética más moderada, de grado similar al observado por otros autores en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (10, 13), aunque Shaldon y Ryder (20) no comprobaron este efecto en pacientes cirróticos. Este mayor efecto antikalurético del MK 870 en relación al Triamtirene, en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, es confirmado por el aumento de la kalemia que provocó, observado tanto en este estudio como en otros anteriores (5, 7). En cambio ello no ocurrió con el Triamtirene, concordando en esto con otros autores (12, 20), aunque algunos citan aumentos moderados y variables (10, 13, 14). Sperber y De Graff (18) concluyen que el Triamtirene muestra una tendencia a aumentar el potasio sérico sólo en el 10 % de los pacientes medicados con 200 mg/d de la droga, como ya dijimos.

Este diferente efecto del MK 870 y Triamtirene sobre la Kalemia se puede explicar por la diferente acción que, como vimos, ambos tienen sobre la kalu-

resis según haya o no una diuresis abundante. Por ello cuando se asocia el Triamtirene a poderosos diuréticos orales, aunque no se produce la franca kaluresis habitual de éstos por la acción antikalurética del Triamtirene, la excreción de potasio no se modifica o aumenta moderadamente (10, 16, 17), de modo tal que la droga es incapaz de provocar un balance positivo de potasio, por lo que la kalemia no aumenta. En cambio cuando se asocia el MK 870 al ácido etaerínico o a la hidrocortiazida, no sólo no aparece la kaluresis provocada por estos diuréticos, sino que la excreción de potasio desciende a valores inferiores a los de control (5, 6, 7), por lo cual el MK 870 al ser capaz de retener potasio a pesar de la diuresis, provoca una elevación de la kalemia.

III. — Es interesante comparar el efecto de ambas drogas en los dos grupos de pacientes, el primero comprendiendo casos sin retención hídrica y el segundo pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. No se observaron mayores diferencias entre ambos, al administrar Triamtirene, en lo que se refiere al efecto natriurético y clorurético, los cuales aparecieron generalmente vinculados al efecto diurético; tampoco hubo diferencias en estos efectos al utilizar MK 870, ya que en ambos grupos hubo franco efecto natriurético con menor e inconstante cloruresis, que fueron, sin embargo, totalmente independientes del pobre efecto diurético.

Pero surge una diferencia entre uno y otro tipo de paciente al estudiar el efecto de estas drogas sobre la kaluresis y la kalemia. Con el Triamtirene, al igual que para la natriuresis y cloruresis, hubo una relación entre kaluresis y acción diurética; así los 100 mg/d administrados a pacientes sin retención hídrica provocaron efecto diurético acompañado de efecto antikalurético sólo moderado e inconstante, mientras que esta misma dosis suministrada a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva ya tratados con diuréticos y, por lo tanto, con diuresis y kaluresis aumentadas, no provoca un mayor volumen urinario pero sí un claro efecto antikalurético; al elevar la dosis a 200

mg/d aumenta la diuresis y se atenúa el efecto antikalurético.

Es de notar que el efecto antikalurético del Triamtirene no es lo suficientemente intenso como para provocar aumento de la kalemia. En lo que respecta al MK 870, en los pacientes sin retención hídrica produjo un moderado e inconstante efecto antikalurético sin mayor modificación de la kalemia. En cambio en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva el efecto antikalurético del MK 870 fue franco y constante con significativo aumento de la kalemia, confirmando resultados de estudios previos (5, 7). Es evidente, entonces, que el efecto antikalurético y el aumento de la kalemia son más importantes en los pacientes que han perdido potasio por acción de los diuréticos en el curso del tratamiento crónico de la insuficiencia cardíaca congestiva. Parecería, así, que el MK 870 se comportara como un regulador de la kalemia. Esto concuerda con nuestra observación previa (7) en el sentido de que el efecto antikalurético disminuye progresivamente en los días sucesivos de su administración; así también, la kalemia aumenta sólo hasta cierto nivel y permanece luego estacionaria, existiendo una tendencia a un mayor aumento en los casos con kalemia relativamente baja, y viceversa.

#### RESUMEN

Se administró 20 mg/d de MK 870 y 100 mg/d de Triamtirene a 10 pacientes sin retención hídrica y a 12 con insuficiencia cardíaca congestiva. En otros 12 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva se dieron las mismas drogas pero aumentando la dosis del Triamtirene a 200 mg/d. El lapso del tratamiento fue de cuatro o cinco días sucesivos para cada droga, en forma alternada y usando la técnica de la permutación.

El MK 870 produjo en todos los pacientes pobre efecto diurético, franca natriuresis y variable cloruresis. El efecto antikalurético fue neto y constante en todos los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, con aumento significativo de la kalemia; en cambio, en los casos sin retención hídrica produjo sólo un moderado e inconstante efecto

antikalurético, sin modificación de la kalemia.

Con el Triamtirene los resultados fueron algo diferentes, estando estas diferencias aparentemente relacionadas con el mayor o menor efecto diurético producido por la droga. Así, 100 mg/d administrados a pacientes sin retención hídrica produjeron efecto diurético, acompañado de natriuresis, moderada cloruresis y poco efecto antikalurético, sin modificación de la kalemia. La misma dosis, en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, no provocó aumento de la diuresis, no apareciendo tampoco natriuresis ni cloruresis, pero sí un claro efecto antikalurético que, sin embargo, tampoco modificó la kalemia. En cambio, al utilizar el Triamtirene a la dosis de 200 mg/d, en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, se comprobó un efecto diurético con natriuresis y cloruresis disminuyendo entonces el efecto antikalurético.

#### SUMMARY

10 patients without fluid retention and 12 patients with cardiac failure, received 20 mg/d of MK 870 and 100 mg/d of Triamterine. Another group of 12 patients with cardiac failure were also treated with these drugs, but received 200 mg/d of Triamterine. Each drug was administered during 4 or 5 continuous days, using the permutation technique.

In all of the patients MK 870 produced slight diuresis, evident natriuretic effect and variable influence over the cloruresis. The antikaluretic effect was evident and constant in all patients with cardiac failure, with a significant rise of the kalemia ( $P < 0.05$ ). However this antikaluretic effect was of a minor degree and constancy in those patients without fluid retention, not modifying the kalemia.

With Triamterine the results were not constant, being the differences apparently related to the degree of the diuretic action. In subjects without fluid retention 100 mg/d produced diuretic and

natriuretic effects, with moderate cloruresis and small, unfrequent antikaluretic action; the kalemia was not altered. In patients with cardiac failure, this dose failed to produce any diuretic, natriuretic or cloruretic action, but showing antikaluretic effect; no influence was seen, however, over the kalemia. With 200 mg/d of Triamterine, patients with cardiac failure showed diuretic, natriuretic and cloruretic actions, but the antikaluretic effect decreased.

Agradecemos a Merck, Sharp y Dohme Argentina y a Laboratorios Beta la deferencia de habernos facilitado Clorhidrato de Amiloride (MK870) y Triamtirene, respectivamente, para realizar este estudio.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Moukheibir, N. W. y Kirkendall, W. M.: "Effect of Amipramizide (MK 870) on electrolyte and water in patients with cirrhosis of the liver", *Clin. Res.* 13:425, 1965.
2. Reynolds, T. B. y Pelle, H. C.: "Effects of a new diuretic amipramidine (MK 870) in patients with cirrhosis and ascitis", *Clin. Res.* 14:184, 1966.
3. Sperber, P. J. y Fish, S.: "Studies with MK 870 - A new non steroid potassium sparing diuretic", *Clin. Res.* 14:262, 1966.
4. Wilson, J. D., Richmond, D. E., Simmonds, H. A. and North, J. D. K.: "MK 870: A New Potassium Sparing Diuretic", *New Zel. Med. J.* 65:505, 1966.
5. Singh, B. N., Richmond, D. E., Wilson, J. D., Simmonds, H. A. and North, J. D. K.: "Evaluation of MK 870: A new potassium sparing diuretic", *Brit. Med. J.* 1:143, 1967.
6. Mendelzon, J., Vedoya, R., Rodríguez, P. y Epszteyn, S.: "Acción antikalurética del Amipramidine (MK 870) Parte I", *Rev. Arg. Card.* 33:124, 1966.
7. Mendelzon, J., Vedoya, R., Rodríguez, P., y Epszteyn, S.: "Acción antikalurética del clorhidrato de Amiloride (MK 870). Parte II", *Rev. Arg. Card.* 34:106, 1967.
8. Laragh, J. H., Reilly, E. B., Sittes, T. B. and Angers, M.: "Pteridine compound as an inhibitor of aldosterone action in man", *Fed. Proc.* 20:410, 1961.
9. Baba, W. I., Tudhope, G. R. and Wilson, G. M.: "Triamterene, a new diuretic drug. I. Studies in normal men and in adrenalectomized rats", *Brit. M. J.* 2:756, 1962.
10. Baba, W. I., Tudhope, G. R. and Wilson, G. M.: "Triamterene, new diuretic drug. II.", *Brit. Med. J.* 2:760, 1962.