

UNIVERSIDAD IBERO AMERICANA

INCORPORADA A LA U. N. A.

FACULTAD DE QUIMICA BERZELIUS

**ENSAYO SOBRE SINERGIA DE
DIURETICOS NO MERCURIALES**

TESIS PROFESIONAL

ALMA MARIA MARTINEZ PLATT

MEXICO, D. F. 1959



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.

UNIVERSIDAD IBERO AMERICANA

INCORPORADA A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA BERZELIUS

**ENSAYO SOBRE SINERGIA DE
DIURETICOS NO MERCURIALES**

Director de Tesis: Dr. PEDRO GUZZY.

T E S I S

que para obtener el título de
QUÍMICO FARMACEUTICO BIÓLOGO

presenta:

ALMA MARIA MARTINEZ PLATT

MEXICO, D. F. 1959

DEDICO ESTA TESIS:

A mis queridos Padres, fuente eterna de amor e inspiración; a mi tía, hermanos y amigos que supieron orientarme en los momentos de confusión o desaliento; al respetable Sr. Director de la Facultad de Química Berzelius, Dn. Luis M. Vereá, así como a mis estimados Profesores que desinteresadamente me dejaron disfrutar de sus bastos conocimientos.

Me permito manifestar mi más profundo agradecimiento al Sr. José Manzana, a los eminentes Dres. C. Krumm-Heller, Alberto Folch y Pi, Joaquín Cordero, Pedro Guzzy y al Personal de Biocontrol, S. A. por su ayuda y críticas constructivas durante el desarrollo de este trabajo.

C O N T E N I D O :

CAPITULO I	INTRODUCCION
CAPITULO II	PARTE EXPERIMENTAL
	a) METODOS
	b) RESULTADOS
CAPITULO III	DISCUSION
CAPITULO IV	CONCLUSIONES
CAPITULO V	RESUMEN
CAPITULO VI.	BIBLIOGRAFIA.

CAPITULO 1

INTRODUCCION

El agua tiene importancia básica para la vida, ya que su disminución en cantidades hasta de la décima parte trae como consecuencia trastornos muy serios en la vida de los animales superiores. Es tal la importancia de mantener un nivel constante de agua en el organismo, que en los animales inferiores se encuentra un sistema renal como es la nefridia en los gusanos. La reabsorción del agua tiene gran importancia, ya que las sustancias apenas si son eliminadas por haber una reabsorción total o casi total como en el caso de los aminoácidos, glucosa, hierro y vitaminas.

Debe tenerse presente que el riñón está en íntima relación con la circulación general y la propia. El riñón regula el volumen de los líquidos del cuerpo, más específicamente mantiene constante el volumen de los líquidos extracelulares. Naturalmente que se pierde agua por otras vías; sin

embargo, el volumen de orina está específicamente adaptado a las necesidades del equilibrio hídrico.

El riñón es la única vía importante por la que se eliminan del organismo iones inorgánicos, tanto cationes (Na y K) como aniones (cloruros, fosfatos, etc). Debido a la regulación de la excreción relativa de agua y de los iones se mantiene dentro de los límites normales la concentración de los iones, especialmente sodio, cloruros y bicarbonatos.

El riñón es la única vía de eliminación de los productos derivados del metabolismo, principalmente compuestos nitrogenados y sulfurados.

El riñón en estado normal debe eliminar muchas de las sustancias extrañas al organismo. (9)

En condiciones normales se presentan tres tipos de diuresis.

- a) Por aumentar la ingestión de agua.
- b) Por aumento de rendimiento cardíaco.
- c) Por paso del retorno nocturno al diurno.

En condiciones patológicas pueden considerars también tres tipos de deshidratación:

- 1) Por pérdida de agua, como sucede en los estados comatosos.

- 2) Depleción pura de sales, como en el caso de vómitos y diarreas profusas.
- 3) Por la pérdida de sales y agua, como en sudoraciones profusas y pérdida de agua, sales y proteínas, como ocurre en el caso de quemaduras extensas.

Cuando la función renal, por cualquier motivo, es inadecuada, se plantean graves problemas, con mucha frecuencia se crean círculos viciosos que acaban con la muerte. Es por ello que la terapéutica diurética siempre ha sido una meta buscada por médicos e investigadores.

En años recientes han aparecido sustancias diuréticas especiales, que actúan por mecanismos poco conocidos. A ellas se dirige la atención en esta tesis.

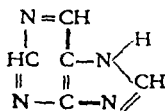
Al estudiar los diuréticos se harán dos grandes grupos: los de acción preferentemente renal y los de acción extra-renal.

Los diuréticos de acción renal pueden actuar de formas muy diversas ya sea bloqueando la reabsorción tubular sin disminuir el flujo glomerular, como en el caso de los mercuriales y las xantinas; ya aumentando la filtración glomerular, como ocurre con los cardiotónicos y las xantinas; o bien por acción enzimática, como la acetazolamida; o por acciones osmóticas como sales, electrolitos, urea, azúcares o indirectamente acidosis. (8)

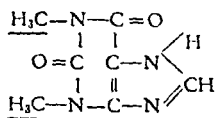
Los diuréticos de acción extra-renal pueden ser por acciones dienecefaloendócrinas (hipófisis, tiróides, tiroxina), excluido el factor antidiurético hipofisiario. Algunas características de los principales diuréticos son las siguientes:

Xantinas. Diuréticos Púricos. Si bien la cafeína y la urea son conocidas desde hace mucho tiempo, la estructura química de este grupo era desconocida hasta fines del siglo pasado, en que fue sintetizada por Fischer.

Por unión del anillo pirimidínico al imidazólico resulta la purina, base de todas estas substancias. La xantina al ser dimetilada dá la teofilina y la teobromina; la trimetilación proporciona la cafeína.

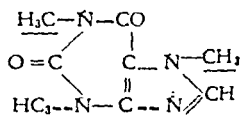


Purina



Teofilina

1, 3, metil xantina



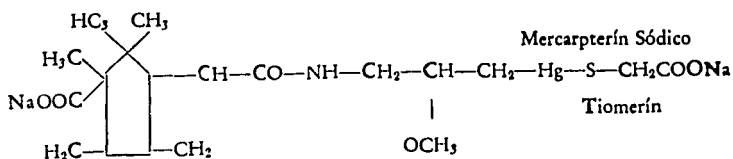
Cafeína

1, 3, 7 metil xantina

La purina es muy excitante del sistema nervioso y produce convulsiones, en la xantina siguen manifestándose estas acciones nerviosas sobre las diuréticas pero con las dimetilaciones se logra que las acciones diuréticas sean mayores, desapareciendo casi las acciones nerviosas; con la trimetilación se refuerzan las acciones estimulantes nerviosas y musculares y se atenúan las propiedades diuréticas.

La acción diurética de los cuerpos xánticos se explican por la acción renal impidiendo la reabsorción tubular en la porción distal concentrante de la nefrona y por un aumento simultáneo de la irrigación glomerular (Modell). Además, debe tomarse en cuenta el mejor riego sanguíneo y un posible efecto hidrémico a través de acciones hísticas para un análisis de conjunto de la diuresis xántica. (8)

Diuréticos Mercuriales. Los compuestos mercuriales utilizados como diuréticos tienen un mercurio propílico unido al resto de la molécula por un puente amídico excepto en algunos en los que la unión se hace directamente por un carbón.



En este ejemplo el residuo teofilínico ha sido substituído por un monotiol.

El mecanismo de la diuresis mercurial es hoy bastante bien conocido. El proceder de las micropunciones en diferentes puntos de la nefrona y la técnica que utiliza la circulación porta-renal del pollo han demostrado que la principal acción se desarrolla en las porciones media y distal del túbulo, la cual es bloqueada su poder de reabsorción para el Cl, Na y

agua, siendo mayor para el Cl que para el Na. La reabsorción tubular en estas condiciones baja del 99% hasta un 80 ó 90% en estas porciones. Siendo reforzadas esta diuresis por la aminofilina que tiene acción tubular y por las sales de amonio, el principal el cloruro, que tiende a corregir la alcalosis y cloropenia. Las serinas intercambiadoras de cationes también refuerzan esta acción ya que bloquean las reabsorción de Na en el intestino. También debe tenerse en cuenta en la diuresis mercurial una acción sobre hígado y tejidos que puede provocar hidremia; así se explica que algunos enfermos sometidos a la diuresis mercurial presenten acumulaciones acuosas en las cavidades serosas.

Con el mercaptomerín marcado se ha podido estudiar la distribución de este mercurial en los tejidos (Aikawa y Kessler). (8)

Diuréticos salinos y cuerpos afines. Un grupo de sales al aumentar en concentración hemática provocan paso de agua de los tejidos a la sangre, con aumento del grado hidrémico, provocando con ello diuresis. Estos diuréticos son poco usados en clínica, pues sobrecargan la función renal.

Dentro de estos compuestos hay los de un grupo, como el cloruro y el bromuro de amonio, el cloruro de calcio y el nitrato de amónico que al bajar el pH de las proteínas poniéndole muy cerca de su punto isoeléctrico provoca la ac-

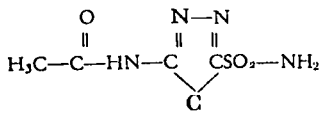
ción diurética, pues disminuye el poder de retención de agua de las mismas. Son útiles como complementarios en las diuresis mercuriales.

Los diuréticos xánticos, salinos y mercuriales son conocidos desde hace muchos años, y puede decirse que han dado de sí todo lo que podían dar. Lo nuevo en el campo de la diuresis es la aparición de productos que actúan modificando la acción de enzimas en la propia célula renal. La acción de estos elementos es todavía imperfectamente conocida, pero si se sabe que es muy activa. Se hará referencia a algunos de tales elementos. (8)

Diuréticos de acción directa. Los más interesantes son los que modifican la anhídrida carbónica, por una parte, y los que inhiben la acción de la hormona antidiurética hipofisiaria, por otra parte

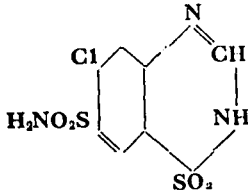
La anhídrida carbónica tiene como papel el de catalizar en los túbulos el equilibrio entre agua y CO₂ por un lado, y ácido carbónico por otro. Si esta reacción carbónico-anhídrida se bloquea, cesa la eliminación de H y se elimina Na y K, bajando en la sangre la reserva alcalina (acidosis). Si se tiene por un lado la acidosis y por otro el arrastre de agua al eliminarse Na y K (como bicarbonatos y fosfatos) se obtiene mayor diuresis. La orina llega a tener pH hasta de 9, es decir, gana en alcalinidad lo que la sangre gana en acidez.

Como el organismo a todos los desajustes presenta reacciones defensivas, el fenómeno se vuelve cíclico y al cabo de cierto tiempo (6 a 12 hs) pasado el bloqueo enzimático se invierten los fenómenos antes citados. Entre los compuestos de este grupo se encuentran la acetazolamida o Diamox, y las clorotiácidas, compuestos de poca toxicidad y que son eliminados en poco tiempo y casi en su totalidad. Químicamente son derivados sulfamídicos o pirimidínicos. (8)



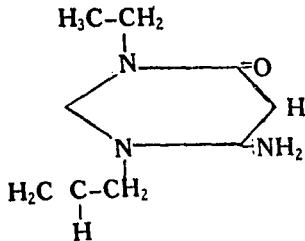
Acetazolamida

5 - acetamido, 1, 3, 4, tiodazol - 2 sulfonamida.



Cloriotiácida

6-cloro-7-sulfamil-1,2,4,-benzotiácida
1,1-di-6xido.



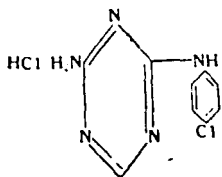
Aminoisometradine

1-alil-3-etil-6-tetramino-hidropiridina.

La acetazolamida es un potente inhibidor de la anhidrasa carbónica; representa uno de los agentes diuréticos más eficaces y más usados en el edema del embarazo. La diuresis que produce suele ser muy grande (dosis de 500 mg.) y por ello no es aconsejable, ya que va seguido de pérdida de peso, alrededor de 2 kg.-24 hr, lo que no es conveniente en estos casos.

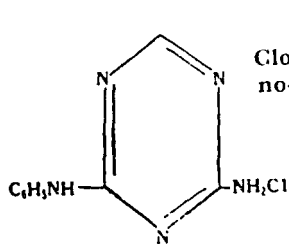
Además, va acompañado de disminución de la presión arterial y albuminuria. No se aconseja administrarla por períodos largos porque el individuo crea resistencia a la droga. (7)

Otro grupo muy interesante de diuréticos de acción directa sobre los túbulos renales, probablemente modificando la acción de la hormona antidiurética hipofisiaria, y quizá la de hormonas corticales, es el de los diuréticos triacínicos. El representante más caracterizado es la clorofenildiaminotriacina. (1)

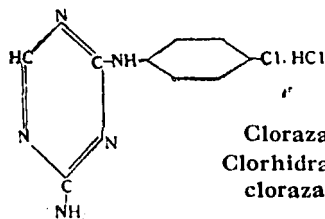


Clorofenildiaminotriacina
Clorhidrato de N-P-clorofenil-2, 4-diamino-s-triacina.

En el grupo de las triacinas no solo se encuentra la clorofenildiaminotriacina sino que existen numerosos compuestos de acción diurética, pero la clorofenildiaminotriacina es uno de los mejor conocidos debido a los numerosos ensayos que se han efectuado, tanto en animal como en el hombre. Entre los diuréticos del grupo de las triacinas se tienen a la amazonina y al clorazanil (Daquín), cuyas fórmulas son las siguientes: (5)



Amazonina
Clorhidrato de 2-amino-4-anilino-1, 3, 5-triacina.



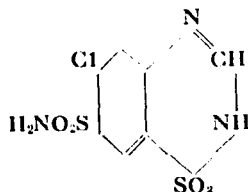
Clorazanil
Clorhidrato de clorazanil.

Modo de acción. Si el modo de acción de los mercuriales, los salinos y los xánticos está bastante bien aclarado, el de los diuréticos directos, y en particular de los clorotiacídicos y los triacínicos, todavía necesita ser estudiado más a fondo.

En esta tesis se ha propuesto estudiar la acción del más representativo de los clorotiacínicos (clorotiacida) y de los triacínicos (clorofenildiaminotriacina), investigando en el animal los resultados de la administración de cada uno por separado, y de la administración simultánea de los dos. Como lo establecido es que el mecanismo de acción es diferente para unos y otros, se considera de interés averiguar si actuando sobre el riñón en dos sentidos al mismo tiempo, la acción de la clorotiacida y la clorofenildiaminotriacina se sumaba, se potenciaba o se anulaba.

Antes de entrar de lleno en el trabajo realizado, se va a dar las características de cada uno de los diuréticos estudiados.

Clorotiacida. Su nombre químico es el 6-cloro-7-sulfamil 1,2,4-benzotiacida-1,1-dióxido. Polvo blanco, cristalino, inodoro e insípido.



Modo de acción. Si el modo de acción de los mercuriales, los salinos y los xánticos está bastante bien aclarado, el de los diuréticos directos, y en particular de los clorotiacídicos y los triacínicos, todavía necesita ser estudiado más a fondo.

En esta tesis se ha propuesto estudiar la acción del más representativo de los clorotiacínicos (clorotiacida) y de los triacínicos (clorofenildiaminotriacina), investigando en el animal los resultados de la administración de cada uno por separado, y de la administración simultánea de los dos. Como lo establecido es que el mecanismo de acción es diferente para unos y otros, se considera de interés averiguar si actuando sobre el riñón en dos sentidos al mismo tiempo, la acción de la clorotiacida y la clorofenildiaminotriacina se sumaba, se potenciaba o se anulaba.

Antes de entrar de lleno en el trabajo realizado se va a

Por un error de imprenta se omitieron las constantes de la clorotiacida que son:

Fórmula molecular: $C_7H_6N_2S_2ClO_4$

Peso molecular: 295.7

Punto de Fusión: 342°-343° C con descomposición.

Así mismo las longitudes de onda deben expresarse en $m\mu$ y no en μ como se pusieron.

Solubilidad: Escasamente soluble en agua y metanol. Soluble en solución de hidróxido de sodio y en dimetilsulfoxida.

Estabilidad y conservación: En estado sólido es estable indefinidamente. Las soluciones alcalinas de clorotiacida a temperatura elevada se descomponen por hidrólisis de la mitad de la tiadiacina. El compuesto seco se puede almacenar indefinidamente en recipientes cerrados.

Análisis químico: El nitrógeno, el azufre y el cloro contenido en este compuesto se puede apreciar por los métodos usuales y los valores son los siguientes:

Nitrógeno: 14.2 %

Azufre : 21.64%

Cloro : 12.00%

El compuesto se disuelve en solución diluída de hidróxido de sodio y puede ser precipitada de su solución con una solución de ácido clorhídrico diluído.

Análisis cuantitativo: La clorotiacida puede ser titulada cuantitativamente con una solución 0.1 N de hidróxido de sodio usando fenoftaleína como indicador. El compuesto es biácido, por lo que dos moléculas de hidróxido de sodio equivalen a una molécula de clorotiacida.

Factor: 1 ml. de solución 0.1N de NaOH : 0.01478 g de clorotiacida.

La absorción de la clorotiacida en dimetilsulfóxido (1%) a 279 μ oscila entre 380 y 420.

Farmacología: La clorotiacida es un potente diurético no mercurial. Inhibe la reabsorción tubular de sodio y cloruros, produciendo una rápida y elevada diuresis (agua y electrólitos) por corto período de tiempo.

Toxicidad: Prácticamente ninguna, incluso a dosis altas. No existe peligro dentro de los niveles terapéuticos.

Dosis: 1 a 2 g. por día.

Según los datos de la literatura, la clorotiacida tiene un amplio espectro en la eliminación de electrólitos y su efecto diurético es igual o mayor que el de otros diuréticos administrados por vía bucal. Además, se ha comprobado que la excreción de agua y electrólitos está en relación con la dosis; el efecto que se obtuvo en la excreción de agua y Na al administrar dosis de 10 mg. es de 3 a 4 veces mayor que cuando se administró 0.5 mg.-Kg. de peso. Hubo un moderado aumento cuando se cambió la dosis de 0.5 a 2 mg.-Kg., pero cuando la dosis se aumentó a 10 mg.-Kg. la respuesta fue muy grande, la excreción de sodio fue 20 veces mayor que la de los controles. La eliminación de agua aumentó 6 veces. La excreción de cloro es paralela a la de sodio. La eliminación de potasio también aumentó.

El máximo efecto de la clorotiacida es a los 40 minutos de su administración por vía intravenosa y empieza a descender a la hora, hora y media después. Como siempre, después de 10 mg.-Kg. la respuesta diurética continúa con un marcado grado después de 4 hs.

Por vía bucal la respuesta al fármaco se observó a las 4 hs. de administrado, con persistencia de la respuesta y un ligero descenso a las 12 hs. y regreso a los niveles de control a las 18 hs.

Los estudios indican que las dosis eficaces en el hombre varían de 1000 a 2000 mg. Una dosis de 4000 mg. por día no produce ninguna toxicidad, pero no se presentan efectos diuréticos adicionales.

Una administración continua de clorotiacida, y por ello una diuresis persistente, va acompañada de pérdida de peso.

La clorotiacida en los animales altera la excreción renal de sodio, potasio y cloruro. El exámen de la orina después de la administración de clorotiacida revela que el anión más abundante es el cloro; el sodio y el potasio como cationes se encuentran en cantidades mayores. Esto hace pensar que su primer efecto es el de inhibir la reabsorción de cloro. También el compuesto puede actuar primero inhibiendo la reabsorción de sodio con el consiguiente cambio de sodio y potasio en la porción distal del túbulo.

El efecto de la clorotiacida en la hemodinamia renal no modifica la presión sanguínea con las diferentes dosis administradas; solo después de 3 hs. y con dosis de 10 mg.-Kg. se presenta abatimiento de dicha presión, debido probablemente a la pérdida de agua y sodio durante la diuresis.

La respuesta diurética de la clorotiacida no se puede atribuir a un aumento en la filtración glomerular, sino que se debe al bloqueo de reabsorción de agua y electrólitos en el túbulo renal.

El mecanismo de acción de la clorotiacida no ha sido bien dilucidado. Aún cuando no se ha encontrado que este compuesto inhibe la anhidrasa carbónica eritrocítica in vitro y puede producir una diuresis bicarbonatada en perros, su efecto no ha sido demostrado en el hombre con dosis relativamente grandes.

Gran número de observaciones sugieren que existe un modo de acción diferente entre la clorotiacida y otros diuréticos. La clorotiacida es diferente de los mercuriales, no es potenciada por el cloruro de amonio; continúa teniendo efecto después de desarrollarse la alcalosis hipoclorémica y es también eficaz en pacientes resistentes a los diuréticos mercuriales; aún más, se ha encontrado que sus efectos aumentan los de la meralurida o los inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida).

La diferente respuesta entre la meralurida y la clorotiacida da una idea del sitio de acción de la misma. El hecho de que el aumento de la excreción de agua "libre" durante la diuresis no cambie o disminuya ligeramente después de la clorotiacida, y se eleve después de la meralurida, puede ser interpretando como evidencia de los diferentes sitios de acción. Según los conceptos corrientes de fisiología renal, el agua "libre" hace eficaz la reabsorción selectiva del soluto en el túbulo distal. La meralurida actúa probablemente muy próxima al sitio de formación de agua "libre".

La clorotiacida aumenta el volumen urinario igual que la meralurida, pero con gran aumento del soluto, posiblemente porque actúa más lejos que el mercurio del sitio donde el agua "libre" es producida por reabsorción del soluto.

Los efectos de la clorotiacida refuerzan a los mercuriales o los inhibidores de la anhidrasa carbónica, y parecen independientes de la concentración de cloruro en el plasma.

La clorotiacida es un potente inhibidor de la reabsorción tubular del sodio.

En pruebas corrientes su administración diaria mantiene su eficacia (en contraste de los inhibidores de la anhidrasa carbónica).

Comparando la clorotiacida con los otros diuréticos bu-

cales en el máximo de las dosis clínicas toleradas y utilizando las técnicas adecuadas, parece ser más potente en el aumento de sodio que el cloranedrín y la acetazolamida. (4, 6, 7).

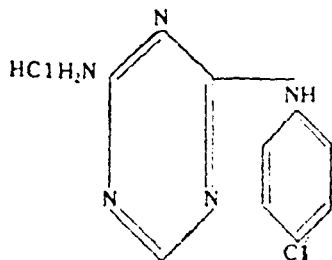
Clorofenildiaminotriacina. Su nombre químico es clorhidrato de N-p-clorofenil-2,4-diamino-s-triacina. Conocido también como cloropturón, comercialmente se le conoce como Orpidán. Se presenta en polvo blanco, cristalino e insípido.

Fórmula molecular: $C_9H_9N_3Cl \cdot ClH$

Estructura molecular:

Peso molecular: 259.95

Punto de fusión: 82°C



Solubilidad: Muy poco soluble en agua (dando solución ácida), soluble en ácido fórmico, metanol y etanol.

Estabilidad y conservación: El producto es estable, debe almacenarse en estado seco y en recipientes bien cerrados.

Análisis químico: a) La base libre disuelta en alcohol tiene absorción máxima del espectro ultravioleta a 272 μ y 210 μ

La absorción mínima es de 235 m μ .

b) El coeficiente de extinción es:

272 μ E	=	22.10 ³
210 μ E	=	29.10 ³
235 μ E	=	9.10 ³

Pruebas de pureza: 1) Añádase 0.1 g. de la sustancia a 100 ml. de ácido clorhídrico 0.1 N y entíbiase; se obtiene una solución clara. Añadiendo 10 ml. de solución de acetato sódico 1 N precipita la base libre.

2) Calcinando 0.2 g. de la sustancia en un crisol de porcelana no queda residuo.

3) Hiérvase 0.1 g. de la sustancia con 10 ml. de solución de carbonato de sodio 2 N y fíltrese. Acidifíquese el filtrado con ácido nítrico 2 N y después añádase solución de nitrato de plata. Se formará un precipitado abundante soluble en solución de hidróxido de amonio.

4) El contenido de nitrógeno determinado por el método de Kjeldhal, debe ser de 27.15% aproximadamente.

Partiendo de que los derivados, xantínicos poseen numerosos enlaces N-C-N Lipschitz y Hadidian pudieron probar que existen sustancias que sin ser del grupo xántico tienen los enlaces mencionados y poseen acción diurética.

Al estudiar las triacinas se demostró que el clorhidrato de N-p-clorofenil-2,4-diamino-s-triacina tenía actividad diurética notable y era muy poco tóxico para el organismo. La posición **para** del cloro es de suma importancia en relación con sus propiedades farmacológicas.

En su empleo farmacológico se demostró que aumenta

la diuresis de tres a cuatro veces en la rata blanca. La administración repetida del fármaco no disminuye su acción farmacológica. Además, se ha encontrado que tiene efecto diurético mucho mayor que la urea, la teofilina y la teobromina.

La dosis eficaz empleada es de 1 a 2 mg.-Kg. de peso diarios, mientras que la dosis letal DL_{50} , Zsoldos en ratas blancas es de 1000 mg.-Kg. cantidad extraordinariamente grande, por lo que el margen de seguridad es sumamente amplio; los animals tratados por un tiempo largo con clorofenildiaminotriacina no presentan ninguna alteración anatomopatológica.

Se puede decir que en plazo de 72 hs. es totalmente eliminada; al administrar dosis de 2 mg.-Kg. el 80% de esa cantidad es eliminada a las 48 hs. Los mismos estudios se efectuaron en el hombre; el 70% se recuperó en las 48 hs. siguientes

Las muchas pruebas que se han llevado a cabo demuestran que dicha sustancia no altera la filtración glomerular ni el flujo sanguíneo renal; se supone que la diuresis se debe a inhibición de la reabsorción tubular, tanto de líquido como de electrolitos (Szabo, Clauder y Magyar). Su modo de acción consistiría en contrarrestar la acción antidiurética de la hormona hipofisiaria. Aumenta principalmente la diuresis hídrica (hidrurético).

Que el lugar donde se desarrolla la acción del fármaco es el túbulo renal se ha puesto de manifiesto por el hecho de que la densidad de la orina disminuye mucho antes de que empiece la diuresis; generalmente la diuresis cae por abajo de 1010; al interrumpir la administración del medicamento, vuelve a aumentar inmediatamente.

El efecto diurético de la clorofenildiaminotriacina no se presenta bruscamente sino que alcanza su máximo en las primeras 24 hs. y dura de uno a dos días de suprimida la medicación.

La diuresis suele aumentar ligeramente desde el primer día para alcanzar su máximo al segundo o tercero, persistiendo este máximo los días y aún las semanas en que se continúe el tratamiento, y siempre según la intensidad de retención acuosa. El máximo efecto se obtiene la primera semana de tratamiento; después suele disminuir algo, pero no se debe a que el fármaco disminuya en su acción, sino a la disminución de los depósitos acuosos.

Al suspender la medicación por unos días y reanudarla se observa que se obtiene la eficacia inicial; es por ello que se aconseja la administración intermitente, porque la eficacia del fármaco parece ser mejor en los edemas rebeldes.

La clorofenildiaminotriacina se utiliza principalmente

en la insuficiencia cardíaca congestiva con edemas, en ascitis de los cirróticos, en el edema nefrótico, edemas por hipoproteínea, etc. alcanzando la diuresis hasta un 300%

Se han observado casos en que el volumen de orina oscilaba entre 500 y 600 ml. como promedio, y se alcanzaron cifras de 1000 a 2200 ml. después de administrar el medicamento.

Administrando el diurético en dosis de 1 mg.-Kg. el nivel de electrólitos eliminados se mantiene por debajo de las cifras obtenidas en los controles.

Además, a un grupo de ratas se les administró un inhibidor de la anhidrasa carbónica para probar que la acción del diurético no resulta de la inhibición de dicha anhidrasa carbónica. (1, 2, 3, 10, 11, 12, 13).

**Cuadro Comparativo de Clorotiacida y
Clorofenildiaminotriacina.**

	Clorotiacida	Clorofenildiaminotriacina
Fórmula:		
Acción	Salurético. Sobre todo Na y Cl; menos K, CO_3H^1 .	Hidrurético. Inhibe reabsorción tubular de H_2O y sales en pequeña cantidad.
Toxicidad	Puede administrarse por períodos largos sin que se presenten fenómenos tóxicos. Se han presentado casos con eczema y otros con náuseas y vómitos.	Los pacientes se quejan de sed desde el principio de su administración. A dosis altas produce trastornos digestivos y algunas alteraciones en la fórmula leucocitaria, pero no a las dosis en que se administra comunmente.
Acción	La diuresis comienza bruscamente, a las 2 hs. y empieza a disminuir a las 12 hs. llega a niveles normales a las 18 hs.	La diuresis se presenta poco a poco, alcanza su máximo a las 24 hs. Dura de uno a dos días.
Comparación.	Tiene acciones más intensas que la acetazolamida.	De acción 5 a 10000 veces mayor que la urea.
Dosis Experimental	En ratas a dosis de 10 a 20 mg-100 g.	En ratas a dosis de 0.4 a 0.8 mg.-100 g.
Dosis en Hombre	250 mg. cuatro veces al día.	1 a 2 mg.-Kg. diarios.

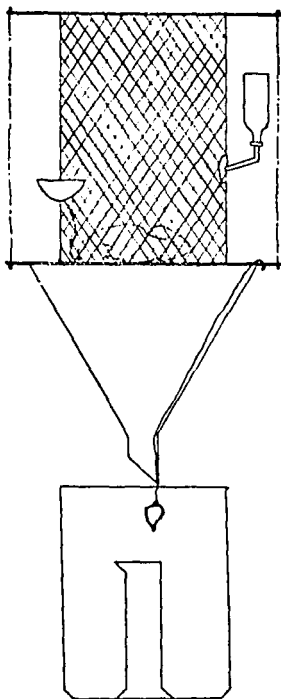
DL50	1000 mg.-Kg. de peso en rata blanca.	1000 mg.-Kg. de peso en rata blanca.
Indicaciones.	En todo tipo de edemas, principalmente en enfermos cardíacos.	En todo tipo de edemas (cardíacos y hepáticos principalmente).
Eliminación.	24 hs.	48 a 72 hs.

C A P I T U L O I I
P A R T E E X P E R I M E N T A L
a) M E T O D O S .

El aparato empleado para vigilar la diuresis consiste en una jaula de alambre, colocada sobre un embudo, el cual lleva en la punta una pera de vidrio por la que escurre la orina; ésta cae en una probeta colocada dentro de un vaso de precipitados. La pera de vidrio sirve además para separar la orina de las materias fecales, las cuales pasan al vaso antes citado.

Las ratas se colocan en las jaulas y se les pone el agua en un recipiente que termina en un tubo de luz muy estrecha, pegado a la pared de la jaula; esta tiene un orificio por donde la rata asoma la cabeza y toma agua. En el lado opuesto se encuentra el comedero, unido a la jaula por un balancín. En el momento en que la rata quiere comer apoya las patas delanteras sobre el comedero y lo inclina hacia el interior de la jaula. Esto permite utilizar comida en pasta y evita que el animal agarre la comida con sus patas y la disperse en la jaula.

Se utilizaron 6 jaulas en este ensayo. En cada jaula se coloca una rata, debiéndose asear dicha jaula todos los días es por ello que las ratas se cambian cada 24 hs. de jaula. Para evitar errores se hace coincidir la última lectura de la diuresis, o sea a las 24 hs., con el aseo.



**Jaula para Control
de Diuresis.**

En el comedero se colocan 30 g. de alimento en polvo y se mezclan con 40 g. de agua; al día siguiente se retiran las ratas y se ponen los comederos en la estufa desecadora por

24 hs.; se pesan luego nuevamente, sacando por diferencia la cantidad de alimento seco ingerido por 24 hs.

En la probeta donde se recolecta la orina se colocaba 1 ml. de alcohol butílico para evitar evaporación de orina. Las lecturas de la diuresis se hicieron a las 5 y a las 24 hs. de haber tratado a los animales siguiendo el mismo sistema durante las semanas de control.

Las ratas utilizadas eran ratas machos de la cepa Wistar de los laboratorios "Biocontrol, S. A." y el alimento "Purina", especial para ratas. El peso promedio de todas las ratas era 225 g.

Con la orina recolectada en 24 hs. se hicieron determinaciones de sodio, potasio, cloruros y densidad.

Para la **determinación de sodio y potasio** se utilizó el flammómetro "EEL". Se excitan estos elementos que se encuentran en la orina proyectando en forma atomizada el líquido a través de una flama de gas.

Los elementos excitados emiten sus espectros característicos, que se hacen pasar por filtros adecuados con el objeto de seleccionar las rayas espectrales del elemento que se trata de estimar. La intensidad luminosa de las rayas mencionadas es función de la concentración de la sustancia. La luz atraviesa el filtro conveniente sobre una celdilla fotoeléctrica que

acciona un galvanómetro cuya lectura se refiere a una gráfica (obtenida con soluciones estandar) y valuada generalmente en meq%. Esta da finalmente la concentración de la sustancia.

La **determinación de cloruros** se hizo según el método de Schales y Schales: Al ser tratado el cloruro con nitrato mercúrico, el exceso de mercurio es indicado por el color azul violeta formado por la difenilcarbazona.

La **determinación de la densidad** se llevó a cabo por medio de picnómetros.

Con estos métodos se hicieron tres series experimentales: una por vía bucal y dos por vía subcutánea con dosis diferentes.

En cada ensayo se utilizaron dos lotes (A y B) de 3 animales cada uno. El mismo tratamiento se siguió durante una semana y fue cambiado a la siguiente. Al finalizar cada semana las ratas descansan un período de 48 hs.

Los planes de los tres ensayos son los siguientes:

1o) Ensayo por vía bucal que duró 7 semanas de acuerdo con el siguiente plan:

	Lote A	Lote B
Semana I	Control	Control
Semana II	Clorofenil- diaminotriacina	Clorotiacida

Semana III	Control	Control
Semana IV	Clorotiacida	Clorofenildia- minotriacina
Semana V	No se llevó	ningún control
Semana VI	Clorofenildia- minotriacina	Clorotiacida
Semana VII	Control	Control

2o) Ensayo por vía subcutánea con dosis bajas que duró 7 semanas de acuerdo con el siguiente plan:

	Lote A	Lote B
Semana I	Control	Control
Semana II	Clorofenildia- minotriacina	Clorotiacida
Semana III	Control	Control
Semana IV	Clorotiacida	Clorofenildiami- notriacina
Semana V	Control	Control
Semana VI	Mezcla de los dos productos	Mezcla de los dos productos
Semana VII	Control	Control.

3o) Ensayo por vía subcutánea con dosis altas que duró 7 semanas con el mismo plan que el ensayo anterior.

En el primer ensayo (por vía bucal) se dio a los animales los productos mezclados con el alimento. La clorotiacida a

dosis de 5 mg. por 100 g. de rata y la clorofenildiaminotriacina a la dosis de 0.2 mg. por 100 g. En la quinta semana no se llevó ningún control por razones técnicas. En la sexta semana las dosis de las dos sustancias fueron 4 veces mayores. No se hicieron en este ensayo determinaciones de electrólitos y densidad.

En el segundo ensayo (por vía subcutánea) se han utilizado dosis de clorofenildiaminotriacina de 0.4 mg.-100 g. de rata y de clorotiácida 10 mg.-100 g. de rata. Los dos productos se disolvieron en propilenglicol. Durante el período de control las ratas recibieron diariamente una inyección subcutánea de propilenglicol correspondiente a la cantidad que deberían recibir durante la semana de tratamiento. En este ensayo se hicieron determinaciones de sodio, potasio, cloruros y densidad.

En el tercer ensayo (vía subcutánea) se han utilizado dosis de clorofenildiaminotriacina de 0.8 mg.-100 g. de rata y de la clorotiácida 20 mg.-100 g. de rata. Los dos productos se disolvieron en propilenglicol. Durante el período de control se suprimió la administración de propilenglicol. En este ensayo se hicieron determinaciones de sodio, potasio, cloruros y densidad.

b) RESULTADOS.

Los datos del primer ensayo (vía bucal) figuran en las tablas siguientes:

SEMANA I. CONTROL.

Rata	Sust. adm.	mg. adm.	g. alimento	g. agua	ml. orina.
0	—	—	16.3	16.5	8.8
1	—	—	21.7	23.0	9.0
2	—	—	20.4	22.8	8.1
3	—	—	17.7	20.3	7.3
4	—	—	18.8	21.8	9.6
5	—	—	17.1	21.1	9.0

Los centímetros cúbicos de orina se refieren al volúmen emitido por las ratas en 24 hs. y son los promedios de 4 determinaciones

SEMANA II.

Rata	Sust. adm.	mg. adm.	g. alimento	g. agua	ml. orina.
0	Clorotiaci-	5 mg.	17.9	15.6	7.5
1	da "	" "	25.3	30.5	11.5
2	" "	" "	22.2	26.3	8.6
3	Clorofenil-	0.2 mg.	18.5	19.0	9.0
4	diamino-	" "	19.6	21.3	9.0
5	triacina	" "	18.4	15.4	7.3

SEMANA III. CONTROL.

Rata	Sust. adm.	mg. adm.	g. alimento	g. agua	ml. orina.
0	—	—	21.8	21.5	8.5
1	—	—	23.4	27.0	10.8
2	—	—	21.4	27.2	10.0

3	—	—	19.0	26.2	9.5
4	—	—	22.0	27.7	8.8
5	—	—	20.8	20.7	8.6

SEMANA IV.

Rata	Sust. adm.	mg. adm.	g. alimento	g. agua	ml. orina.
0	Clorofenil-	0.2 mg.	25.8	21.6	8.5
1	diamino-	" "	24.3	29.1	10.1
2	triacina	" "	22.3	29.2	10.1
3	Clorotiacci-	5 mg.	19.6	20.7	9.3
4	da "	" "	20.7	24.0	10.0
5	" "	" "	20.6	23.0	10.3

SEMANA VI.

Rata	Sust. adm.	mg. adm.	g. alimento	g. agua	ml. orina.
0	Clorotiacci-	20 mg.	16.6	21.2	11.1
1	da "	" "	25.8	21.2	12.2
2	" "	" "	14.6	28.3	7.3
3	Clorofenil-	0.8 mg.	18.2	22.9	10.0
4	diamino-	" "	20.0	28.7	10.0
5	triacina	" "	18.5	24.1	8.6

SEMANA VII. CONTROL.

Rata	Sust. adm.	mg. adm.	g. alimento	g. agua	ml. orina.
0	—	—	18.4	22.2	10.3
1	—	—	19.2	10.5	11.4
2	—	—	18.1	35.9	11.4
3	—	—	18.8	19.5	11.1
4	—	—	21.8	26.8	12.7
5	—	—	21.4	27.4	13.5

Los promedios totales de las semanas I a IV figuran en la siguiente tabla:

	mg. adm.	g. alimento	g. agua	ml. orina.
Control	—	20.8	22.9	8.6
Clorotiacida	5 mg.	21.0	23.3	9.5
Clorofenildia- minotriacina	0.2 mg.	21.4	22.6	9.0

Los promedios totales de las semanas VI y VII figuran en la siguiente tabla:

	mg. adm.	g. alimento	g. agua	ml. orina.
Control	—	19.7	23.7	8.9
Clorotiacida	20 mg.	19.0	23.5	10.2
Clorofenildia- minotriacina	0.8 mg.	18.5	21.9	9.5

Con las dosis utilizadas se nota un efecto diurético muy débil.

Los resultados del segundo ensayo (por vía subcutánea con dosis bajas) figuran en las siguientes tablas:

Rata	Sust. adm.	Diuresis	Densidad	Sodio	Potasio	Cloruros
5 h. 24 h.						
0	Clorofenil-	6.3	46.5	—	0.993	1.348
1	diamino-	6.5	56.8	—	1.29	0.969
2	triacina	6.3	42.8	—	1.269	1.037
3	Clorotia-	3.3	16.3	—	0.449	1.357
4	cida	2.0	18.8	—	0.502	0.956
5	" "	4.2	16.8	—	0.546	1.049

Los centímetros cúbicos de orina son los promedios de 4 determinaciones. El sodio, potasio y cloruros son expresados en meq 24 hs. Estas determinaciones y la de la densidad se hacen en la orina de 24 hs.

CONTROL.

Rata Sust. adm. Diuresis Densidad Sodio Potasio Cloruros
5 h. 24 h.

0	—	1.8	20.8	1.034	0.995	15.48	0.827
1	—	2.1	20.6	1.030	0.612	17.97	1.826
2	—	1.2	12.4	1.039	0.773	15.46	1.023
3	—	2.3	16.8	1.042	0.767	19.86	1.404
4	—	1.3	11.0	1.044	0.533	13.89	0.808
5	—	1.8	10.6	1.039	0.516	10.96	0.632

Rata Sust. adm. Diuresis Densidad Sodio Potasio Cloruros
5 h. 24 h.

0	Mezcla de	5.6	40.6	1.024	1.15	21.19	1.154
1	los dos-	6.0	22.5	1.031	1.18	23.09	1.163
2	productos	5.0	23.5	1.019	1.14	16.61	0.989
3	Mezcla de	5.2	18.0	1.042	0.916	16.95	0.952
4	los dos-	3.0	21.8	1.022	1.071	17.48	0.952
5	productos	4.1	20.0	1.036	1.118	24.42	1.36

CONTROL.

Rata Sust. adm. Diuresis Densidad Sodio Potasio Cloruros
5 h. 24 h.

0	—	2.3	19.6	1.039	1.103	14.30	1.60
1	—	2.0	10.0	1.061	0.821	11.85	1.287
2	—	3.3	18.1	1.042	1.055	14.90	1.41
3	—	3.1	20.2	1.046	1.267	16.92	1.611
4	—	1.5	11.6	1.047	0.787	13.00	0.888
5	—	3.1	14.6	1.050	1.053	18.96	1.89

Los promedios totales figuran en la siguiente tabla:

	Diuresis 5 h. 24 h.	Densidad	Sodio	Potasio	Cloruros
Control	2.06 15.55	1.06587	2.224	15.341	1.26
Clorotiacida	3.1 17.3	—	0.499	18.57	1.12
Clorofenidia- minotriacina	6.3 46.7	—	1.184	17.23	1.11
Mezcla de los Productos	4.7 25.3	1.02950	1.095	20.07	1.07

Es manifiesto que la diuresis llega a un valor de 300% con clorofenildiaminotriacina, de 175% con clorotiacida y de 275% con ambos diuréticos simultáneamente, teniéndose en cuenta los valores a las 5 hs.

La eliminación de sodio y cloruros se modifica muy poco. Parece casi independiente de la eliminación de agua.

La eliminación de potasio aumenta paralelamente a la eliminación de agua. Al administrar juntos clorotiacida y clorofenildiaminotriacina la eliminación de potasio es máxima, en números redondos 33% mayor que en el período de control.

Los resultados del tercer ensayo (por vía subcutánea con dosis altas) figura en las siguientes tablas:

SEMANA I. CONTROL.

Rata	Sust. adm.	Diuresis 5 h. 24 h.	Densidad	Sodio	Potasio	Cloruros
0	—	1.7 12.4	1.06721	2.902	2.835	1.282
1	—	1.3 11.1	1.06304	2.367	2.476	1.529
2	—	1.6 9.4	1.06818	2.148	2.672	1.261
3	—	1.3 6.3	1.07091	1.704	1.732	0.914
4	—	1.7 7.8	1.06458	1.577	1.956	0.897
5	—	1.8 14.6	1.06133	2.649	2.375	1.706

Los centímetros cúbicos de orina son los promedios de 4 determinaciones. El sodio, potasio y cloruros son expresados en meq 24 hs. Estas determinaciones y la de la densidad se hacen en la orina de 24 hs.

SEMANA II.

Rata	Sust. adm.	Diuresis	Densidad	Sodio	Potasio	Cloruros	
		5 h.	24 h.				
0	Clorofenil-	8.5	49.2	1.01259	2.924	4.142	1.528
1	diamino-	5.7	40.5	1.01675	2.479	4.434	1.401
2	triacina	5.6	39.2	1.00961	2.469	3.743	1.098
3	Clorotia-	5.9	18.3	1.03215	1.648	2.428	0.860
4	cida	5.3	18.6	1.03305	1.852	2.647	1.084
5	" "	3.7	21.1	1.03581	2.787	2.751	1.204

SEMANA III. CONTROL.

Rata	Sust. adm.	Diuresis	Densidad	Sodio	Potasio	Cloruros	
		5 h.	24 h.				
0	—	2.1	17.0	1.04748	2.495	4.178	1.397
1	—	2.6	11.3	1.04633	1.635	2.527	1.210
2	—	3.5	16.6	1.02924	3.104	2.968	1.650
3	—	1.5	14.0	1.04979	2.223	3.136	1.390
4	—	1.6	8.0	1.06236	1.348	2.008	0.828
5	—	2.0	9.1	1.05886	1.247	2.070	0.930

SEMANA IV.

Rata	Sust. adm.	Diuresis	Densidad	Sodio	Potasio	Cloruros	
		5 h.	24 h.				
0	Clorotia-	2.0	—	—	—	—	
1	cida	4.7	14.6	1.03745	2.087	3.273	0.639
2	" "	6.1	19.5	1.03116	3.180	3.978	0.852
3	Clorofenil-	5.8	39.6	1.01248	5.243	8.554	1.670
4	diamino-	5.8	40.5	1.01447	5.630	6.587	1.571
5	triacina	5.7	41.7	1.01793	5.903	7.021	1.821

SEMANA V. CONTROL.

	Rata Sust. adm.	Diuresis	Densidad	Sodio	Potasio	Cloruros	
		5 h.	24 h.				
0	—	1.1	8.0	1.06324	1.944	1.629	0.804
1	—	1.8	14.0	1.06628	3.460	3.087	2.402
2	—	3.6	15.7	1.05717	2.983	3.925	1.687
3	—	3.8	13.7	1.05982	3.420	3.233	1.470
4	—	5.2	18.7	1.05623	3.706	4.212	2.145
5	—	2.7	6.7	1.06491	2.103	1.675	0.672

SEMANA VI.

	Rata Sust. adm.	Diuresis	Densidad	Sodio	Potasio	Cloruros	
		5 h.	24 h.				
0	Mezcla de	4.8	22.0	1.02155	1.739	3.080	1.894
1	los dos-	5.5	19.3	1.03153	2.321	3.358	1.837
2	productos	4.1	17.1	1.02098	2.474	2.299	5.467
3	Mezcla de	5.1	21.1	1.02304	1.521	3.213	2.051
4	los dos-	8.5	22.0	1.02540	1.553	3.146	2.021
5	productos	6.1	17.5	1.02892	2.073	2.497	1.737

SEMANA VII. CONTROL.

	Rata Sust. adm.	Diuresis	Densidad	Sodio	Potasio	Cloruros	
		5 h.	24 h.				
0	—	1.5	10.1	1.05018	2.262	1.201	1.010
1	—	0.6	11.3	1.06579	2.689	2.502	1.115
2	—	3.1	31.3	1.03080	5.784	7.264	1.412
3	—	2.0	10.1	1.06232	2.240	2.494	1.109
4	—	1.5	5.3	1. —	1.362	0.715	0.660
5	—	1.6	13.8	1.05829	3.180	2.801	1.384

Los promedios totales figuran en la siguiente tabla:

	Diuresis		Densidad	Sodio	Potasio	Cloruros
	5 h.	24 h.				
Control	2.31	12.3	1.05768	2.505	2.802	1.361
Clorotiacida	4.05	18.1	1.03230	2.364	2.442	0.897
Clorofenildiaminotriacina	5.4	36.5	1.01397	4.108	5.746	1.514
Mezcla de los Productos	5.6	19.8	1.03006	1.946	2.932	1.964

Es manifiesto que la diuresis llegue a un valor de 260% con clorofenildiaminotriacina, de 184% con clorotiacida de 242% con ambos diuréticos simultáneamente, con dosis de cada uno de los diuréticos equivalente al 50% de la empleada en ensayos anteriores.

La eliminación de sodio aumentó y disminuyó paralelamente a la diuresis con clorofenildiaminotriacina y clorotiacida; con la mezcla disminuyó manifiestamente hasta valores inferiores a los de control.

La eliminación de cloruros se modificó muy poco con clorofenildiaminotriacina, bajó con clorotiacida (alrededor de 25%) y con la asociación aumentó (alrededor de un 33%)

La eliminación de potasio aumentó netamente con clorofenildiaminotriacina (alrededor de 100%); disminuyó un poco con clorotiacida. No se modificó con la asociación clorofenildiaminotriacina - clorotiacida.

La densidad con clorofenildiaminotriacina alcanza valores inferiores a 1.020; con clorotiacida alcanza valores inferiores a 1.040; con la mezcla de ambos productos los valores oscilan alrededor de 1.030. El empleo de los tres productos da valores inferiores a los de control. (1.060).

CAPITULO III

DISCUSION

La aparición de inhibidores de la anhidrasa carbónica ha puesto en manos del médico diuréticos muy enérgicos pero peligrosos y de acción temporal. Cuando el organismo se halla en trance de grave acidosis por pérdida de sodio (y, en proporción de potasio), la acción de inhibidores de la anhidrasa carbónica disminuye o desaparece. Además, estos compuestos al modificar la reserva alcalina perturban el equilibrio hídrico de la economía. Por eso se han empleado como anti-epilépticos y con otras indicaciones.

La acción de los triacénicos, mucho más potente que la de todos los diuréticos (se emplean en el hombre en dosis de miligramos, al paso que los inhibidores de la anhidrasa carbónica se dan en centigramos, y los xánticos en gramos), está todavía llena de incógnitas. No parecen muy tóxicos, pero precisamente por la gran intensidad de su acción probablemente son armas de peligro potencial.

Estos han puesto en manos de los médicos agentes capaces de modificar intensa y rápidamente el equilibrio hidrosalino. Como al mismo tiempo se ha descubierto la importancia de la retención sódica (sospechada hace muchos años, pero no plenamente demostrada) en cardiópatas, epilépticos, embarazadas con tóxicos, etc., puede decirse que se ha creado una situación completamente nueva. Por eso se consideró interesante tratar de comprobar si era posible lograr diuresis intensas en dosis pequeñas de estos productos potencialmente peligrosos, y sumando modos de acción diferentes.

Se cree que las experiencias presentadas, con lotes de animales que sucesivamente eran utilizados para control, para observar la acción de uno y de otro diurético, y, en fin, para demostrar la acción conjunta, permite admitir como buenos los resultados logrados. El número de animales es pequeño para establecer valores estadísticos. Pero, como las diferencias observadas en la diuresis son muy intensas, el efecto parece manifiesto.

Se señalan algunas divergencias entre los resultados obtenidos en esta tesis y los de otros investigadores. En primer lugar poquísima o nula acción por vía bucal. Se cree que puede explicarse, en parte por lo menos, debido a que la solubilidad de ambos diuréticos en agua es menor de la que se

supone en algunos trabajos. Por ello, para vía parental se ha tenido que recurrir al propilenglicol.

En segundo lugar, los animales han aumentado la diuresis potásica en mayor grado que la sódica; esto tampoco coincide plenamente con algunas de las observaciones de la literatura.

En tercer lugar, la eliminación de cloruros ha sufrido poca variación; diversos trabajos señalan que aumenta considerablemente.

Estos datos que divergen de los señalados en la literatura se aportan como se han observado, con todo el peso de los hechos. Se trata de observación, y los datos objetivos pueden requerir interpretaciones diversas, pero por objetivos tienen su valor.

La sinergia parece bastante clara. Así mismo la acción creciente con el aumento de dosis, hasta llegar a valores límites. En fin, la diuresis elevada con dosis 50% de las utilizadas en los ensayos permite admitir que el mecanismo de acción de la clorotiacida es diferente del mecanismo de acción de la clorofenildiaminotriacina.

CAPITULO IV

CONCLUSIONES

Se ha estudiado en la rata la acción de la clorotiácida, de la clorofenildiaminotriácina, y de la mezcla de los dos sobre la diuresis. Primeramente se efectuaron pruebas por vía bucal, luego por vía parental. Los lotes de animales sirvieron sucesivamente como controles y para prueba de cada fármaco.

1. **Ensayo por vía bucal:** Se observa cambio moderado en la diuresis con los dos productos.

2. **Ensayo por vía subcutánea con dosis bajas:** Es manifiesto que la diuresis llega a un valor de 300% con 0.4 mg de clorofenildiaminotriácina por 100 g de animal. Es manifiesto que la diuresis con clorotiácida en dosis de 10 mg 100 de animal llega a un valor de 175%. La diuresis llega a un valor de 275% con ambos diuréticos simultáneamente.

La eliminación de sodio y cloruros se modifica muy poco.

Parece casi independiente de la eliminación de agua. **La eliminación de potasio** aumenta paralelamente a la del agua. Al administrar juntos clorotiacida y clorofenildiaminotriacina la eliminación de potasio es máxima, aproximadamente en 33% mayor que en el período de control.

3. **Ensayo por vía subcutánea con dosis altas:** Se emplean en este ensayo dosis dobles de los tres productos, clorotiacida, clorofenildiaminotriacina y combinación de ambos.

Es manifiesto que la diuresis llega a un valor de 260% con clorofenildiaminotriacina; de 184% con clorotiacida, y de 243% con ambos simultáneamente.

La eliminación de sodio aumentó y disminuyó paralelamente a la diuresis con clorofenildiaminotriacina y clorotiacida; con la mezcla disminuye manifiestamente hasta valores inferiores a los de control.

La eliminación de potasio aumentó netamente con clorofenildiaminotriacina (alrededor de 100%), disminuyó un poco con clorotiacida, y no se modificó con la asociación.

La eliminación de cloro se modificó muy poco con clorofenildiaminotriacina, bajo con clorotiacida (25%) y con la asociación aumentó (33%).

4. Se cree que los datos aportados permiten admitir

que los dos diuréticos estudiados actúan sobre células renales (tubulares) por mecanismos diferentes. Así se explica la acción más intensa de la asociación, y las diferencias en la eliminación de cloro, sodio y potasio.

CAPITULO V

RESUMEN

Se ha estudiado la acción de clorofenildiaminotriacina, clorotiacida y de la combinación de los dos sobre la diuresis, la eliminación de sodio, potasio y cloruros y la densidad de la orina.

Se ha hecho un ensayo por vía bucal y dos por vía subcutánea; en cada ensayo se han utilizado 6 ratas divididas en dos lotes. Cada ensayo duró 7 semanas.

Cada rata fue sometida a tratamientos con los dos productos, con la mezcla y a períodos de control sin tratamiento. El mismo tratamiento con cada rata duró una semana y se cambiaron a la semana siguiente.

———— o O o ————

CAPITULO VI

BIBLIOGRAFIA

- 1.—Kühn, G.
A comparison of the action of various diuretics with special reference to N-p-chlorophenyl 2, 4 diamino-s-triazine (Orpidan).
Klinische Wochenschrift. Vol. 35, No. 7, pág. 346. 1957.
- 2.—Seitz, K.
Acerca de un diurético activo por la vía bucal.
Der deutsche Apotheker. Vol. 8, No. 3. Marzo, 1956.
- 3.—Vida, F.
Acerca del efecto diurético de los nuevos derivados triacínicos.
Die Medizinische. Nr. 17. 1956.
- 4.—Ford, R. V., Moyer, J. H. Spurr, C. L.
Clinical and Laboratory observation on Chorothiazide.
A. M. A. Arch Int. Med. Vol. 100, pág. 583. Octubre, 1957.
- 5.—Miller, D. V., and Ford, R. V.
Observation on Amazonine (W-1191-2), a triazine diuretic compound
J. Lab. and Clin. Med. Vol. 50. Noviembre, 1957.
- 6.—Moyer, J. H., Ford, R. V. and Spurr, C. L.
Pharmacodynamics of Chlorothiazide (Diuril) and orally effective-non-
Mercurial diurectic agent.
A. M. A. Arch. Int. Med. Vol. 100 pág. 632. Octubre, 1957.
- 7.—Finnerty, F. A., Buchholtz, J. H. and Tuckman, J.
Evaluation of Chlorothiazide (Diuril) in the Toxemias of Pregnancy.
New York State J. Med. Vol. 57, pág. 2957. 15 Septiembre, 1957.
- 8.—Velázquez, B. L.
Terapéutica con sus fundamentos de Farmacología.
Madrid, 1958.
- 9.—Wright, S.
Fisiología Aplicada (Patología Funcional).
Quinta Edición Española.
- 10.—Frank, H., y Deuther, H.
Acerca de efecto diurético del clorhidrato de N-p-cloroetil-diamino-triacina
sobre el equilibrio del agua y los electrolitos en el hombre.
Arzeim Forsch, 1958.
- 11.—Kühn, G.
Die Wirkung des N-p-Chlophenyl 2, 4-diamin-s-triazins auf die
- 12.—Heuchel, G.
Kochsalzausscheidung der Ratte.
Münchener Medizinische Wochenschrift, 1956.
- 13.—Lueg, W., y Hess, A.
Experiencia con el nuevo diurético sin mercurio, activo por vía bucal
(Orpidán).
Medizinische Klinik. 1955.
- 14.—Mictine, non-mercurial oral diurectic.
Searle Reference Manual No. 51.