

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

**VALORACION DE DIURETICOS FUROSEMIDA Y
AMILORIDA SOBRE LA EXCRECION URINARIA
DE Na, K, Cl' EN PACIENTES CON HIPERTEN-
SION ARTERIAL ESENCIAL SEVERA.**

TESIS PROFESIONAL

**Que Para Obtener el Título de
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P r e s e n t a**

JOSE ANTONIO CISNEROS TERREROS

México, D. F.

1978



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS 1978
CLAS _____
ADE U. 97 ~~98~~ 99
FECHA _____
DOC _____
• _____



PRESIDENTE

DEA CORONADO PERDOMO

VOCAL

ESTHER GUTIERREZ HIDALGO

SECRETARIO

GPE. LETICIA CARRASCO RIVERA

1er. SUPLENTE

MA. ELENA BUSTAMANTE CALVILLO

2do. SUPLENTE

ROSA BEATRIZ MARTINEZ GOMEZ

UNIDAD METABOLICA DEL HOSPITAL GENERAL

CENTRO MEDICO "LA RAZA"

JOSE ANTONIO CISNEROS TERREROS

DEA CORONADO PERDOMO

Deseo hacer patente mi agradecimiento a la Srita. Q.F.B.
DEA CORONADO PERDOMO. Por su valiosa ayuda y colaboración
en la elaboración de esta tesis.

Asimismo deseo agradecer todas las atenciones
y facilidades, proporcionadas por el director
de la Unidad Metabolica del Hospital General-
Centro Médico "LA RAZA"; Dr. JOSE MARIA CHA--
VEZ DE LOS RIOS. Para la elaboración de esta-
tesis.

Dedico el presente trabajo a mis padres:

ALBERTO CISNEROS R. y ROSA MARIA T. DE CISNEROS.
Por su ayuda moral y económica, para llegar a la
meta deseada.

A mis hermanos:

MARISELA Y GUSTAVO
Por estimularme y ayudarme para lle
gar a este momento.

Agradezco a mis amigos y compañeros la ayuda
prestada para la elaboración de este trabajo.

I N D I C E

| | PAGS. |
|-----------------------------|-------|
| INTRODUCCION..... | 1 |
| GENERALIDADES..... | 2 |
| MATERIAL Y METODOS..... | 15 |
| RESULTADOS..... | 35 |
| DISCUSION..... | 58 |
| RESUMEN Y CONCLUSIONES..... | 61 |
| BI B L I O G R A F I A..... | 63 |

I N T R O D U C C I O N

Los diuréticos en su mayoría producen la pérdida urinaria de potasio (1, 2, 3) este efecto secundario es indeseable ya que puede conducir a hikalemia y consecuentemente a una serie de alteraciones metabólicas tales como baja de las presiones arteriales, cardíacas que pueden ser de distinta magnitud (4) pérdida de conocimiento, etc. Sin embargo existen algunos diuréticos inhibidores de la kaliuresis pertenecientes al grupo de las pteridinas como son la amilorida y triamterena, eficaces para controlarla -- (5 - 18).

El propósito del presente estudio es observar el efecto diurético de la furosemida administrada sola y asociada con la amilorida, a pacientes hipertensos de ambos sexos; con el objeto de poder comprobar el control de la kaliuresis ejercida por medio de la asociación de los fármacos administrados.

La hipótesis del presente trabajo se basa en esperar un beneficio para los pacientes cuando se les administra la asociación mencionada debido a los efectos de control sobre la kaliuresis que ejerce la amilorida.

La finalidad es proporcionar una ayuda a la terapéutica con la recomendación de aquellos fármacos que por medio de análisis de laboratorio clínico se demuestre que produzcan menores efectos secundarios.

GENERALIDADES

La hipertensión arterial, se ha considerado como la elevación persistente de la presión sanguínea diastólica por encima de 90 mm. de Hg., tal concepto aunque es bastante elástico, resulta útil para clasificar al enfermo e iniciar su estudio. No obstante, deben recordarse las excepciones, en especial referidas a los pacientes mayores de 50 años, en los cuales se ha considerado probablemente presiones diastólicas normales -- hasta de 95 o incluso 100 mm. de Hg., mientras que en todos -- los jóvenes y sobre todo en los menores de 30 años, tal cifra es francamente elevada.

La hipertensión depende de diversos procesos o coincide con ellos, entre los más importantes pueden citarse los siguientes:

1.- Enfermedades renales: Glomérulonefritis crónica y aguda, riñones poliquísticos, pielonefritis crónica, tumores renales, periarteritis nudosa, anomalías de los vasos renales y oclusiones de los mismos, nefrosis tóxicas.

2.- Enfermedades endocrinas: Síndrome de Cushing; feocromocitoma.

3.- Enfermedad vascular: Coartación de la aorta, porfiria aguda.

4.- Lesiones cerebrales: Tumor cerebral poliometitis-bulbar.

La hipertensión que acompaña a estas enfermedades se denomina frecuentemente hipertensión secundaria; cuando no es posible descubrir ninguna causa subyacente, se habla de hipertensión esencial (19).

HIPERTENSION ESENCIAL O MALIGNA.

Una de las teorías importantes con respecto a la etiología de la hipertensión es la de la interrelación renina-angiotensina-aldosterona. En la mayoría de los casos la hipertensión esencial o maligna se debería al exceso de angiotensina II y a un hiperaldosteronismo secundario.

Cabe distinguir entre hiperaldosteronismo primario y secundario. El primero tiene origen en una disfunción de la corteza suprarrenal causada por tumor o hiperplasia. El segundo se debe a un trastorno originado en otra parte del organismo, que estimula a la corteza suprarrenal en forma secundaria. La cirrosis hepática, insuficiencia cardíaca, nefrosis, hipertensión vascular renal e hipertensión esencial son ejemplos de hiperaldosteronismo secundario.

La hipertensión esencial o maligna y la que deriva de la estenosis de la arteria renal producen un aumento de aldosterona en plasma y orina. La hipovolemia, un nivel bajo de sodio-

y alto de potasio en el suero, la ACTH, renina y angiotensina - II son estímulos para la secreción del aldosterona. Se ha demostrado que el exceso de secreción de aldosterona en la hipertensión es el resultado de mecanismo humorales más bien que reflejos. El factor principal en esa respuesta humoral es la renina, enzima producida por la células yuxtglomerulares, que se hallan alrededor de la arteriola aferente de los glomérulos. Las células de la médula densa, situadas en la zona entre las arteriolas glomerulares aferentes también producen renina. Así, después de muchos años de investigación, los "equivos" receptores de volumen tal vez se hayan descubierto en las células yuxtglomerulares. La reducción de la perfusión o la disminución de la irrigación sanguínea a través de las arteriolas aferentes, así como el aumento de la resistencia periférica a la irrigación renal por arteriolitis o placas arterioscleróticas son factores que estimulan la secreción de la renina. Sea que haya una disminución mecánica en la irrigación arteriolar aferente por hipertrofia o enfermedad, o bien una reducción real en la irrigación renal proximal como consecuencia de hemorragia, shock o vasoconstricción de la carótida, las células yuxtglomerulares liberarán renina. Cuando ésta entra en la circulación general, reacciona con un activador de renina del hígado, el hipertensogeno (alfa-2-globulina), constituyéndose angiotensina I (hipertensina I). En el plasma la angiotensina I se convierte en angio--

tensina II (hipertensina II) por medio de una enzima de conversión. La angiotensina II, y no la angiotensina I, es en realidad el potente vasopresor en el organismo. La angiotensina II ejerce dos acciones principales: vasoconstricción de las arteriolas, por un lado, y estimulación de las cortezas suprarrenales para liberar aldosterona, por otro. La aldosterona produce hipertensión debido al aumento del contenido de sodio y de agua en las células de la musculatura lisa de las arteriolas, que ven reducida su luz.

Además, aumenta la sensibilidad de dichas células a la l-noradrenalina y por ende intensifica la acción vasopresora de esta última. De modo, pues, que la aldosterona y la angiotensina II producen vasoconstricción arteriolar intensa y prolongada, o sea, hipertensión. La hipertensión sería, entonces, el resultado de la interacción de tres potentes vasopresores: l-noradrenalina, angiotensina II y aldosterona. En muchos enfermos que sufren de hipertensión esencial y renovascular las concentraciones de renina y aldosterona en la sangre están elevadas. Algunos pacientes hipertensos presentan un nivel sanguíneo alto de angiotensina II, circunstancia que no ocurre en todos los casos, lo que podría explicarse por la presencia de muchas angiotensinasas (hipertensinasas) en la sangre y los tejidos.

La angiotensina II, además de su efecto vasopresor sobre las arteriolas periféricas y de estimular la secreción de aldosterona

terona, provoca una respuesta más intensa del sistema nervioso simpático a los estímulos de ira y temor. La angiotensina II -- aumenta la acción de la 1-noradrenalina liberada por las terminaciones nerviosas simpáticas.

La adrenalina y algo de la 1-noradrenalina son secretadas por las médulas suprarrenales, mientras que sólo la 1-noradrenalina es elaborada por el tejido cromafín. Cada glándula suprarrenal contiene de 2 a 4 mg. de adrenalina y 1-noradrenalina por gramo de tejido adrenal; de esta cantidad el 20 al 30 % es de 1-noradrenalina y el 70 al 80% corresponde a la adrenalina. La médula suprarrenal contiene adrenalina en mayor cantidad, en tanto que los nervios simpáticos y los cuerpos extremerulares cromafines poseen únicamente 1-noradrenalina. Las principales acciones de la adrenalina consisten en: el aumento del rendimiento cardíaco, broncodilatación, inhibición de la motilidad gastrointestinal, hiperglucemia, excitación del sistema nervioso central, lipólisis, neutropenia, eosinopenia y elevación del metabolismo basal. La 1-noradrenalina por su parte produce: vasoconstricción arteriolar, lipólisis, broncodilatación, glucólisis, y elevación del metabolismo basal, pero influye muy poco en el rendimiento cardíaco. La adrenalina actúa principalmente sobre el corazón, los pulmones y el tracto gastrointestinal, ejerciendo un efecto vasopresor insignificante en comparación con el de la 1-noradrenalina, que obra casi exclusivamente sobre --

las arteriolas periféricas.

ELECTROLITOS ARTERIOLARES

La l-noradrenalina, angiotensina II, aldosterona y DOCA inducen a las células musculares lisas de las arteriolas a absorber iones de sodio y liberar los de potasio, efecto similar al causado por la acidosis. Cualquier aumento del volumen de agua extracelular en las arteriolas provoca estrechamiento de su luz y aumenta su resistencia a la corriente sanguínea. La sola elevación del contenido de sodio en las células musculares lisas de las arteriolas puede precipitar la contracción de aquellas y producir resistencia a la irrigación periférica. Por otra parte, la disminución de la concentración sérica de calcio o el aumento de la concentración de iones de magnesio o de citrato en el suero es susceptible de reducir la contractilidad de las arteriolas y ocasionar una parálisis flácida. Los corticoides suprarrenales, como la aldosterona, DOCA, y cortisona aumentan la acción de la l-noradrenalina sobre las paredes de las arteriolas y su efecto vasopresor. Se ha demostrado experimentalmente, que grandes dosis de angiotensina II, DOCA y aldosterona producen hipertensión arterial tanto en animales como en el hombre. Cuando la irrigación renal aumenta o vuelve a sus niveles normales, la secreción de aldosterona disminuye. Este efecto de la aldosterona sobre las arteriolas es similar al de la digital sobre un corazón desfalleciente: eleva el rendimien-

to cardíaco, acrecienta la irrigación renal, produce diuresis-- e inhibe la elaboración de aldosterona.

El "stress" estimula la secreción de ACTH por el lóbulo anterior de la hipófisis y aquella a su vez, activa la liberación de aldosterona, sea en forma directa por las cortezas suprarrenales o indirecta a través de la vía vascular renal por medio de la angiotensina II. La ACTH promueve indirectamente - la liberación de renina y angiotensina II y determina que estas sustancias produzcan más aldosterona. Dicho mecanismo explica la causa por la cual en los hipertensos se evidencia una mayor producción de ACTH y aldosterona.

Sorprende que algunos enfermos con una cantidad excesiva de aldosterona no sufran de hipertensión. Ese estado de hiperaldosteronismo sin hipertensión se observa en casos de cirrosis, insuficiencia cardíaca congestiva y embarazo, pacientes que exhiben una respuesta reducida de los vasopresores a - la angiotensina II. En realidad, es un estado de falta de respuesta a la angiotensina II, se caracteriza por altos niveles de angiotensina II circulante sin hipertensión.

En resumen, la constricción de la arteria renal, mediante un pinzamiento o como consecuencia de una placa arteriosclerótica, produce la elevación de la presión sanguínea a niveles de hipertensión. En tales circunstancias, hay una disminución de la irrigación sanguínea renal que induce a las células yux-

taglomerulares a liberar renina. Esta entra en la corriente -- sanguínea y reacciona con la alfa-2-globulina producida por el hígado para formar angiotensina II. Una enzima de conversión - (liasa) transforma a ésta en angiotensina II en la sangre. La - angiotensina II estimula a las cortezas suprarrenales a libe-- rar aldosterona y causa también vasoconstricción. La disminu-- ción de la luz arteriolar por el edema o la contracción de las células musculares, disminuye el flujo sanguíneo periférico, - aumenta la resistencia periférica y conduce a la hipertensión- (20).

Los diuréticos se utilizan en la hipertensión arterial- con dos fines:

- 1.- Disminuir el espacio extracelular (agua y sodio).
- 2.- Por su efecto vasodilatador.

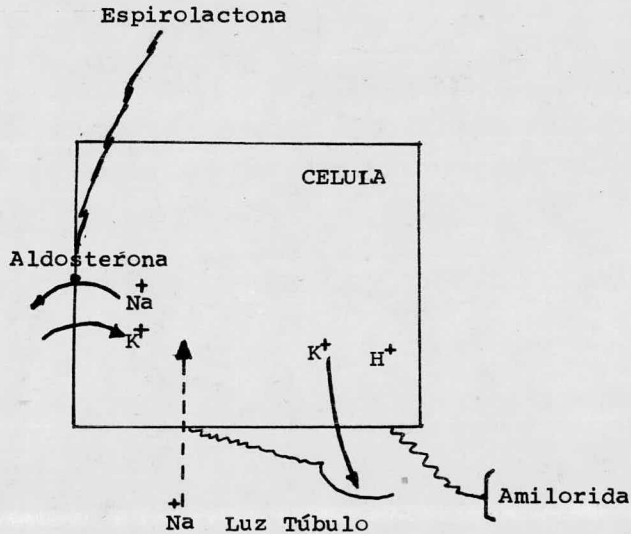
Produce una saluresis disociada, eliminación de agua, - sales y cloro; relativamente poca eliminación de potasio.

La furosemida tiene la primera acción, aunque estudios- recientes demuestran que puede tener un efecto directo sobre - los vasos; en cambio en el grupo de las tiazidas se tiene bien demostrado su efecto vasodilatador.

La amilorida se usa sola y/o en combinación con la furo- semida, para retener potasio.

La amilorida, tiene características de un inhibidor no-

competitivo de la aldosterona y el transporte inmediato de sodio y potasio (5).



EFFECTOS DE DIURETICOS SOBRE LA FUNCION DEL TUBULO RENAL.

Cada uno de los agentes diuréticos clínicos incrementan la excreción de sodio por disminución de reabsorción de este ión en el túbulo renal. La retención de agua provoca el aumento del volumen del espacio extracelular y produce el edema, cuando existe la retención de sodio, se experimenta y ocurre libera---

ción de la hormona antidiurética (ADH) para llevar a cabo la osmoregulación. La inadecuada reabsorción tubular de sodio, da -- por resultado pérdidas isotónicas de sodio y agua, perdiéndose así el sodio. Existen excepciones en este comportamiento en cuanto al equilibrio hídrico en estados edematosos que se contemplan más adelante.

La reabsorción de sodio puede ser dividida para su estudio en tres áreas anatómicas funcionales de la nefrona: al túbulo proximal, el asa de Henle y el túbulo distal.

De acuerdo con los estudios recientes de micropuntura lo que también ha permitido nefronas individuales, tiene muy aumentado el mejor entendimiento de las funciones normales de distintas áreas de la nefrona y así como de los sitios efectivos sobre los cuales actúan los agentes diuréticos.

Normalmente el túbulo proximal reabsorbe cerca del 70% de agua y sodio del filtrado glomerular, el restante 30% es liberado como fluido isotónico en el circuito de Henle, en donde más de las tres cuartas partes del cloro y el sodio restantes pueden ser absorbidos, con sus correspondientes moléculas de -- agua. El líquido restante pasa hacia el túbulo distal. En donde el agua puede o no ser reabsorbida por el túbulo, de acuerdo con la acción de la hormona antidiurética y las necesidades de retener o excretar agua. Además en segmentos del túbulo distal se lleva a cabo un intercambio iónico que permita la salida de H^+

y K^+ . Estas características del mecanismo de intercambio de sodio potasio son importantes para un entendimiento razonable de ciertas combinaciones que se llevan a cabo con agentes diuréticos, que varían la intensidad de reabsorción de sodio a través del túbulo proximal como respuesta a necesidades fisiológicas o a un estímulo patológico.

Bajo circunstancias normales, la ingestión de sal puede abatir la reabsorción del túbulo proximal para permitir la excreción del exceso de agua y sal, y mantener el equilibrio electrolítico (1).

Los natriuréticos y agentes diuréticos son ahora numerosos. Excluyendo los diuréticos osmóticos ellos están clasificados dentro de seis grandes grupos:

- 1.- Organomercuriales.
- 2.- Inhibidores del anhídrido carbónico.
- 3.- Tiacidas.
- 4.- Furosemida.
- 5.- Antagonista de la aldosterona.
- 6.- Derivados de pteridinas, tales como la triamterena.

Estos compuestos aparecen para trabajar a diferentes niveles de la nefrona por interferencia con diferentes mecanismos transportadores. Los dos últimos grupos tienen en común una capacidad para causar excesiva pérdida de potasio (5).

FUROSEMIDA

Este nuevo diurético oralmente efectivo con una estructura química relativamente simple, también parece ejercer un mayor efecto sobre la reabsorción de sodio más allá del túbulo proximal en el asa de Henle (21). Como las tiacidas, la furose mida limita (pero no anula) la habilidad para excretar orina.

La furose mida dentro de las dosis máximas efectivas que son probablemente 8 o 10 veces más que la dosis mínima, actúa como poderoso agente de la acción de incrementar la excreción de sodio. La potencia de este agente diurético no inaltera el equilibrio ácido-base, porque produce una saluresis disociada, eliminación de agua, sodio y cloro; relativamente poca eliminación de potasio.

AMILORIDA

Es un nuevo natriurético oral, bien tolerado y un suave agente diurético, esta siendo evaluado solo y/o en combinación con otros diuréticos. Esta noble capacidad para promover un poco la retención o pérdida de potasio, esto lo hace una asociación útil en el manejo de los estados edematosos más severos, también retarda la alcalosis producida por los diuréticos fuertes, bloqueando la secreción de hidrógeno y promoviendo la pérdida de bicarbonato. En suma esta siendo un valioso agente asociado, el compuesto es útil por las ventajas que tiene: la te-

rapia natriurética sostenida por una diuresis suave, como, oponiéndose para estar incurriendo en precipitadas alteraciones dentro del fluido y balance electrolítico con el uso constante de agentes más potentes.

La amilorida produce marcado aumento en la secreción de aldosterona con menores ascensos en la renina plasmática. La estimulación por consiguiente aparece como resultado de ambos, la retención de potasio y la actividad de la renina como consecuencia de la natriuresis. Este compuesto actúa principalmente dentro de la nefrona distal, bloqueando sodio-hidrógeno y cambiando sodio-potasio.

La amilorida tiene características de un inhibidor no competitivo de la aldosterona y el transporte inmediato de sodio y potasio. Porque esto, puede ser esperado para predecir más efectos de la espirolactona y el mínimo dentro de ciertos casos para ser más poderoso. Esto además es preferible para la espirolactona, para el cuidadoso manejo de trastornos dentro del balance de potasio, por el ataque más rápido y desaparición de la acción (5).

M A T E R I A L Y M E T O D O S

Se estudiaron 20 pacientes con hipertensión arterial --- esencial severa, 10 mujeres y 10 hombres, en los cuales se descartó cualquier etiología que produjera la hipertensión arterial, mediante estudios de laboratorio y gabinete tales como: - química sanguínea, citología hemática, electrólitos, catecolaminas, ácido vanilil mandélico, control del volumen urinario (V - ml/min), depuración de creatinina (Dcr), excreción urinaria de sodio (UNaV), potasio (UKV), y cloro (UCIV), urografía excretora y en algunos casos arteriografía renal selectiva y/o biopsia renal.

Todos los pacientes se internaron en la Unidad Metabólica del Hospital General Centro Médico "La Raza".

Se llevaron a cabo control del volumen urinario, depuración de creatinina, excreción urinaria de sodio, potasio y cloro. En sangre se determinaron sodio, potasio y CO_2 séricos expresado en meq/l. Asimismo se llevó el registro de tensión arterial media en posición supina y ortostática y de la frecuencia cardíaca en ambas posiciones.

Se formaron con los pacientes 2 grupos de 10 mujeres y 10 hombres cada uno; el 1er grupo se utilizó como control y el 2° grupo como problema al que se le administró furosemida sólo.

Debido a que el número de pacientes que asisten a esta -

Unidad es limitado, en una segunda fase del estudio se utilizó el grupo control para administrarle la furosemida - amilorida.

Al grupo control se le administró únicamente placebo durante 6 - 10 días, con un promedio de 8 pacientes.

Al 2° grupo se les sometió a la acción de la furosemida sola 40 mg. cada 8 horas.

Al terminar este período en una segunda parte del estudio, se utilizó el 1er grupo para administrarle la asociación de furosemida - amilorida y placebo al 2° grupo durante 6 - 12 días, con un promedio de 9 pacientes.

Durante todo el tiempo los pacientes recibieron una dieta de 109 meq de sodio y 70 meq de potasio con ingesta de agua y calorías de acuerdo al peso y hábitos del sujeto.

TECNICAS EMPLEADAS EN LA CUANTIFICACION

CUANTIFICACION DE SODIO Y POTASIO FLAMOMETRIA

FUNDAMENTO:

El suero diluido y la orina diluida son atomizados en -- una llama cuya intensidad y temperatura es suficiente para excitar los electrones de algunos elementos, sodio y potasio en este caso, a un nivel de energía superior, y al regresar a su estado original emiten radiación de longitud de onda característica para cada elemento, la intensidad de esta radiación es proporcional a la concentración del elemento presente en la muestra.

MATERIAL:

El aparato que se usó fué el fotómetro de flama F L M-2- (Radiometer).

- a).- Dilutor automático.
- b).- Vasos de precipitados de 10 ml.
- c).- Pipetas de 10 ml.
- d).- Matraz aforado de 1 litro.

SOLUCIONES EMPLEADAS:

- 1.- Litio 1500 meq.
- 2.- En orina: Solución patrón de sodio de 100 meq/l.

Solución patrón de potasio de 100 meq/l.

3.- En sangre: Solución patrón de sodio de 140 meq/l.

Solución patrón de potasio de 5 meq/l.

4.- La solución de litio:

Se prepara midiendo 10 ml de litio (1500 meq), se colocan en un matraz aforado de un litro y se afora al límite con agua destilada.

Esta solución es para el dilutor automático, que se utiliza para la determinación de sodio y potasio.

La dilución que se hace en el dilutor es de 1 - 100 tanto en orina como en sangre.

METODO:

I.- En orina:

a).- Se marcan las muestras.

b).- Se marcan los vasos de precipitados de 10 ml.

c).- Se hace un blanco de agua.

Se prepara con agua destilada, se pone en el dilutor automático que tiene la solución (4).

d).- También se hace un blanco de orina.

Se prepara utilizando la solución (2), se pone en el dilutor automático que contiene la solución (4).

e).- Se comienza a poner en el dilutor automático, cada muestra de orina y se recoge en el vaso de precipitado de 10 ml.

correspondiente.

f).- Una vez preparados todos los problemas.

g).- Se enciende el fotómetro de flama.

h).- Con el blanco de agua se calibra el aparato a que marque cero tanto para el Na como para el K.

i).- Con el blanco de orina se lleva el aparato a que marque cien tanto para el Na como para el K.

j).- Se procede a leer los problemas.

II.- En sangre:

Se repite lo anterior, excepto en los pasos siguientes:

d).- El blanco de sangre.

Se prepara con la solución (3) y se pone en el dilutor automático que tiene la solución (4).

i).- Con el blanco de sangre se calibra el aparato, -- que marque 140 y 5 para el Na y K respectivamente.

Cálculos:

En sangre: meq/l.

En orina: meq/min.

Valores de referencia de sodio (22).

En sangre: 135 - 155 meq/l.

En orina: 27 - 287 meq/24 h.

Valores de referencia de potasio (22).

En sangre: 3.6 - 5.5 meq/l.

En orina: 26 - 123 meq/24 h.

CUANTIFICACION DE CLORO. SCHALES SCHALES

FUNDAMENTO:

El cloro se midió en la orina diluida y un filtrado de la muestra de sangre exento de proteínas, tal como el de Folin-Wu.- Se titula con una solución de nitrato mercúrico en presencia de difenil carbazona como indicador. Los iones mercúricos se combinan con los iones cloruro para formar cloruro mercúrico soluble, prácticamente no ionizado.

Una vez que todos los iones cloruro han reaccionado con los iones mercúricos, todo exceso de Hg^{++} se combinan con el indicador difenil carbazona para formar un complejo de color azul-violaceo, el cual se considera como punto final de la reacción.

MATERIAL:

- a).- Pipetas graduadas de 1 ml.
- b).- Pipetas serológicas de 0.2 ml.
- c).- Tubos de ensayo de 16 x 150 mm.
- d).- Gradilla.

SUSTANCIAS:

- a).- 5-difenil carbazona q.p.
- b).- Alcohol etílico al 99.5 %.
- c).- Cloruro de sodio q.p.
- d).- Nitrato mercúrico q.p.

- e).- Ac. nítrico q.p.
- f).- Sol. de cloruro de sodio 10 meq/l.

PREPARACION DE REACTIVOS:

- a).- Difenil carbazona indicador.
- b).- 5 difenil carbazona 1 g.
- c).- Alcohol etílico c.b.p. 1000 ml.
- d).- Disolver y aforar, conservar en frasco ámbar y en refrigeración.
- e).- Nitrato mercúrico 1.5 g.
- f).- Ac. nítrico 2 N. 20 ml.
- g).- Agua destilada 1000 ml.
- h).- Disolver el nitrato mercúrico, agregar el ác. nítrico aforar y ajustar la solución.
- i).- Solución de cloruro de sodio 10 meq/l.
- j).- Cloruro de sodio anhidro 584.5 mg.
- k).- Agua destilada c.b.p. 1000 ml.
- l).- Disolver y aforar.

METODO:

I.- En sangre:

- a).- Poner en cada tubo 1.8 ml de agua destilada.
- b).- Agregar 0.2 ml de suero y 2 gotas de indicador (difenil - carbazona).

- c).- Titular con el nitrato mercúrico hasta que aparezca una coloración violeta pálido permanente.

CALCULOS.

ml de reactivo de nitrato mercúrico usados por factor a-meq de cloro por litro.

TITULACION:

De la solución de nitrato mercúrico.

- a).- Poner 2 ml de la solución de cloruro de sodio que contiene 10 meq/l, en un matraz erlenmeyer de 25 - ml.
- b).- Añadir 2 gotas de solución de indicador.
- c).- Titular con la solución de nitrato mercúrico hasta una coloración violeta pálido permanente.
- d).- Dividir 100 entre el número de ml de la solución - de nitrato mercúrico que se gastaron en la titulación y se obtendrá el factor.

II.- En orina:

Se procesa igual que la sangre, además se hace una dilución de la orina 1 - 10.

Valores de referencia de cloro (22).

En sangre: 98 - 109 meq/l.

En orina: 110 - 115 meq/24 h.

CUANTIFICACION DE CO₂. MICROGASOMETRO DE NATELSON

FUNDAMENTO:

La muestra se coloca en un recipiente cerrado, se añade un ácido que libere el CO₂ de la muestra, se mide la presión, - después se añade hidróxido de sodio que absorbe el CO₂ y se mide nuevamente la presión; la diferencia de presiones es directa mente proporcional a la concentración de CO₂ de la muestra.

MATERIAL:

El aparato que se usó fué el Microgasometro de Natelson.

A.- SUSTANCIAS:

- a).- Carbonato de sodio anhidro q.p.
- b).- Acido láctico q.p.
- c).- Hidróxido de sodio q.p.

B.- REACTIVOS:

- a).- Solución patrón de CO₂ (50 volúmenes en 100 ml).
- b).- 1.191 g. de Na₂CO₃ anhidro, secado a 100 °C.
- c).- Disolverlos en 500 ml., guardarlos bajo aceite mineral.
- d).- Solución de ácido láctico al 9%.
- e).- Hidróxido de sodio 3 N.

METODO:

Material biológico.

Tomar 3 ml de sangre en un tubo de 13 x 100 mm., que con
tenga 1 ml de aceite mineral.

TECNICA:

- a).- Lavar el aparato con ácido láctico 1 N.
- b).- Enjuagar con agua destilada.
- c).- Secar con aire y bajar el mercurio hasta que quede una gota en la punta de la pipeta.
- d).- Aspirar 0.03 ml de suero.
- e).- Introducir la punta de la pipeta en el mercurio, - aforar a 0.03 ml al girar la rueda del pistón.
- f).- Regresar el pistón para sellar con 0.01 ml de mercurio.
- g).- Aspirar 0.03 ml de ácido láctico y sellar con 0.01 ml de mercurio.
- h).- Aspirar 0.01 ml de "antifoam" (antiespumante) previamente agitado y 0.01 ml de mercurio.
- i).- Aspirar 0.1 ml de agua destilada, sellar con mercurio hasta la marca 0.12 ml.
- j).- Cerrar la llave de la cámara de reacción, bajar el mercurio hasta la marca 3 ml., aflojar la perilla- que sujeta el aparato y agitar durante un minuto.

- k).- Girar la rueda del pistón, hasta que el mecanismo acuoso suba a la marca de 0.12 ml.
- l).- Leer el manómetro y anotar la presión número uno, la temperatura ambiente corregirla con el factor de la tabla correspondiente.
- m).- Girar la rueda del pistón hasta que el mercurio -- llegue a la parte superior del manómetro.
- n).- Introducir la punta de la pipeta dentro del frasco con hidróxido de sodio 3 N., y abrir la cámara de reacción, si es necesario ajustar el mercurio hasta que aparezca una gota en la punta de la pipeta y aspirar 0.03 ml de hidróxido de sodio 3 N., y -- mercurio hasta la marca de 0.12 ml.
- ñ).- Cerrar la llave y girar la rueda del pistón hasta bajar el menisco de mercurio a la marca 3 ml agitar un minuto.
- o).- Girar la rueda del pistón hasta que el menisco llegue a la marca de 0.12 ml.
- p).- Leer nuevamente el manómetro y anotar la presión -- número dos.

CALCULOS.

La presión número uno menos la presión número dos y el resultado de esta diferencia se multiplica -- por el factor de corrección para la temperatura y-

se obtienen meq/l de suero problema.

Valores de referencia de CO_2 (22).

24 - 29 meq/l.

CUANTIFICACION DE CREATININA. FOLIN-WU

FUNDAMENTO:

La creatinina se determina en orina filtrada y diluida o en un filtrado de plasma o suero exento de proteínas, por medio de la reacción de Jaffé. Con la que resulta la producción de una sustancia de color rojiza anaranjada cuya composición no está bien establecida; la intensidad del color es proporcional a la concentración de la creatinina de la muestra.

MATERIAL:

- a).- Tubos de ensaye de 13 x 100 mm.
- b).- Tubos de ensaye de 16 x 150 mm.
- c).- Pipetas graduadas de 1, 5 y 10 ml.
- d).- Matraces erlenmeyer de 250 ml.
- e).- Embudo de cola corta.
- f).- Gradilla.
- g).- Centrífuga.
- h).- Fotocolorímetro.

REACTIVOS:

- a).- Acido sulfúrico 2/3 N.
- b).- Tungstato de sodio 10 %.
- c).- Acido pícrico 0.04 M.
- d).- Hidróxido de sodio 10 %.

- e).- Reactivo de picrato alcalino (debe prepararse en el momento de usarlo). A 5 ml de solución saturada de ácido pícrico agregar 1 ml de NaOH al 10 % y se mezcla.
- f).- Acido clorhídrico 0.1 N.
- g).- Creatinina q.p.

CALIBRACION:

- A).- Solución estándar de creatinina. Pesar con toda exactitud 1000 mg. de creatinina y pasarlos a un matraz aforado de 1000 ml, disolverlos y llevar a la marca con HCl 0.1 N. Esta solución contiene un mg. de creatinina por mililitro.
- B).- De la solución anterior tomar 10 ml y pasarlos a un matraz aforado de 100 ml, completar a la marca con agua destilada. Esta solución contiene 0.1 mg. de creatinina por mililitro.
- C).- De la solución anterior que contiene 0.1 mg. de creatinina por mililitro preparar los siguientes tipos en matraces aforados de 100 ml, completando el aforo con agua destilada.

| Solución Patrón | ml. de solución tipo 0.1 mg/ml | Concentración de creatinina mg/ml |
|--------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| A | 1.0 0.1 - 99 | 0.01 |
| B | 2.0 0.2 - 98 | 0.02 |
| C | 4.0 0.4 - 96 | 0.04 |
| D | 6.0 0.6 - 94 | 0.06 |
| E | 10.0 1.0 - 90 | 0.1 |

Procedimiento de calibración en tubos de 13 x 100 debida-
mente marcados.

| Tubo No. | Añadir 2 ml. de solución tipo | mg/dl |
|----------|-------------------------------|-------|
| 1 | BIANCO | 0 |
| 2 | A | 1 |
| 3 | B | 2 |
| 4 | C | 4 |
| 5 | D | 6 |
| 6 | E | 10 |

CURVA DE CALIBRACION DE CREATININA

| % T | CONC. mg/dl |
|-----|-------------|
| 88 | 1.0 |
| 79 | 2.0 |
| 64 | 4.0 |
| 52 | 6.0 |
| 34 | 10.0 |

METODO:

I.- En sangre:

- a).- Se desproteíniza la muestra de suero, con ácido sulfúrico 2/3 N.
- b).- Se colocan los tubos de 13 x 100 en la gradilla, marcándolos, se agrega a cada tubo 3.5 ml de agua destilada, más 0.5 ml de suero, más 0.5 ml de ácido sulfúrico 2/3 N., más 0.5 ml de tungstato de sodio, agitarlos y contrifugarlos de 3 - 5 min., a 2500 rpm.

II.- En orina:

- a).- Se hace lo mismo excepto la desproteínización.

b).- Se diluye la orina 1 : 10.

CALCULOS:

mg/dl x la dilución = mg/dl

La depuración de la creatinina se hace de la siguiente -
manera: mg % de creatinina en orina x vol/min entre mg %
de creatinina sérica.

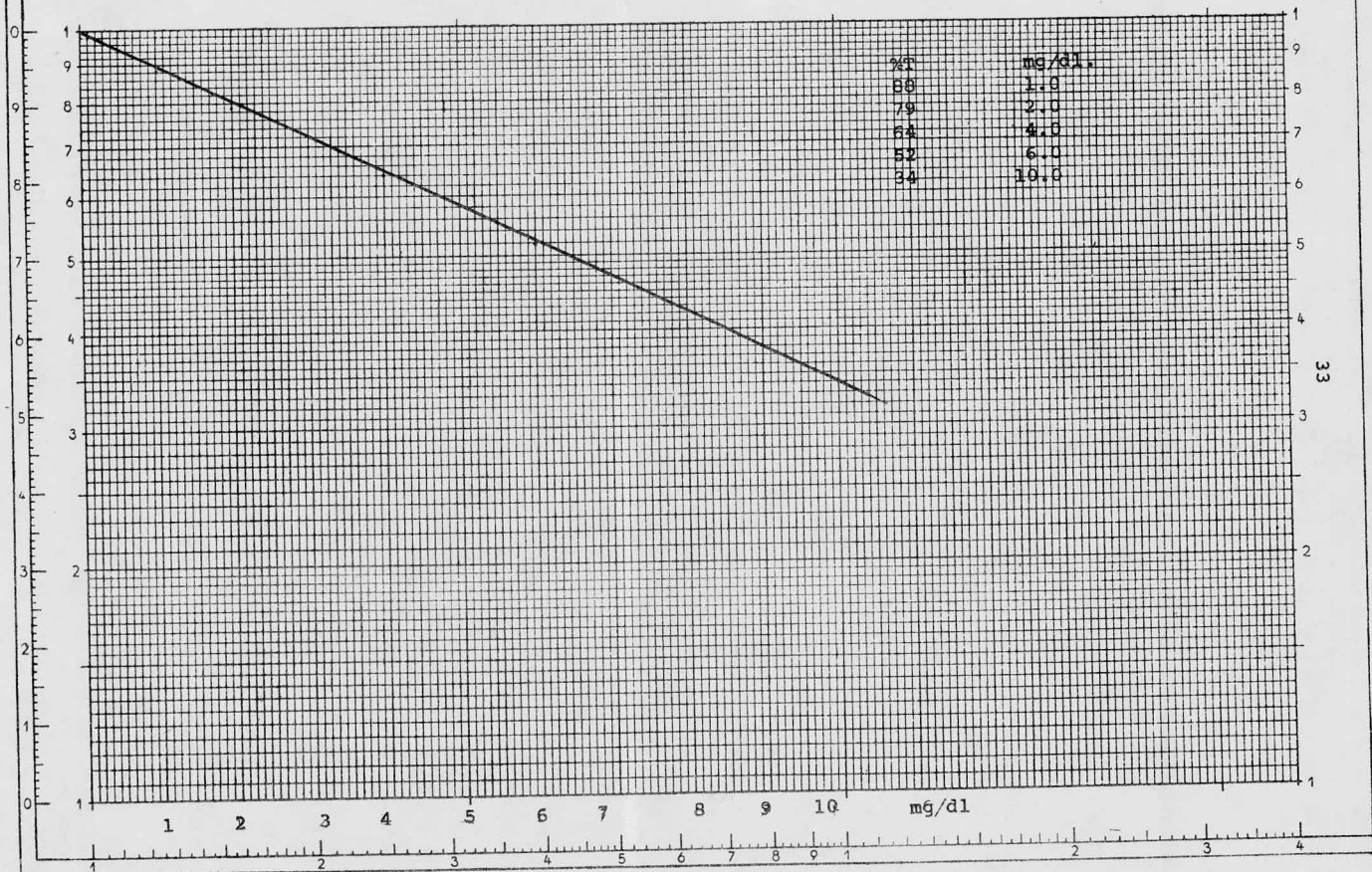
Valores de referencia de creatinina (22).

En sangre: 0.5 - 1.5 mg %.

En orina: 1.0 - 2.0 g/24 h.

Og. 10/10/04
fol. x 10/1

CURVA DE CALIBRACION DE CREATININA



CALCULOS ESTADISTICOS

Para efectuar los cálculos estadísticos en el presente-trabajo se utilizó: desviación estandar, t de student y la p-probabilidad.

Utilizamos estas fórmulas estadísticas porque trabajamos con muestras pequeñas.

La probabilidad nos indica la veracidad de los valores-obtenidos en los dos grupos estudiados, si son significativos-o no significativos.

Y comprobamos que nuestro método estadístico empleado - en los dos grupos de pacientes es el indicado (23).

R E S U L T A D O S

TABLA NO. 1

PROMEDIO DE LOS RESULTADOS EN ORINA

| PERIODO | VOL. URINARIO ml/min | DEPURACION DE CREATININA ml/min | EXCRECION URINARIA DE SODIO meq/min | EXCRECION URINARIA DE POTASIO meq/min | EXCRECION URINARIA DE CLORO meq/min |
|--|-------------------------|---------------------------------------|---|---|---|
| CONTROL | 0.691 ± 0.130 | 91.59 ± 6.55 | 0.061 ± 0.014 | 0.041 ± 0.006 | 0.058 ± 0.011 |
| FUROSEMIDA | 0.947 ± 0.160 | 79.5 ± 9.01 | 0.076 ± 0.016 | 0.046 ± 0.007 | 0.072 ± 0.012 |
| DIFERENCIA | P < 0.001 | P < 0.001 | P < 0.001 | P < 0.001 | P < 0.001 |
| CONTROL | 0.781 ± 0.127 | 92.28 ± 7.88 | 0.061 ± 0.012 | 0.039 ± 0.006 | 0.062 ± 0.012 |
| ASOCIACION | 1.06 ± 0.239 | 88.95 ± 9.13 | 0.083 ± 0.015 | 0.031 ± 0.005 | 0.074 ± 0.015 |
| DIFERENCIA | P < 0.001 | P < NS | P < 0.001 | P < 0.001 | P < 0.001 |
| FUROSEMIDA V ₈ BIDIUREN | P < 0.001 | P < 0.001 | P < 0.001 | P < 0.001 | P < NS |

Los resultados obtenidos en el primer período de las variables registradas en la orina se muestran en la tabla No. 1. Puede observarse que el volumen urinario aumentó durante la administración de furosemida de 0.691 ± 0.130 ml/min. a 0.947 ± 0.160 ml/min., con una p significativa < 0.001 . La depuración de -- creatinina se redujo de 91.59 ± 6.55 ml/min. a 79.5 ± 9.01 ml/min., obteniéndose una p < 0.001 en favor del período control.

La excreción urinaria de sodio se incrementó de 0.061 ± 0.014 meq/min. a 0.076 ± 0.016 meq/min., lo que representó una diferencia estadística de una p < 0.001 . La excreción urinaria de potasio se incrementó de 0.041 ± 0.006 meq/min. a 0.046 ± 0.007 meq/min., lo que mostró también una p < 0.001 . Estos -- dos últimos resultados muestran el incremento que se observa durante la administración de furosemida tanto de sodio como de potasio.

En relación a la excreción urinaria de cloro también se incrementó de 0.058 ± 0.011 meq/min. a 0.072 ± 0.012 meq/min., lo que representó una p significativa < 0.001 .

| VARIABLES ESTUDIADAS | SIGNIFICACION ESTADISTICA |
|----------------------|---------------------------|
| V | SI |
| Dcr | SI |
| UNaV | SI |
| UKV | SI |
| UClV | SI |

En el segundo período se obtuvo también un incremento de volumen urinario pero mucho más importante que con el obtenido solamente con la furosemida. Mientras se obtuvo 0.097 ± 0.160 ml/min. con la furosemida, se llegó a 1.06 ± 2139 ml/min. con la asociación obteniéndose una diferencia estadística de una $p < 0.001$ en favor de este último.

Con relación a la depuración de creatinina se obtuvo un descenso de 92.28 ± 7.88 ml/min. a 88.95 ± 9.13 ml/min., obteniéndose se una p no significativa en este caso. La comparación entre los dos descensos de depuración de creatinina mostró una p significativa de 0.001 en favor del budiuren, el cual redujo en menor grado de filtración glomerular.

Cuando se compararon los efectos de la furosemida con los de la asociación con relación a la excreción urinaria de sodio; se observó que son similares en su acción, ya que se obtuvo una diferencia estadística con una p de 0.01 en favor de ésta.

La excreción urinaria de potasio fué menor con la asociación puesto que mientras con furosemida fué de 0.046 ± 0.007 meq/min., con la asociación fue de 0.031 ± 0.005 meq/min., con una p de 0.001 . Esta fué significativa en favor de la segunda que produjo menos excreción urinaria de potasio.

En relación a la excreción urinaria de cloro se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al incrementar

se la excreción de sodio cuando se comparó a la furosemida y al budiuren con sus respectivos controles.

Sin embargo cuando se compararon entre si los dos fármacos no hubo significancia estadística.

| VARIABLES ESTUDIADAS | SIGNIFICACION ESTADISTICA |
|----------------------|---------------------------|
| V | SI |
| Dcr | NO |
| UNaV | SI |
| UKV | SI |
| Uclv | SI |

TABLA NO. 2

PROMEDIO DE LOS RESULTADOS EN SANGRE

| PERIODO | SODIO SERICO meq/l | POTASIO SERICO meq/l | GLOBO SERICO meq/l | CO ₂ SERICO meq/l |
|--|-----------------------|-------------------------|-----------------------|---------------------------------|
| CONTROL | 137.6 ± 1.52 | 4.07 ± 0.158 | 98.32 ± 1.87 | 28.3 ± 1.12 |
| FUROSEMIDA | 135.19 ± 1.63 | 3.67 ± 0.229 | 96.94 ± 2.38 | 30.26 ± 1.32 |
| DIFERENCIA | P < 0.001 | P < 0.01 | P < 0.005 | P < 0.001 |
| CONTROL | 140.39 ± 1.78 | 4.14 ± 0.274 | 98.0 ± 1.79 | 25.6 ± 1.15 |
| ASOCIACION | 137.86 ± 1.19 | 4.31 ± 0.296 | 96.75 ± 2.47 | 28.36 ± 0.776 |
| DIFERENCIA | P < 0.001 | P < 0.01 | P < 0.01 | P < 0.001 |
| FUROSEMIDA V _E BIDIUREN | P < 0.001 | P < 0.001 | P < NS | P < 0.001 |

Cuando se administró furosemida hubo un descenso de potasio, cloro y CO_2 en la tabla No. 2. El sodio sérico descendió de 137.6 ± 1.52 meq/l. a 135.19 ± 1.83 meq/l., y a 137.86 ± 1.19 meq/l. con la asociación. Con esta última hubo mayor descenso del sodio sérico comparado con el furosemida.

Los niveles de potasio sérico, descendieron de 4.07 ± 0.158 meq/l. a 3.67 ± 0.229 meq/l., con furosemida lo que representó una probable diferencia estadística con una $p < 0.01$. Por el contrario cuando se administró la asociación hubo un incremento de 4.14 ± 0.274 meq/l. a 4.31 ± 0.296 meq/l., obtuvimos una $p < 0.001$, que demuestra que la asociación afectó menos el nivel de potasio sérico. El cloro sérico no tuvo significancia con la asociación donde se obtuvo una $p < 0.01$.

En relación al CO_2 sérico se obtuvieron ascensos significativos en los dos casos, habiéndose obtenido una $p < 0.01$ en ambos grupos. Al comparar ambos períodos se obtuvo una p significativa de 0.001 en el incremento del CO_2 con la furosemida.

| VARIABLES ESTUDIADAS | SIGNIFICACION ESTADISTICA |
|----------------------|---------------------------|
| Na sérico | SI |
| K sérico | SI |
| Cl sérico | NO |
| CO_2 sérico | SI |

TABLA NO. 3

EVALUACION DE LA TENSION ARTERIAL MEDIA Y FRECUENCIA CARDIACA EN POSICION SUPINA Y ORTOSTATICA

| PERIODO | TENSION ARTERIAL MEDIA SUPINA mm. de Hg | TENSION ARTERIAL MEDIA ORTOSTATICA mm. de Hg | FRECUENCIA CARDIACA SUPINA Rav/min | FRECUENCIA CARDIACA ORTOSTATICA Rav/min |
|------------------------------|---|--|--|---|
| CONTROL | 117.6 ± 10.52 | 120.4 ± 10.11 | 56.1 ± 5.90 | 74.77 ± 6.84 |
| FUROSEMIDA | 111.38 ± 10.13 | 111.33 ± 9.84 | 57.84 ± 6.03 | 77.78 ± 9.43 |
| DIFERENCIA | P < 0.005 | P < 0.001 | P < NS | P < NS |
| CONTROL | 130.5 ± 9.54 | 129.24 ± 12.76 | 74.36 ± 8.75 | 88.66 ± 6.96 |
| ASOCIACION | 109.68 ± 9.37 | 108.4 ± 7.97 | 75.87 ± 6.90 | 95.44 ± 8.60 |
| DIFERENCIA | P < 0.001 | P < 0.001 | P < NS | P < 0.001 |
| FUROSEMIDA Vs BIDIUREN | P < NS | P < NS | P < 0.001 | P < 0.001 |

En la tabla No. 3. se muestran los datos sobre la tensión arterial media en las posiciones supina y ortostática, así como la frecuencia cardíaca en ambas posiciones. Se puede apreciar que la tensión arterial media supina se redujo bajo el efecto de furosemida de 117.6 ± 10.52 mm. de Hg. a 111.38 ± 10.13 mm. de Hg., obteniéndose una p de 0.005, cuando se administró la asociación el descenso fué de 130.5 ± 9.54 mm. de Hg. a 109.68 ± 9.37 mm. de Hg., lo que fué diferente estadísticamente con una $p < 0.001$. Cuando se compararon ambos períodos farmacológicos no se encontró diferencia estadística ostensible.

En la posición ortostática el descenso de la tensión arterial media con furosemida fué de 120.4 ± 10.11 mm. de Hg. a 113.33 ± 9.84 mm. de Hg., con una $p < 0.001$. Con el uso de la asociación la tensión arterial media se redujo de 129.24 ± 12.76 mm. de Hg. a 108.4 ± 7.97 mm. de Hg., también con significancia estadística de una $p < 0.001$. Al comparar ambos descensos bajo el efecto de los fármacos tampoco se encontró diferencia estadística.

La frecuencia cardíaca se incrementó en ambas posiciones supina y ortostática en los períodos farmacológicos, sin embargo no hubo diferencias significativas con excepción de la obtenida en la posición ortostática durante la asociación de fármacos. Sin embargo al comparar ambas frecuencias cardíacas durante los períodos farmacológicos se obtuvo una p significativa en

favor del aumento producido por la asociación.

| VARIABLES ESTUDIADAS | SIGNIFICACION ESTADISTICA |
|----------------------|---------------------------|
| T. A. M. supina | NO |
| T. A. M. ortostática | NO |
| F. C. supina | SI |
| F. C. ortostática | SI |

TABLA NO. 4

BALANCE DE SODIO, POTASIO Y DIFERENCIA COMPARATIVA DE PESO

| BALANCE | SODIO meq/día | POTASIO meq/día | PESO Kg |
|------------|------------------|--------------------|------------|
| CONTROL | - 40 | + 38.2 | - 0.306 |
| FUROSEMIDA | - 119.8 | - 99.8 | - 1.66 |
| CONTROL | - 39 | + 40 | - 0.103 |
| VIDIUREN | - 152.10 | + 201.2 | - 2.43 |

Finalmente en la tabla No. 4 se aprecian los balances de sodio, potasio y la diferencia de peso tanto con la furosemida como con la asociación. El balance de sodio negativo mayor de -152.10 meq/día durante el período de administración se obtuvo con la asociación y - 119.8 meq/día de balance negativo con la furosemida.

El balance de potasio durante el período de furosemida - fué negativo de - 99.8 meq/día, mientras que con la administración de la asociación se obtuvo un balance positivo de + 201.2 meq/día.

Finalmente el descenso de peso fué mayor con la adminis-

tración de la asociación de fármacos en - 2.43 Kgs., mientras -
que solamente - 1.66 Kgs., con la furosemida.

DATOS COMPARATIVOS ENTRE EL PRIMER Y EL SEGUNDO PERIODO EN ORINA

Datos obtenidos en el primer período en las gráficas 1,-
2, 3, 4 y 5. Durante la administración de furosemida en el gru-
po problema.

| V ml/min | Dcr ml/min | UNaV meq/min | UKV meq/min | UCl meq/min |
|----------|------------|--------------|-------------|-------------|
| 0.527 | 91.05 | 0.060 | 0.041 | 0.051 |
| 0.680 | 90.0 | 0.061 | 0.042 | 0.052 |
| 0.708 | 88.7 | 0.067 | 0.043 | 0.056 |
| 0.750 | 86.3 | 0.069 | 0.046 | 0.058 |
| 0.819 | 82.7 | 0.070 | 0.047 | 0.063 |
| 0.861 | 81.4 | 0.072 | 0.048 | 0.067 |
| 0.916 | 80.0 | 0.074 | 0.049 | 0.068 |
| 0.972 | 76.2 | 0.075 | 0.051 | 0.072 |
| 1.00 | 74.02 | 0.075 | 0.052 | 0.075 |
| 1.50 | 67.8 | 0.079 | 0.055 | 0.077 |

Datos obtenidos en el segundo período en las gráficas A,
B, C, d y E. Durante la asociación de furosemida - amilorida en
el grupo control.

| V ml/min | Dcr ml/min | UNaV meq/min | UKV meq/min | UClV meq/min |
|----------|------------|--------------|-------------|--------------|
| 0.736 | 94.5 | 0.064 | 0.031 | 0.055 |
| 0.770 | 93.0 | 0.065 | 0.034 | 0.056 |
| 0.78 | 92.0 | 0.070 | 0.035 | 0.058 |
| 0.847 | 90.0 | 0.072 | 0.036 | 0.059 |
| 0.902 | 88.7 | 0.077 | 0.037 | 0.061 |
| 0.916 | 90.0 | 0.079 | 0.038 | 0.064 |
| 0.944 | 89.0 | 0.084 | 0.040 | 0.066 |
| 0.972 | 87.1 | 0.088 | 0.044 | 0.067 |
| 0.986 | 86.0 | 0.089 | 0.047 | 0.068 |
| 1.08 | 85.0 | 0.095 | 0.048 | 0.069 |

DATOS COMPARATIVOS ENTRE EL PRIMER Y EL SEGUNDO PERIODO EN SANGRE

Datos obtenidos en el primer período en las gráficas I, II y III. Durante la administración de furosemida en el grupo-problema.

| Na SERICO meq/l | K SERICO meq/l | CO ₂ SERICO meq/l |
|--------------------|-------------------|---------------------------------|
| 138 | 4.0 | 27 |
| 138 | 4.0 | 28 |
| 138 | 3.9 | 28 |
| 137 | 3.9 | 29 |
| 137 | 3.8 | 30 |
| 136 | 3.8 | 30 |
| 137 | 3.8 | 30 |
| 136 | 3.8 | 31 |
| 135 | 3.7 | 31 |
| 134 | 3.6 | 32 |

Datos obtenidos en el segundo período en las gráficas a, b y c. Durante la asociación de furosemida - amilorida en el -- grupo control.

| Na SERICO meq/l | K SERICO meq/l | CO ₂ SERICO meq/l |
|--------------------|-------------------|---------------------------------|
| 138 | 4.0 | 26 |
| 137 | 4.0 | 28 |
| 137 | 4.1 | 29 |
| 134 | 4.1 | 30 |
| 133 | 4.0 | 30 |
| 130 | 4.2 | 31 |
| 129 | 4.1 | 31 |
| 128 | 4.2 | 32 |
| 127 | 4.2 | 31 |
| 126 | 4.3 | 32 |

GRUPO PROBLEMA

V Vs Dcr

CLAVE: _____

GRÁFICA 1

V ml/min

0.527

0.680

0.708

0.750

0.819

0.861

0.916

0.972

1.00

1.50

GRÁFICA 2

Dcr ml/min

91.05

90.0

88.7

86.3

82.7

81.4

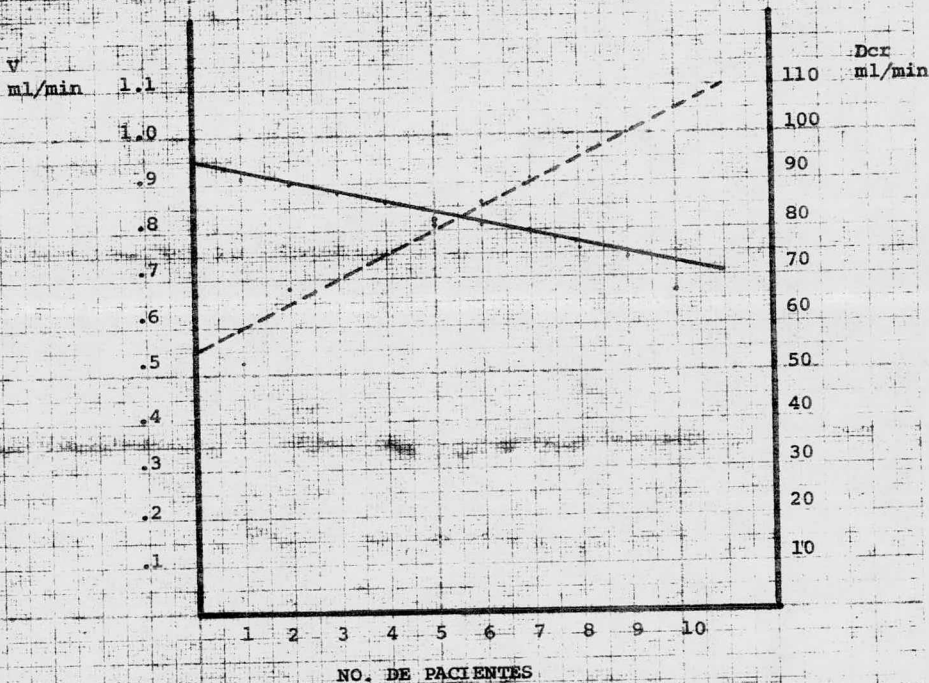
80.0

76.2

74.02

67.8

CLAVE: _____



En la gráfica 1 se observa el aumento del volumen urinario durante la administración de furosema.

En la gráfica 2 se observa que hay una disminución de la depuración de creatinina, durante la administración de la furosema.

GRUPO PROBLEMA
Na Y K

CLAVE: -----

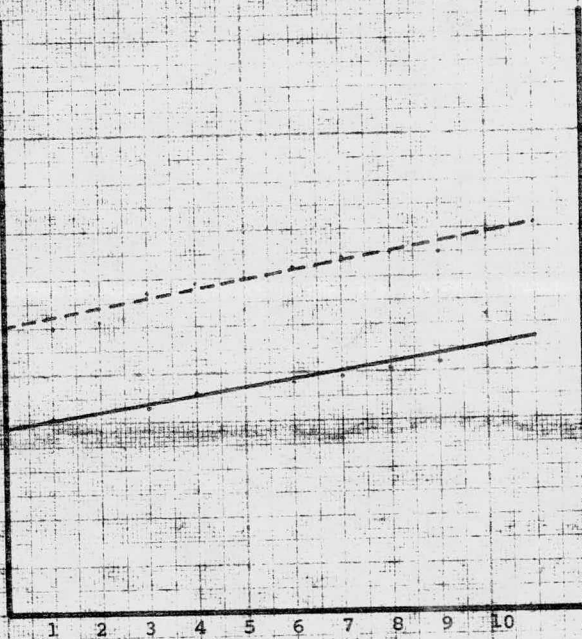
GRAFICA 3
UNaV meq/min

| |
|-------|
| 0.060 |
| 0.061 |
| 0.067 |
| 0.069 |
| 0.070 |
| 0.072 |
| 0.074 |
| 0.075 |
| 0.075 |
| 0.079 |

GRAFICA 4
UKV meq/min

| |
|-------|
| 0.041 |
| 0.042 |
| 0.043 |
| 0.046 |
| 0.047 |
| 0.048 |
| 0.049 |
| 0.051 |
| 0.052 |
| 0.055 |

CLAVE: _____

UNaV
meq/min.1
.09
.08
.07
.06
.05
.04
.03
.02
.01UKV
meq/min.1
.09
.08
.07
.06
.05
.04
.03
.02
.01

NO. DE PACIENTES

En la gráfica 3 se observa el incremento de la excreción urinaria de sodio durante la administración de furosemida. En la gráfica 4 también se observa el incremento de la excreción urinaria de potasio, durante la administración de furosemida.

GRUPO PROBLEMA
C1

GRAFICA 5

CLAVE: _____

UCLV meq/min

0.051

0.052

0.056

0.058

0.063

0.067

0.068

0.072

0.075

0.077

UCLV
meq/min

.1

.09

.08

.07

.06

.05

.04

.03

.02

.01

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

NO. DE PACIENTES

Se observa el incremento de la excreción urinaria de cloro,
durante la administración de furosemida.

GRUPO CONTROL
V Vs Dcr

CLAVE: ---

GRAFICA A

V ml/min

0.736

0.770

0.780

0.847

0.902

0.916

0.944

0.972

0.986

1.08

GRAFICA B

Dcr ml/min

94.5

93.0

92.0

90.0

88.7

90.0

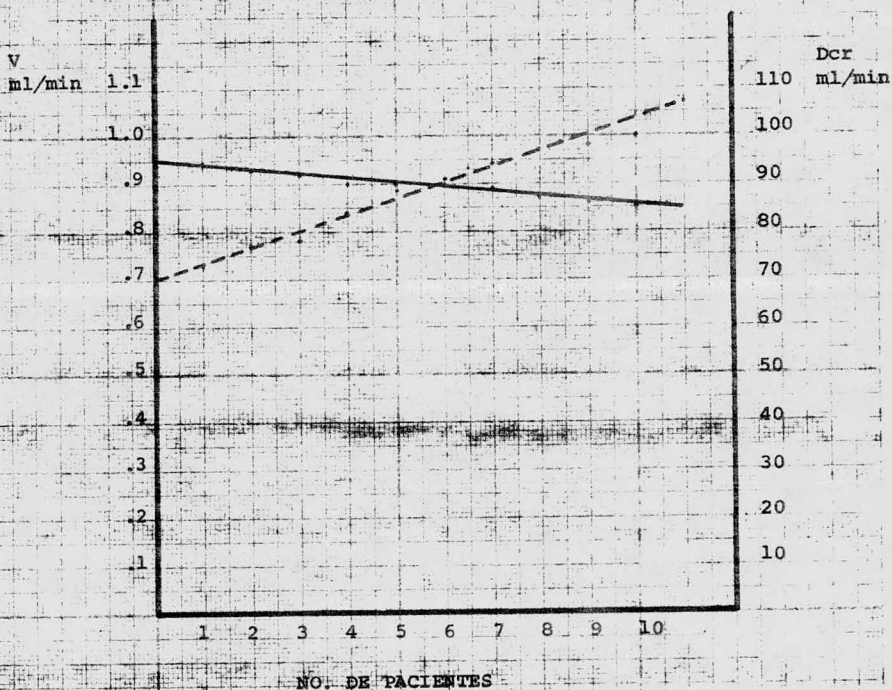
89.0

87.1

86.0

85.0

CLAVE: _____



En la gráfica A se observa un aumento del volumen urinario durante la administración de la asociación furosemida - amilorida. En la gráfica B se observa el descenso o reducción de la depuración de creatinina, debido a que la asociación reduce en menor grado la filtración glomerular.

GRUPO CONTROL
Na Y K

CLAVE: _____

GRAFICA C

UNaV meq/min

0.064

0.065

0.070

0.072

0.077

0.079

0.084

0.088

0.089

0.095

GRAFICA D

UKV meq/min

0.031

0.034

0.035

0.036

0.037

0.038

0.040

0.044

0.047

0.048

CLAVE: _____

UNaV
meq/min

.1

.09

.08

.07

.06

.05

.04

.03

.02

.01

UKV
meq/min

.1

.09

.08

.07

.06

.05

.04

.03

.02

.01

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

NO. DE PACIENTES

En la gráfica C se observa también un incremento en la excreción urinaria de sodio, durante la administración de la asociación.

En la gráfica D se observa un incremento pero pequeño de la excreción urinaria de potasio, debido a que la asociación reduce la excreción de potasio.

GRUPO CONTROL
Cl

GRAFICA E
UClv meq/min
0.055
0.056
0.058
0.059
0.061
0.064
0.066
0.067
0.068
0.069

CLAVE: _____

UClv
meq/min.1
.09
.08
.07
.06
.05
.04
.03
.02
.01

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

NO. DE PACIENTES

Se observa el incremento de la excreción urinaria de cloro,
durante la administración de la asociación.

GRUPO PROBLEMA
CO₂ SERICO

GRAFICA III

CLAVE: _____

CO₂ SERICO
meq/l

27
28
28
29
30
30
30
31
31
32

CO₂ SERICO
meq/l

50

40

30

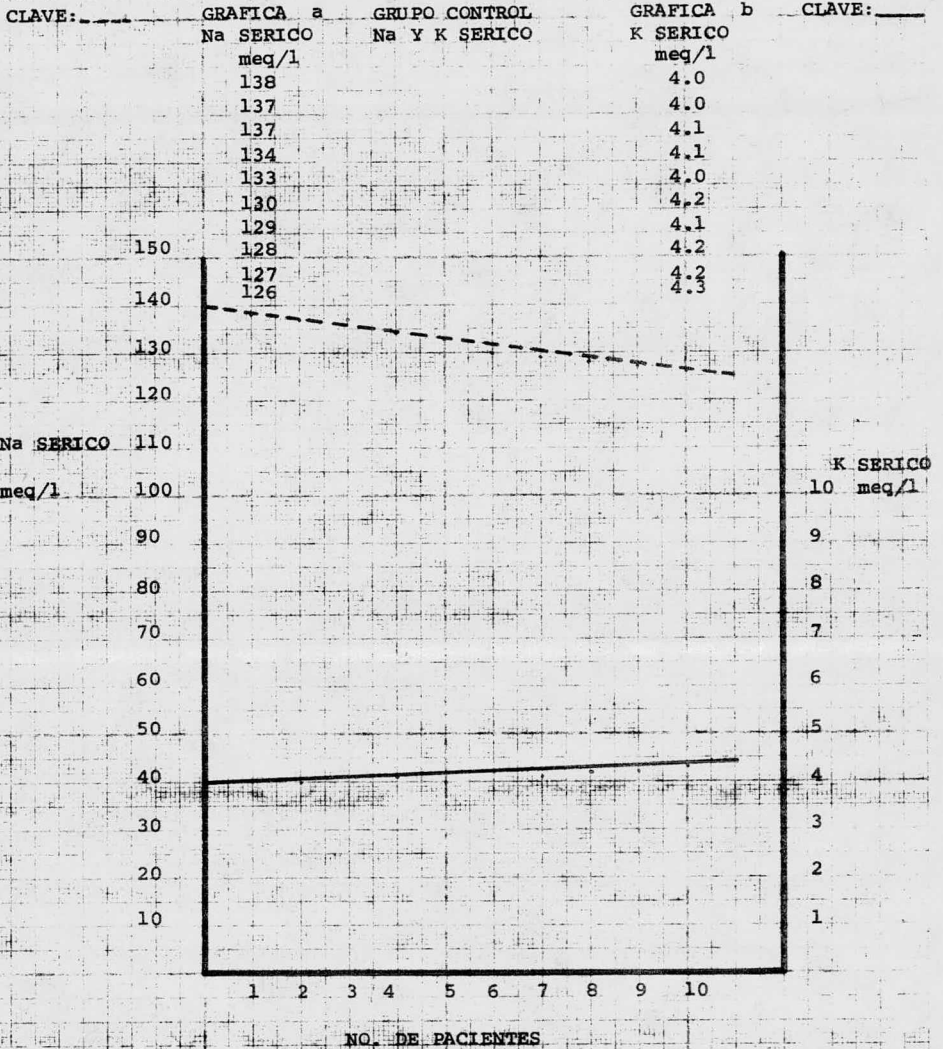
20

10

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

NO. DE PACIENTES

Se observa el incremento de CO₂ sérico, durante la administración de furosemida.

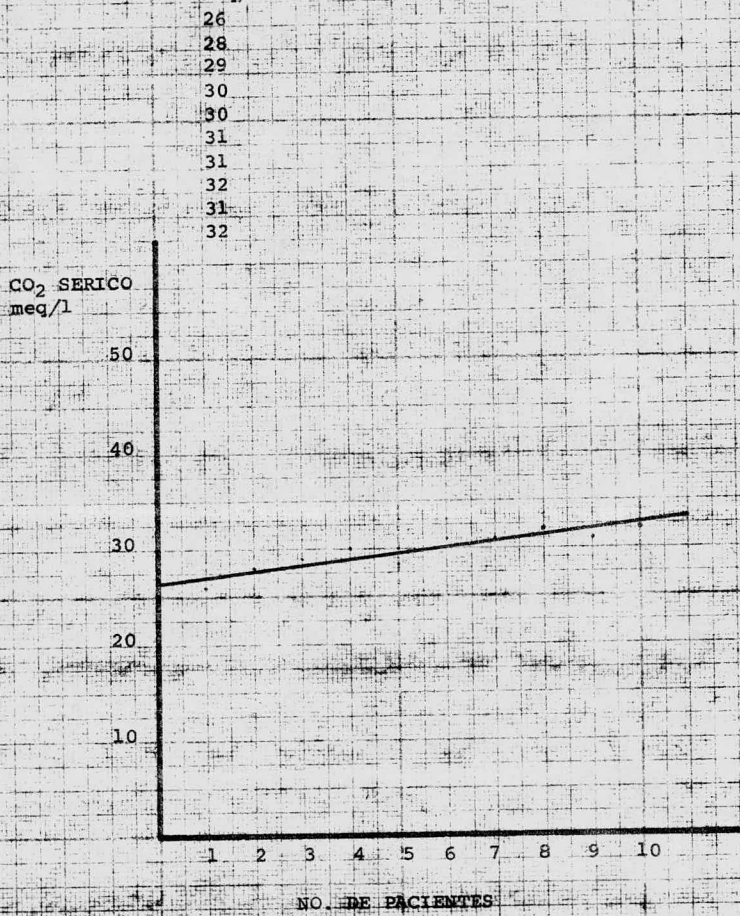


En la gráfica a se observa un mayor descenso del sodio sérico, cuando se administra la asociación furosemida - amilorida. En la gráfica b se observa un incremento del potasio sérico durante la administración de la asociación, que demuestra que -- afecta menos el nivel sérico de este ión.

GRUPO CONTROL
CO₂ SERICO

GRAFICA c
CO₂ SERICO
meq/l

CLAVE: _____



Se observa el incremento del CO₂ sérico, durante la administración de la asociación furosemida - amilorida.

D I S C U S I O N

De acuerdo a los resultados obtenidos, presentados en -- las tablas y gráficas, se observa claramente que existe un aumento del volumen urinario durante el efecto de ambos períodos-- experimentales con la administración de furosemida y de la asociación de este fármaco y amilorida, siendo mayor la diuresis -- y natriuresis con el uso de la asociación. Esto puede deberse -- a que se emplean dos diuréticos con diferente sitio de acción -- (1, 15, 16) y por lo tanto existe un fenómeno de adición.

La acción conjunta de los dos diuréticos empleados se -- aprecia claramente en relación a los balances de sodio. Al cabo de 10 días de administrar la asociación, se encuentran cantidades inferiores a 152.10 meq/día de sodio urinario; sin embargo-- sólo se obtuvieron menos 119.8 meq/día cuando se empleo la furosemida sola durante el mismo período.

La reducción de la excreción de potasio consecuente a la administración de amilorida, ha sido informada previamente por Stomer L. S., Meng y otros (18), quienes la explican como el resultado de la inhibición del potencial eléctrico transtubular.-- Esto permitió que se redujera el efecto kaliurético de la furosemida, e incluso se lograra un balance positivo de potasio, lo que también se observa en los niveles séricos de este ión, en -- que hay poco cambio durante la administración de la asociación-- furosemida - amilorida.

La excreción del cloro, es menor con la asociación, porque la amilorida la reduce, por lo tanto existen menos tendencias a la hipocloremia, que se presenta durante el uso de furosemida sola. Los resultados sobre la tensión arterial muestran que el descenso fué ostensible aunque no llegó a los niveles deseados. Un descenso agudo podría esperarse debido a los efectos de la contracción del espacio extracelular por la mayor excreción de sodio y agua.

Ambos períodos farmacológicos (furosemida y furosemida - amilorida), fueron eficaces para reducir la tensión arterial. Las diferencias estadísticas entre las dos terapéuticas empleadas fueron significativas.

De lo anterior se podría deducir que la asociación farmacológica puede emplearse como coadyuvante en el tratamiento de la hipertensión arterial, o bien asociado con los fármacos antihipertensivos que secundariamente retienen sodio, evitando la retención mediante su uso.

La frecuencia cardíaca se incrementa en ambos grupos, secundariamente a la contracción del espacio extracelular, que aumenta la actividad simpática, fenómeno que aparece siempre que se administran diuréticos por lo que se hace administrar otros fármacos que ayuden a controlar la frecuencia cardíaca, tales como algunos beta bloqueadores.

Como efectos colaterales no deseables, se debe mencionar

que la asociación furosemida - amilorida, reduce la depuración de creatinina en forma importante, aunque no hubo deterioro de la función renal, por lo que, solamente debe contraindicarse en aquellos casos que exista daño renal, como la insuficiencia renal crónica.

En relación al CO_2 sérico, en ambos grupos de estudio se observaron ligeros ascensos. Sin embargo se encuentra ligeramente más aumentado con la furosemida, que con la asociación; - posiblemente debido a que existe mayor pérdida de cloro y potasio sérico, en cambio con la asociación de furosemida - amilorida se retiene un poco más el cloro y el potasio sérico principalmente.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

El uso de diuréticos en el tratamiento de algunos padecimientos que cursan con hipertensión, edema, etc., trae consigo efectos secundarios indeseables como la pérdida de potasio que afecta el ritmo cardíaco.

En el presente trabajo se estudió la acción de la furosemida sola (40 mg.) y asociada con la amilorida (40 mg. y 4 mg.), - en grupos problema y control de pacientes de ambos sexos, con hipertensión arterial severa, sin daño renal demostrable a través de las pruebas funcionales habituales; asimismo sin antecedentes de A. V. C. o enfermedad coronaria.

El control de la acción diurética se llevó a cabo con las siguientes pruebas de laboratorio: cuantificación de Na, K, Cl, CO₂ y creatinina tanto séricos como urinarios, también se les midió el volumen urinario, la depuración de la creatinina.

Se tomaron las presiones arteriales tanto en posición supinina como ortostática, así como la frecuencia cardíaca en ambas posiciones.

Los datos obtenidos se graficaron y analizaron estadísticamente, de lo que se concluye lo siguiente:

El incremento sobre el volumen urinario y su efecto natriuritético es mayor con la asociación furosemida - amilorida que -- cuando se administra furosemida solamente.

La asociación tiene la capacidad de conservar el potasio -

por lo que prácticamente no modifica el nivel sérico de este -
ión aunque aumenta la natriurésis. Este último efecto se observ
va en la tabla No. 4.

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

- 1.- Early L.: Diuretics. *New. Eng. J. Med.* 276: 966-968, 1967.
- 2.- Puschett J. B. and Rastegar A.: A comparative study of the effects of metolazone and other diuretics on potassium excretion. *Clin. Pharm. and Therap.* 15: 397-405, 1974.
- 3.- Bentley P.: Amiloride in: A potent inhibitor of sodium --- transport across the toad bladder. *J. Physiol.* 195: 317---330, 1968.
- 4.- Macfarlane J. P.: Clinical experience with emiloride in -- the elderly. *Acta Cardiol.* 28: 365-374, 1973.
- 5.- Bull M. B. and Laragh J. H.: Amiloride in: A potassium --- sparing natriuretic agent. *Circulation.* 37: 45-53, 1968.
- 6.- Smith A. J.: Kinetics and bioavailability of two formulations of amiloride in man. *Br. J. Pharm.* 48: 646-649, 1973.
- 7.- Sanna C. F.: Antikaliuretic action of amiloride. *Acta Cardiol.* 17: 301-306, 1973.
- 8.- Morgan T. O.: Clinical use of potassium supplement and potassium sparing effects. *Drugs.* 222-229, 1973.
- 9.- George C. F.: Comparison of the potassium retaining effects of amiloride and spironolactone in hypertensive patient -- with thiazide induced hypokalemia. *Lancet* 2: 1288-1291, -- 1973.
- 10.- Gatz J. T.: The effects of K sparing diuretics on ion --- transport across the toad bladder. *J. Pharm. Exp. Therap.* 176: 580-594, 1971.

- 11.- Puschett J. B. and Goldberg M.: The acute effects of furosemide on acid and electrolyte excretion in man. J. Lab.-Clin. Med. 71: 666-677, 1966.
- 12.- Liddle C. W.: Aldosterone antagonist and triamterene. Ann. New. York. Acad. Sc. 139: 466-470, 1966.
- 13.- Dargie H. J., Allison M. E., Kennedy A. C., and Gray M. - B.: High dosage metolazone in chronic renal failure. Br.-J. Med. 4: 196-198, 1972.
- 14.- Combs B. A. and Freiss E. D.: Effects of MK-370 in normal subjects and hipertensive potients. New. Eng. J. Med. 275: 1215, 1966.
- 15.- Guignard J. P. and Peters C.: Effects of triamterene and-amiloride on urinary acidification and potassium excre---tion in te rat eur. J. Pharm. 10: 255-267, 1970.
- 16.- Wilson J. D.: MK-870 in: Nex potassium sparing diuretics. New Zeal J. Med. 65: 505, 1966.
- 17.- Sperber R. J. and Fish S.: Studies with MK-870 in: A new-nonsteroid potassium sparing diuretic. Clin. Res. 14: 262, 1966.
- 18.- Lant A. F., Smith J. A., and Wilson G. M.: Clinical eva--luation of amiloride a potassium sparing diuretic. Clin.-Pharm. Theresp. 10: 50-63, 1969.
- 19.- Friedberg K. Charles: Enfermedades del Corazón. 2da. Ed. Editorial Interamericana. Argentina, 940-955, --1963.
- 20.- Mikal Stanley.: Homoestasis en el Hombre. 1ra. Ed. Editorial "El Ateneo". Argentina, 240-243, 1969.
- 21.- Laragh J. H., Cannon P. J., Stason W. B., and Heinemann -

- 21.- H. O.: Physiologic and clinical observations on furosemi
de and ethacrynic acid. Ann. New. York. Acad. Sc. 139: -
453-465, 1966.
- 22.- Henry R. J., Cannon D. C., and Winkelman J. W.: Clinical
Chemistry, Principles and Technics. 2da. Ed. Editorial -
Harper Row. California, 1974.
- 23.- Spiegel R. M.: Estadística
lar. Ed. Editorial McGraw-Hill. México, 1978.