

EL TRATAMIENTO DE LA ASCITIS DEL CIRROTICO  
CON UN DERIVADO DE LA 6-CLORO-PIRAZINAMINA

I. ESTUDIOS METABOLICOS\*

DR. FRANCISCO GÓMEZ MONT\*\*

DR. LUIS LANDA\*\*

DR. CARLOS RAMÍREZ\*\*\*

DR. ALFONSO PERCHES\*\*\*

RECIENTEMENTE se ha descrito que un derivado de la pirazinamina, el clorhidrato de N-Amidino-3,5-diamino-6-cloro-pirazinamina, tiene la propiedad de estimular en ratas la excreción urinaria de sodio y de inhibir la de potasio, dando lugar a un índice sodio/potasio más favorable que el que se obtiene con otros diuréticos.<sup>1</sup> Este producto potencia además el efecto sobre el agua y sodio de diversos saluréticos suprimiendo la habitual pérdida de potasio que producen. Su efecto opuesto a la uresis de potasio aparece también en animales adrenalec-tomizados, lo que sugiere una acción renal directa y no por antialdosteronismo.<sup>2</sup> En vista de estas ventajas fue que decidimos iniciar su ensayo en humanos.

Experimentalmente la dosis activa se encuentra presente desde 0.5 mgrs. por kg. y por día, mientras que la dosis letal oral (LD/50) es de cerca de 70 mgrs.<sup>1</sup>

A falta de datos previos en la literatura, los primeros estudios clínicos se iniciaron con dosis que variaron entre 10 a 50 mgrs. diarios por vía oral, que equivalen a 0.2 y 1 miligramo por kilogramo de peso o sea, son 70 a 350 veces menores de las dosis tóxicas y se hallan alrededor de la cantidad mínima efectiva en roedores.

MATERIAL Y MÉTODO

Todos los pacientes que participaron en estos estudios fueron internados en la Unidad Metabólica del Hospital General del Centro Médico Nacional y so-

\* Trabajo presentado en la sesión ordinaria del 6 de julio de 1966.

\*\* Académico numerario, Hospital General, Centro Médico Nacional.

\*\*\* Hospital General, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

metidos a una dieta hiposódica estricta, conteniendo de 10 a 20 mEq de sodio al día. Se hicieron colecciones de orina de 24 horas para determinar en ellas, sodio, potasio y creatinina. Periódicamente se determinaron en sangre, contenido de CO<sub>2</sub>, sodio, cloro, potasio, urea y creatinina.

Los pacientes recibieron el medicamento correspondiente en las formas que se indican a lo largo del trabajo. Entre cada período de tratamiento hubo uno de control. La mayor parte de estos períodos tuvieron una duración de 6 días y los valores de los obtenidos en los tres últimos días de los controles se usaron para el cálculo de los valores iniciales de la diuresis de agua, sodio y potasio.

Los períodos de ensayo terapéutico se analizaron por lapsos de tres días y se hicieron las comparaciones correspondientes determinando el porcentaje de cambio en relación con los valores controles; ya que en todos los casos, la excreción de sodio y el índice sodio/potasio de control fueron muy bajos, se prefirió, en estos dos aspectos, expresar el resultado en el número de veces en que aumentó la excreción sobre los valores previos al tratamiento. El cambio en la diuresis de agua y en la de potasio sí se expresaron como el porcentaje de aumento sobre el valor inicial.

#### RESULTADOS

1. *Acción diurética de la 6-cloro-pirazinamina.* La tabla 1 muestra que al aumentar la dosis de 10 a 25 y a 50 mg. al día, se produjo disminución progresiva en la intensidad de la diuresis provocada tanto de agua como de potasio,

TABLA 1  
CAMBIOS EN LA DIURESIS PRODUCIDA POR DOSIS CRECIENTES  
DE 6-CLORO-PIRAZINA CARBOXAMIDA

	10 mg.		25 mg.		50 mg.	
	1o.	2o.	1o.	2o.	1o.	2o.
Períodos metabólicos de 3 días						
Volumen urinario mililitros/24 horas	373	341	141	151	20	47
Sodio urinario mEq/24 horas	13.9	16.9	24	40	15.7	23.7
Potasio mEq/24horas	9	8.8	-3.2	7.9	- 8.3	- 9.3
Índice sodio/potasio	0.4	0.4	2.7	4.9	2	3.7

Los resultados corresponden a la diferencia entre el promedio control y el terapéutico. Cuatro pacientes.

mientras que la de sodio aumentó con la de 25 mgrs. al día, pero decreció con la de 50 mg.

La dosis intermedia de 25 mg. de 6-cloro-pirazinamina estimuló más la diuresis de sodio que la de potasio pero con las dosis superiores hubo descenso

del índice sodio/potasio, lo que indica un mayor efecto inhibitor sobre la excreación de sodio que sobre la de potasio. El uso de 25 y de 50 miligramos produjo aumento de la kalemia a niveles inconvenientes en todos los casos (7 a 9 mEq por litro).

2. *Acción diurética comparativa con tiazidas.* La Tabla 2 muestra cómo en casos resistentes a las tiazidas la pirazinamina provocó una intensa natriuresis.

TABLA 2

CAMBIOS EN LA DIURESIS PROVOCADA POR LA ADMINISTRACION DE METIL-CLOROTIAZIDA, CLOROTRIZIDA Y 6-CLORO-PIRAZINA CARBOXAMIDA

Compuesto	Metil cloro- tiazida		Clorotiazida			Cloro-pirazina carboxamida		
Dosis/mg/24 hs.	5	10	250	500	1.000	10	25	50
Volumen urinario ml/24 horas	10.8	—25	2.88	12.4	9.8	69	22	5.8
Sodio urinario mEq/24 horas	0.3	0.6	0.25	0.6	—0.13	5.06	9.2	7.26
Potasio urinario mEq/24 horas	127	139	23	0.49	0.11	27	11.9	—44
Índice sodio/potasio	0.03	—0.04	0	0.04	0.37	0.21	2.7	2.06

Los resultados expresan el cambio en % sobre el valor control para el agua y potasio y en el número de veces de aumento para el sodio y el potasio.

Periodos metabólicos de tres días. Promedios en dos pacientes.

Un análisis de los resultados obtenidos con dos pacientes, demuestra que en estas formas, las tiazidas no modificaron la excreción urinaria a excepción de la metil-clorotiazida, que produjo kaliuresis ya que, quizá por su mayor potencia, pudo proveer de más sodio al tubo distal y favorecer un mayor intercambio de potasio. El nuevo producto aumentó la diuresis de agua y en particular la de sodio, hasta en diez veces las cifras iniciales con ascenso del índice sodio/potasio.

Es posible que la diferencia en los resultados sea explicada por la concomitante actividad antipotasiurética de este compuesto.

3. *Acción diurética comparativa con ácido etacrínico.* El ácido etacrínico a la dosis de 100 mgs. y la pirazinamina a la de 25 mg. al día (Tabla 3), aumentan por sí solos la diuresis de agua, sodio y potasio. A las dosis a las que se usaron resultó ser más activo el ácido etacrínico, pero aunque el ascenso en la excreción de potasio fue mayor con el ácido etacrínico, el índice sodio/potasio fue menor que el logrado con el otro compuesto, lo que indica que la acción natriurética del compuesto, aunque más débil, no se acompañó del inconveniente de producir simultáneamente pérdidas de potasio.

Es evidente que la pirazinamina tiene acción diurética, pero su capacidad para excretar agua es pobre y sobre todo, tiene tendencia a aumentar el potasio en plasma cuando se administra aislada. Estos dos defectos se corrigen con la

TABLA 3

ACTIVIDAD DIURETICA RELATIVA ENTRE 6-CLORO-PIRAZINA CARBOXAMIDA (C.P.C.) Y ACIDO ETACRINICO (A.E.) (100 mg. diarios)

Substancia	A.E. (100 mg. día)		C.P.C. (25 mg/día)		Diferencia A.E.-C.P.C.	
	Control	Terapéutico	Control		Dif. de los aumentos	% sobre control
Volumen urinario mls/24 horas	767	1548	865	1138	498	65
Sodio urinario mEq/24 horas	1.51	56	4.12	37	22	1400
Potasio urinario mEq/24 horas	36.1	74	30	33	34.2	91
Indice sodio/potasio	0.05	0.89	0.03	1.51	-0.62	1200

Períodos metabólicos de tres días.  
Tres pacientes con cirrosis hepática.

administración simultánea de otros diuréticos, por lo que nos interesó estudiar las ventajas de su uso como agente inhibidor de la reabsorción de sodio en el tubo distal al asociarse a un diurético y salurético potente como el ácido etacrínico.

4. *Actividad comparada con espironolactona.* Trabajos previos de nuestro servicio han demostrado que la espironolactona a la dosis de 100 mgs. por dos días previos, suprime los efectos nocivos de la kaluresis del ácido etacrínico, lo que permite prolongar los tratamientos sin la aparición de complicaciones y con corrección de los edemas en la mayoría de los casos.<sup>3 a 7</sup>

El primer paso consistió en determinar la actividad relativa entre la pirazinamina y la espironolactona como simples diuréticos. En la Tabla 4 se muestran los resultados de este estudio.

Se observa que 25 mgrs. de la primera ó 100 mgrs. de la segunda aumentan

TABLA 4

ACTIVIDAD COMPARADA A LA ESPIRONOLACTONA Y LA 6-CLORO-PIRAZINA CARBOXAMIDA EN CIRROSIS HEPATICA

Substancia	Espironolactona	6-cloro pirazina carboxamida	Diferencia a favor de 6-cloro pirazina carboxamida
Volumen urinario ml/24 horas	338	360	+ 22
Sodio urinario mEq/24 horas	23	13	- 10
Potasio urinario mEq/24 horas	27	-9.06	- 36
Indice sodio/potasio	0.35	0.37	0.02

Cambios en la diuresis sobre valores controles.

en forma similar la diuresis de agua, sodio y potasio y el índice sodio/potasio, aunque el grado de natriuresis fue menor con la pirazinamina, explicable quizá por las diferentes dosis en que se usaron.

Ante propiedades diuréticas más o menos iguales, se averiguó cuál de los dos inhibidores del tubo distal posee mayor capacidad para potenciar la natriuresis y deprimir la kaliuresis al administrarse simultáneamente en el ácido etacrínico.

En la Tabla 5, se demuestra que la substancia por probar a la dosis de 25 mg. y la espironolactona a la de 100 mgs., al administrarse el ácido etacrínico,

TABLA 5

ACTIVIDAD DIURETICA COMPARADA ENTRE LA ADMINISTRACION  
SIMULTANEA DE ACIDO ETACRINICO CON ESPIRONOLACTONA  
O CON PIRAZINA CARBOXAMIDA

Substancia	Espironolactona	Cloro-pirazina carboxamida	Diferencia a favor de cloro-pirazina carboxamida
Volumen urinario ml/24 horas	265	284	19
Sodio urinario mEq/24 horas	82	91	9
Potasio urinario mEq/24 horas	10	— 14	— 24
Indice sodio/potasio	2.08	2.9	0.82

El ácido etacrínico se administró a la dosis de 100 mg. el cuarto día de la administración de espironolactona (100 mg.) o cloro-pirazina carboxamida (25 mg.)

Los resultados se relacionan al día de la administración conjunta de los dos diuréticos.

se acompañaron de diuresis de agua y de sodio similares, aunque la primera suprimió mucho más la kaliuresis que la segunda y se acompañó de un aumento más favorable en el índice sodio/potasio.

5. *Estudio del esquema terapéutico más efectivo asociando pirazinamina al ácido etacrínico.* Ante una actividad a lo menos cuatro veces mayor de este diurético sobre la espironolactona, por la relación de dosis usadas, poseyendo el producto en estudio además una mayor capacidad para suprimir la pérdida de potasio subsecuente al uso del salurético agudo, se estudió la combinación ideal a estas dos substancias para establecer su mejor forma de administración.

Se probaron dos tipos de esquemas; en uno se administraron inicialmente 25 mg. de pirazinamina y a partir del cuarto día (Tabla 6), se añadió el ácido etacrínico a la dosis de 100 mg. diarios. Los resultados se compararon con los obtenidos con el otro esquema, que consistió en la administración de ácido etacrínico por seis días, iniciando desde el cuarto día pirazinamina a las mismas dosis que en el primer esquema. En la gráfica se ve que al dar primero el ácido

TABLA 6

RESPUESTA DIURETICA A LA ADMINISTRACION PREVIA DE ACIDO ETACRINICO O DE PIRAZINA CARBOXAMIDA A LA TERAPEUTICA ASOCIADA DE AMBOS PRODUCTOS

Substancia	Acido etacrínico inicial			6-cloro-pirazina carboxamida inicial		
	Periodo	Control	A.E. solo	A.E. + P.C.	Control	C.P.C. sola
Agua						
ml/24 horas	767	1545	1428	865	1158	1596
Sodio urinario						
mEq/24 horas	1.51	56.2	102	4.12	37.1	197
Potasio urinario						
mEq/24 horas	36	74	38	30	33.5	55.7
Indice sodio/potasio	0.05	0.89	2.37	0.4	1.86	2.05

El esquema consistió en administrar un diurético seis días, seguido al cuarto día del otro diurético.

etacrínico se produjo gran diuresis de agua, sodio, potasio y mejoró el índice sodio/potasio sobre el valor control, pero la diuresis total de potasio durante el estudio fue muy acentuada. En nuestros pacientes, este esquema los llevaba con frecuencia a cierto grado de estupor y en ocasiones a alcalosis metabólicas. La administración de pirazinamina en la segunda etapa, produjo sólo ligero descenso en la diuresis de agua sobre la obtenida con el ácido etacrínico y aumento de la natriuresis, pero logró blanquear la enorme kaliuresis producida por él, demostrando así su fuerte actividad inhibidora sobre el tubo distal.

La administración inicial de la pirazinamina en el otro esquema, no produjo aumento importante en la diuresis, pero sensibilizó mucho más al riñón, lográndose una gran diuresis de agua y de sodio cuando se administró el ácido etacrínico sin que se produjera un aumento en la diuresis de potasio proporcional

TABLA 7

EFFECTO CON DOSIS CRECIENTES DE 6-CLORO-PIRAZINA CARBOXAMIDA EN EL ESQUEMA DIURETICO ASOCIADO A ACIDO ETACRINICO

Dosis	Cambios en la diuresis sobre valores controles		
mgr/24 horas	10	15	25
Volumen urinario			
ml/24 horas	350	466	494
Sodio urinario			
mEq/24 horas	59	67	52
Potasio urinario			
mEq/24 horas	— 13	16	46
Indice sodio/potasio			
mEq/24 horas	1.46	1.26	0.68

a la de sodio, lo que originó mejor índice sodio/potasio. Además, no hubo intolerancia ni efectos colaterales. Se consideró importante investigar la dosis mínima de pirazinamina que logra el máximo efecto al asociarse con el ácido etacrínico. La Tabla 7 muestra que con dosis de 15 mgrs. a 25 mgrs. por día, se obtuvo una excelente respuesta en la diuresis de agua, máxima excreción de sodio, así como mejor índice sodio/potasio; sin embargo, la dosis alta tuvo el inconveniente de inhibir algo el efecto natriurético, en comparación con lo logrado con dosis bajas. Estos datos sugieren que el máximo de la actividad diurética, natriurética y antipotasiurética de la pirazinamina asociada con el ácido etacrínico, se consigue con dosis entre 15 a 25 mgrs. por día (0.2 a 0.4 mg/kg/día),

## REFERENCIAS

1. Informe interno: *Pharmacology of a new antikaliuretic substance*, Merck, Sharp and Dohme, 1965.
2. Baba, W. I., Tudhope, G. R. y Wilson, G. M.: *Triamterene; a new diuretic drug. Studies in adrenalectomized rats*, Brit. Med. J. ii: 756, 1962.
3. Perches, A., Ramírez, C. y Gómez Mont, F.: *Efecto diurético de nuevas drogas en la cirrosis hepática*, IV Congreso Nacional de Gastroenterología, 1965, México, D. F.
4. Gómez Mont, F., Perches, A., Ramírez, C. y Gómez Peralta, L.: *Farmacología de drogas inhibidoras del tubo distal del riñón administradas simultáneamente con ácido etacrínico a pacientes con cirrosis hepática*, Rev. Mex. del Seg. Soc., Méx. Aceptada para publicarse en 1966.
5. Gallardo Meza, R.: *Valoración de los inhibidores de la aldosterona en el tratamiento de la ascitis resistente en la cirrosis hepática*, Tesis recepcional, Facultad Nacional de Medicina, U.N.A.M., México.
6. Montero Pérez, C.: *Inhibición de la pérdida urinaria secundaria a la administración de ácido etacrínico*, Tesis recepcional, Facultad Nacional de Medicina, U.N.A.M.
7. Ramírez, C., Montero, C., Garrón, H. y Gómez Mont, F.: *Causas del fracaso de la terapéutica diurética en pacientes con cirrosis o con insuficiencia renal*, Rev. Méd. Seg. Soc., Méx. Pendiente su publicación.

## II. ESTUDIOS CLINICOS\*

DR. LUIS LANDA\*\*

DR. FRANCISCO GÓMEZ MONT\*\*

DR. CARLOS RAMÍREZ\*\*\*

DR. ALFONSO PERCHES\*\*\*

La pirazinamina es una droga de reciente aparición cuyas propiedades farmacológicas la han colocado en el grupo de los diuréticos. En los ensayos de experimentación animal y estudios preliminares en el humano, se ha observado

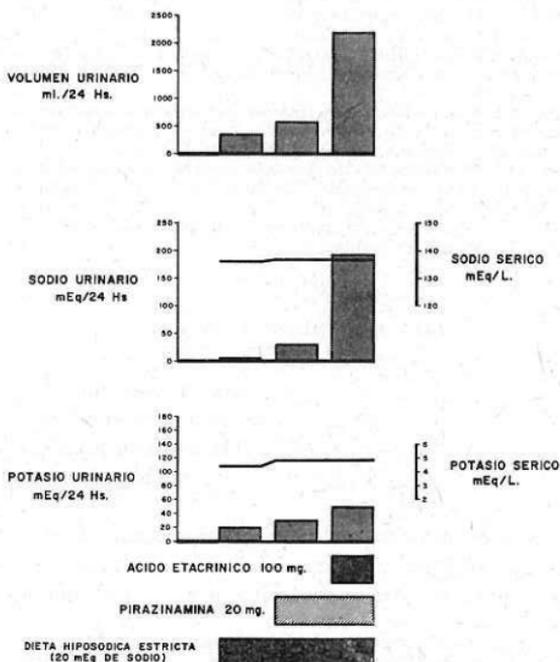
\* Trabajo presentado en la sesión ordinaria del 6 de julio de 1966.

\*\* Académico numerario. Hospital General, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

\*\*\* Hospital General, Centro Médico Nacional.

que produce aumento en la diuresis tanto de agua como de sodio con excreción de potasio poco importante.<sup>1-2-3</sup> En los estudios de flujo detenido en el riñón, se ha encontrado que actúa a nivel del túbulo distante del nefrón,<sup>4</sup> sin antagonismo franco con la aldosterona, ya que su efecto diurético y natriurético es importante aun en animales suprarrenalectomizados.<sup>1</sup> La eliminación de sodio se acompaña de diuresis de  $\text{HCO}_3$ ,<sup>5</sup> y el hecho de que retiene potasio, eleva este ión en el suero y disminuye el pH del suero y el  $\text{pCO}_2$ , apoya la impresión de que su actividad es a nivel del túbulo distante por mecanismos diferentes a las espironolactonas y anhídrida carbónica pero similar a las pteridinas.<sup>6</sup>

Con el conocimiento de estos hechos, se decidió llevar a cabo su valoración clínica en un grupo de pacientes con cirrosis hepática y ascitis, que habían sido tratados con dieta pobre en sodio, tiazidas y mercuriales, y que no respondieron a este esquema terapéutico por lo que fueron clasificados como cirróticos con ascitis "refractaria", lo que hizo prolongar su estancia en el servicio durante varios meses (tres como promedio). Los resultados de esta valoración son el objeto del presente estudio.



GRÁFICA I

TABLA 1

ACCION DE LA ADMINISTRACION DIARIA DE 6-CLOROPIRAZINAMINA (MK 870) EN FORMA UNICA Y COMBINADA CON ACIDO ETACRINICO

Paciente	Duración del tratamiento	Protocolo	Vol. urinario ml./24 hs.	Na + o mEq/24 hs.	K + o mEq/24 hs.	Na + S mEq/L	K + S mEq/L	CO <sub>2</sub> mEq/L	Peso Kg.
1	13 días	Control	275	8.5	15.7	130	4	22.8	76.500
		MK 870	720	46.0	12.4				
		Ac. Etac. + MK	2300	235.0	57.6	135	4.1	29.4	67
2*	14 días	Control	250	7.9	8.4	135	4.4	20	70
		MK 870	500	26.7	26.8				
		Ac. Etac. + MK	3975	282.5	46.0	133	4.5	25.8	53.800
3	16 días	Control	100	45.0	8.0	130	4.8	28	59
		MK 870	460	40.8	36.0				
		Ac. Etac. + MK	1550	105.0	33.0	132	4.8	25.6	52
4	10 días	Control	250	21.0	3.0	135	3.9	24	37
		MK 870	478	42.0	24.0				
		Ac. Etac. + MK	800	45.0	22.0	140	5.0	23	34
5*	11 días	Control	600	2.7	18.9	130	4.9	28	63
		MK 870	866	35.4	17.0				
		Ac. Etac. + MK	2130	177.0	79.0	132	5.2	22	56
6	15 días	Control	260	9.2	25.0	134	4.0	26	85
		MK 870	418	55.0	13.2				
		Ac. Etac. + MK	3000	383.0	62.0	135	4.8	24	73
7	15 días	Control	569	19.5	20.3	140	4.2	25	76
		MK 870	544	81.0	14.1				
		Ac. Etac. + MK	2492	438.0	98.0	140	5.4	26	70

TABLA 1

Paciente	Duración del tratamiento	Protocolo	Vol. urinario ml./24. hrs.	Na + 0 mEq/24 hrs.	K + 0 mEq/24 hrs.	Na + S mEq/L	K + S mEq/L	CO <sub>2</sub> mEq/L	Peso Kg.
8	18 días	Control	307	1.85	17	139	5.0	24	84
		MK 870 Ac. Etac. + MK	619 2412	29.0 195.0	26 46	140	5.0	25	74
9	22 días	Control	130	3.0	43.0	140	4.8	28	54
		MK 870 Ac. Etac. + MK	428 2465	24.0 138.0	21.0 91.0	135	4.0	30	48
10	14 días	Control	370	0.9	12.2	130	3.7	26	57,500
		MK 870 Ac. Etac. + MK	629 3090	25.7 316.0	24.0 73.7	134	4.5	28	49
11	16 días	Control	500	8.0	34.0	140	4	25	58
		MK 870 Ac. Etac. + MK	737 2266	31.5 86.8	11.7 24.8	134	5.1	26	53
12	10 días	Control	600	15.0	32.0	134	4.3	23	54
		MK 870 Ac. Etac. + MK	900 2000	66.0 118.0	30.0 35.0	135	4.5	24	46
13	9 días*	Control	600	1.7	36.0	133	4	27	68
		MK 870 Ac. Etac. + MK	750 2090	24.0 118.0	35.0 40.0	134	4.5	28	60
14	17 días	Control	450	10.0	25.0	140	4.8	25.0	70,500
		MK 870 Ac. Etac. + MK	620 2130	26.7 282.0	30.0 40.0	138	5.4	26.0	60
15	14 días	Control	300	9.5	20.0	139	5.0	25	69,500
		MK 870 Ac. Etac. + MK	450 1800	35.0 180.0	25.0 30.0	139	5.0	25	61,700

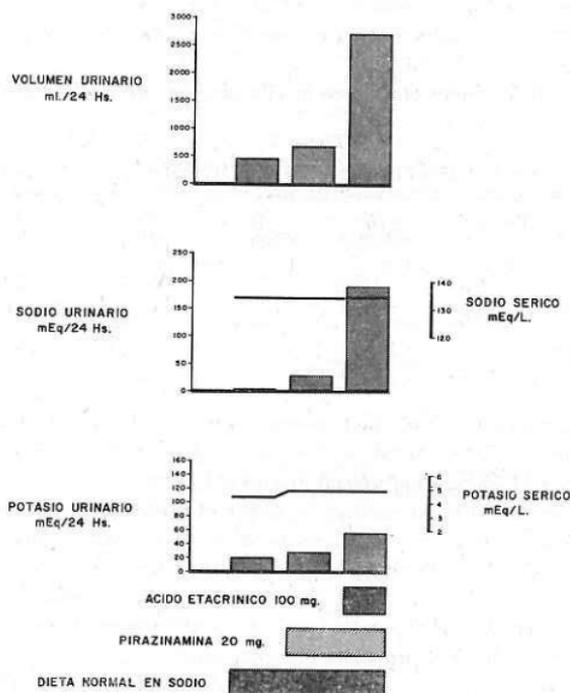
\* Dieta normal con sal.

NORA: Las cifras representan el valor promedio de todos los días en que se administró el fármaco.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El material está formado por 15 pacientes con cirrosis hepática y retención de líquidos manifestada por ascitis y edema, internados en el Servicio de Gastroenterología del Hospital General del Centro Médico Nacional. El diagnóstico se basó en los datos clínicos y de laboratorio. A 12 de los enfermos se les administró una dieta hiposódica, cuyo contenido en sodio fue 20 mEq y fija en 1,000 ml. de agua. Los tres sujetos restantes recibieron dieta normal en sodio. Se escogió el siguiente patrón de diuréticos: pirazinamina 20 mg. diariamente, asociados a 100 mg. de ácido etacrínico cada tres días, por vía oral.

Durante el período control y de estudio se escogieron los siguientes datos: peso corporal, volumen urinario, determinaciones de sodio, cloro, potasio y  $\text{CO}_2$  en la sangre cada tercer día; además, en siete casos se dosificó la glicemia y el ácido úrico del suero antes, durante y después del tratamiento.



GRÁFICA 2

## RESULTADOS

Se formaron dos grupos, el primero integrado por los que recibieron dieta hiposódica estricta (12 casos) y el segundo por los que recibieron dieta normal (3 casos). Se sacaron los valores promedio de cada dato en cada uno de los enfermos (Tabla 1) y posteriormente los valores promedio del conjunto de pacientes, los que se graficaron y se les trató estadísticamente mediante la determinación de  $X^2$  y el valor de "P".

I. *Grupo de pacientes con dieta hiposódica:* En la gráfica 1 y Tabla 2, se puede apreciar cómo el volumen promedio de orina en el periodo control fue de 342 ml. en 24 horas; al administrar la pirazinamina la diuresis ascendió a 583 ml. En este primer dato la  $X^2$  fue de 6.75, con  $p < 0.01$ . Con la asociación de ácido etacrínico y pirazinamina la diuresis fue de 2,192 ml. en 24 horas, siendo tan aparente la respuesta que no ameritó tratamiento estadístico. El sodio urinario arrojó la cifra control de 12.6 mEq en 24 horas; con la pirazinamina aumentó a 41.9 mEq. En estos datos la  $X^2$  fue de 3.92 y la  $p > 0.01$  y  $< 0.05$ . Al añadir el ácido etacrínico la cifra ascendió a 210.0 mEq. La excreción promedio de potasio urinario en el periodo control fue de 21 mEq en 24 horas y con la pirazinamina ascendió a 22.3 mEq. La  $X^2$  de estos datos fue de 1.14 y el valor de  $p > 0.05$ . Al añadir el ácido etacrínico la eliminación promedio fue de 51 mEq.

TABLA 2  
GRUPO DE PACIENTES CON DIETA HIPOSODICA (12 Casos)

	Vol. orina ml/24 hs.	NaO mEq/24 hs.	KO mEq/24 hs.	NaS mEq/L	KS mEq/l	CO <sub>2</sub> mEq/l
Control	342.6	12.6	21.3	136	4.4	25.1
MK 870	583.6	41.9	22.3			
MK 870 + A.E.				136.4	4.8	26.0

El sodio y el potasio del suero prácticamente no se modificaron ya que durante el periodo control y el de diuréticos fueron de 136 y 4.4; y 134 y 4.8 mEq/l respectivamente. El CO<sub>2</sub> se mantuvo en límites normales.

Resumiendo estos resultados se hace aparente el hecho de que la pirazinamina por sí sola aumenta la diuresis y la excreción de sodio en forma poco importante, pero al asociarla al ácido etacrínico se obtiene una elevación considerable tanto de la diuresis como de la natriuresis, pero con eliminación baja de potasio; en esta forma el índice de sodio-potasio que en el periodo control fue de 1:2 se volvió de 4:1. No se llegó a provocar hipopotasemia.

II. *Grupo de pacientes con dieta normal en sodio:* En la gráfica 2 y la tabla 3, observamos que el promedio de diuresis control fue de 483 ml. en 24

horas; con la pirazinamina aumentó a 705 ml. y al añadir el ácido etacrínico dio la cifra de 2,732 ml. en 24 horas. La eliminación urinaria de sodio en el período de control fue de 4.1 mEq en 24 horas, ascendió a 28.7 mEq con la pirazinamina y a 192.5 mEq al asociar el ácido etacrínico. El potasio urinario de control dio la cifra de 21.1 mEq en 24 horas, obteniéndose un ligero ascenso a 26.3 mEq con la pirazinamina y una cifra máxima de 55 mEq con el ácido etacrínico. El índice sodio-potasio que en el período control fue de 1:5 se volvió de 4:1. El sodio del suero no se modificó en ningún período conservando la cifra de 133 mEq/l. El potasio sérico se modificó en forma poco importante, de 4.4 en el período control a 4.7 en el de tratamiento. El CO<sub>2</sub> de la sangre varió de 25 a 27.3 mEq/l.

TABLA 3

## GRUPO DE PACIENTES CON DIETA NORMAL EN SODIO (3 CASOS)

	<i>Vol. orina</i> ml/24 hs.	<i>Na<sup>o</sup></i> mEq/24 hs.	<i>K<sup>o</sup></i> mEq/24 hs.	<i>NaS</i> mEq/L	<i>KS</i> mEq/l	<i>Co<sub>2</sub></i> mEq/l
Control	483.3	4.1	21.1	133	4.4	25
MK 870	705.3	28.7	26.3			
MK 870 + A.E.	2,732.0	192.5	55.0	133	4.7	27.3

Este grupo no recibió tratamiento estadístico por lo reducido del número de casos, pero puede tomarse como un informe preliminar de la actividad de estos diuréticos durante una dieta normal en sal. Al comparar ambos grupos se puede apreciar que dan resultados casi idénticos a pesar de la dieta normal en sodio.

Las cifras de glicemia y de ácido úrico del suero no sufrieron modificación alguna y siempre fueron normales.

El promedio de duración del tratamiento fue de dos semanas y no hubo síntomas de intolerancia a ninguna de las drogas empleadas.

## COMENTARIO

El cirrótico que desarrolla ascitis y edema, puede pasar por varias etapas durante su evolución; en una de ellas, las condiciones homeostáticas de su organismo lo hacen responder fácilmente a cualquiera de los diuréticos habituales, por lo que en esta etapa no representa un problema el tratamiento de la ascitis. Pero en un momento dado de su evolución pueden concurrir varios factores al mismo tiempo, tales como alteraciones hemodinámicas, mayor secreción de aldosterona, avidez del túbulo próximo del nefrón por la reabsorción del sodio y otras más, que dan como resultado estado refractario a la acción de los diuréticos, catalogándose en estas circunstancias como pacientes con ascitis "resistente". Esto ha traído como consecuencia el empleo de varias formas de tratamiento, desde la paracen-

tesis abdominal con el riesgo que acarrea consigo, hasta las derivaciones vasculares tipo portocaval con doble anastomosis, pero que al probar su ineficacia han caído en desuso. En el campo de la farmacología cada vez se descubre un producto con propiedades diuréticas mayores, pero que llevan consigo el inconveniente de las pérdidas excesivas de potasio por la orina. En la actualidad la droga más potente es sin duda el ácido etacrínico, pero también da lugar a kaliuresis de consideración. Ya con anterioridad habíamos hecho intentos por encontrar la combinación de diuréticos que fueran eficaces y que ofreciera menos riesgo al paciente. Así ensayamos asociaciones de ácido etacrínico con antagonistas de la aldosterona, como la espirolactona, o drogas con acción a nivel del túbulo distante del nefrón, que disminuían el transporte activo del sodio y su intercambio con el potasio, del tipo de las pteridinas.<sup>7</sup>

En general los resultados fueron satisfactorios pero no perfectos, por lo que continuamos la búsqueda de la combinación de diuréticos que se acercara a lo ideal.

Al analizar los resultados de los estudios metabólicos y clínicos llevados a cabo con la pirazinamina, nos queda la impresión de que este tratamiento es un paso más hacia la solución del problema. Hemos visto que esta substancia por sí sola no tiene grandes propiedades diuréticas, pero que cuando se combina con el ácido etacrínico, se alcanzan diuresis óptimas tanto de agua como de sodio, sin que la eliminación de potasio sea de consideración. De tal forma que potencia el efecto diurético del ácido etacrínico y disminuye el poder kaliurético del mismo.

Llegamos a la conclusión de que en el momento actual el ácido etacrínico y la pirazinamina son la mejor combinación de diuréticos para tratar la ascitis del cirrótico, aun cuando ésta haya sido refractaria a otros tratamientos. Es una asociación que no representa riesgo para el paciente al no dar lugar a efectos secundarios y al evitar la hipopotasemia. En este estudio se usó en forma efectiva en pacientes con dieta normal en sodio y los que no requirieron la administración de potasio en forma complementaria. Además, nos permitió acortar la estancia de este tipo de enfermos en los servicios de hospitalización, que con frecuencia llegaba a ser de varios meses, ya que con este tratamiento fue de dos semanas como promedio.

## REFERENCIAS

1. Información interna de experimentación de los Laboratorios Merck Sharp & Dohme, 1966.
2. Sperber, R. J. y Fisch, E.: *Studies with MK 870 a new non-steroid potassium sparing diuretic*. Clin. Res. 14: 262, 1966.
3. Gitelman, H. J., Graham, J. B. y L. W.: *A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia*. Clin. Res. 14: 108, 1966.
4. Baer, J. E., Mucha, C. M., Spitzer, S. A. y Yee, H. W.: *A K + - sparing natriuretic pyrazinamide derivate*. Fed. Proc. 25: 197, 1966.
5. Reynolds, T. B. y Fellet, H. C.: *Effects of a new diuretic amipramidine (MK 870) in patients with cirrhosis and ascites*. Clin. Res. 14: 184, 1966.
6. Mouknelbin, N. W. y Kirkendall, W. M.: *Effect of Amipramizide (MK 870) on electrolyte and water balance in patients with cirrhosis of the liver*. Clin Res. 13: 425, 1965.
7. Perches, A., Ramírez, C. y Gómez Mont, F.: *Efecto diurético de nuevas drogas en la cirrosis hepática con ascitis*. Rev. Gastroenterol. Mex. Por publicarse.

COMENTARIOS AL TRABAJO "EL TRATAMIENTO DE LA ASCITIS  
DEL CIRRÓTICO CON UN DERIVADO DE LA  
6-CLORO-PIRAZINAMINA"

DR. J. J. VILLALOBOS\*\*

**E**L HALLAZGO del diurético ideal, es decir, aquél que produce eliminación suficiente de agua y sodio, con mínima pérdida de potasio y sin repercusión en el equilibrio de los electrolitos plasmáticos ha sido uno de los objetivos fundamentales en la investigación y tratamiento de los enfermos con ascitis y edema. Rivera y col., al establecer 3 fases en el enfermo cirrótico: una primera de reabsorción proximal excesiva de sodio, con retención importante de este electrolito y de agua, de una tercera con eliminación regular de agua y de sodio, y de una segunda intermedia, han permitido por una parte, comprender algunos aspectos de la fisiopatología del enfermo cirrótico y por la otra valorar de una manera adecuada el efecto de los diuréticos.

En el trabajo de los Dres, Ramírez, Gómez Mont, Perches y Landa se establece por una parte que un derivado de la 6-cloropirazinamina tiene efecto diurético poco importante con relativamente poca eliminación de sodio pero que al asociarlo al ácido etacrínico produce elevación considerable tanto de la diuresis como de la eliminación de sodio, con baja eliminación de potasio y prácticamente sin desequilibrio electrolítico en el plasma.

Esta asociación, por otra parte, evita la elevación del potasio plasmático que los autores observaron con la administración aislada de la pirazinamina, elevación que puede ser de consecuencias graves.

Es necesario, por lo anterior enfatizar el peligro de utilizar la pirazinamina sola, por los riesgos de desencadenar cuadros de hiperpotasemia.

Es importante también el hecho observado por los autores de ausencia de efecto de la pirazinamina y de su mezcla con ácido etacrínico sobre el metabolismo de

\* Presentado en la sesión ordinaria del 6 de julio de 1966.

\*\* Académico numerario. Hospital de Enfermedades de la Nutrición.

carbohidratos y sobre el ácido úrico, ya que otros diuréticos del tipo de las tiazidas llegan a producir elevación tanto de la glucosa del plasma, como del ácido úrico.

La asociación de estos dos diuréticos tiene efecto muy superior desde el punto de vista terapéutico al observado con diuréticos del tipo de las tiazidas y de los antagonistas de la aldosterona, y su efecto también es superior sobre todo por lo que se refiere a la pérdida de potasio, a la asociación de 6-cloropirazinamina con espinolactona.

La determinación de la dosis útil del medicamento, el estudio comparativo llevado a cabo y su asociación óptima revelan la meticulosidad del método seguido por los autores. Por otra parte, la experimentación clínica, con un número suficiente de casos y la valoración del producto en cirróticos con dieta pobre en sodio y pobre en agua y en cirróticos con dieta normal en sodio, permiten sacar conclusiones de gran utilidad en relación con el producto estudiado.