

dad. Posteriormente, el dolor se extiende desde D II a D VI. Se practican las infiltraciones más arriba, con iguales buenos resultados sintomáticos.

En fin de octubre de 1956, muy mejorada.

J. S. T., mujer de treinta y siete años de edad, soltera.

Vista por primera vez en el Instituto Neurológico Municipal de esta ciudad el 15-VII-53.

Desde hace muchos años (infancia), crisis de excitación psicomotora. Cefaleas frecuentes de localización occipital e intermitentes. Artralgias diversas; anteriormente, cefaleas tipo francamente jaquecoso, frontales y frontoparietales, accesionales, etc. Más jaquecas en premenstruo.

Menarquia a los catorce años. Reglas, 4-5, irregulares; últimos años, ritmo 5-29, 31 y 32, algo dolorosas; flujo escaso. Apendicectomizada a los treinta años. Padre, psicópata; madre, jaquecosa y psicópata. Algunos enfermos mentales en rama paterna. No más antecedentes de interés.

Parestesias, cenestesias, angustia, preocupaciones, obsesiva, fóbica y depresiva.

Exploración neurológica, negativa. Puntos suboccipitales, sensibles a presión. Crujidos en hombros a movimientos, más en el izquierdo. Sofocaciones, calores, vértigos e intolerancias digestivas.

Diagnóstico: Poliartritis (y espondilitis cervical), jaquecas, colecistopatía, psicopatía (obsesiva y fóbica), hipoluteinismo y tensión premenstrual.

Tratada adecuadamente (régimen: Alergenol A, va-

cuna, coleréticos y psicoterapia). Mejora ostensiblemente. Prácticamente, curada o remitida. No vuelve hasta el día 11-VII-56; aunque mejorada con respecto a situación inicial, ahora aqueja algias tipo radicular en hipocondrio izquierdo y parte posterior de espalda correspondiente, dorsal izquierda inferior.

Tratamiento: Vacuna antirreumática, etc.

*Infiltación paravertebral a nivel de D VIII izquierda.*  
Seguida de mejoría muy importante:

Día 18-VIII-56. Muy mejorada. Aunque persisten algias, mucho menos intensas en región lumbar izquierda. Otras localizaciones articulares. Nueva infiltración en paravertebral dorsal y lumbar izquierdas.

*Buen resultado.*

Hemos expuesto precisamente dos observaciones de alteraciones lesionales importantes en columna dorsal, y en las que se teme a las infiltraciones regionales, no atreviéndose en general a practicarlas en cadena ganglionar dorsal; pero creemos que puede resolverse este problema, por lo menos en buena parte, practicando infiltraciones paravertebrales en región dorsal, que en nuestras dos observaciones citadas y en otras recogidas nos han proporcionado resultados francamente buenos. Renunciamos a tratar de otras localizaciones, que dejamos para otra ocasión.

## REVISIONES TERAPEUTICAS

### LOS DIURETICOS TRIACINICOS

R. CARRERA MILLET.

Méjico.

Desde hace algunos años las investigaciones químicas y clínicas en el campo de los diuréticos se han orientado hacia la búsqueda de fármacos sin mercurio activos por vía digestiva. Dos pasos hacia adelante en este camino fueron las resinas de intercambio catiónico y los inhibidores de la carboanhidrasa, aquéllas deshidratantes extrarrenales y éstos diuréticos genuinos; pero obtener diuresis clínicamente suficiente es un problema complejo en cuya solución intervienen factores muy diversos, como las causas e intensidad de la retención acuosa, estado funcional del riñón, cuantía del desequilibrio mineral, integridad relativa de las funciones digestivas, situación cardiovascular, armonía o desarmonía endocrina y otros muchos. Este problema siempre ha sido arduo para el clínico y su solución requiere, como siempre, o más que siempre, una comprensión patogénica y un diagnóstico etiológico precisos y claros. Sucesivamente han sido objeto de entusiasmo y han visto agotarse su prestigio la urea, los xánticos, ciertos diuréticos mercuriales, la acetozoleamida y otras sustancias. El deseo natural de progreso y la complejidad de estos problemas explican la tendencia a encontrar nuevos diuréticos que resuelvan una ecuación en la cual no siempre la incógnita es el agua retenida. En éste como en tantos otros problemas

médicos las circunstancias fuerzan a confundir el efecto con la causa. Producto de esta tendencia en la investigación farmacológica son los diuréticos triacínicos.

En 1943, LIPSCHITZ y HADIDIAN se preguntaban a qué debían los xánticos sus propiedades diuréticas, y por entonces establecieron una hipótesis de trabajo según la cual estas sustancias actuarían por tener varios enlaces N-C-N; es decir, que si la hipótesis era cierta, todas las sustancias que tuvieran dichos enlaces serían diuréticas. Un año más tarde consiguieron demostrar que algunos fármacos no xánticos con enlaces N-C-N en su molécula tenían efecto diurético y sus investigaciones fueron comprobadas por CLAUDER, BULCSU, NYARI y KOCH, SZABO, MAGYAR y SZALDOS. A esta época y a estos autores debemos el conocimiento de numerosos diuréticos triacínicos como la formoguanamina, la toluidinotracina, la anilinotracina y la cloroanilinotriacina. Más recientemente (1955-56), HEUCHEL, VIDA, LUEG y HESS, nos han dado a conocer la clorofenildiaminotriacina, sin duda el más interesante de todos ellos.

Si tomamos como módulo de comparación la actividad diurética de la urea, la teobromina tiene 7.2 veces el poder diurético de aquélla, la teofilina 115, el salirgán 400 y la clorofenildiaminotriacina entre 5.000 y 10.000. Las primeras experiencias de farmacología experimental demostraron que en dosis de 2 mg./kg. por vía digestiva multiplica por 3 ó 4 la diuresis de la rata adulta y sana, y también que veinticuatro horas después de dar una sola dosis se ha eliminado el 75 por 100 del fármaco. Por razones

todavía no bien conocidas, este diurético es más activo si se da de modo intermitente y el riesgo de acumulación no es importante en la práctica.

Sobre el modo de acción de la clorofenildiaminotriacina no hay acuerdo general, principalmente porque son muchos los problemas relacionados con el desequilibrio de los líquidos en el organismo. A los mencionados ya añadiremos las alteraciones de la presión oncótica, los cambios en la permeabilidad capilar y las modificaciones en la capacidad de humectación del tejido conjuntivo. En esta constelación la fisiología renal desempeña, como es lógico, un papel importante.

Los únicos datos firmes de que disponemos para conocer, en parte, el modo de acción de la clorofenildiaminotriacina son los proporcionados por SZABO, CLAUDET, MAGYAR y GYORGY, quienes demostraron varios hechos: 1) el volumen de filtración glomerular no aumenta, ni el flujo sanguíneo del riñón, al administrar este fármaco; 2) no hay datos para suponer que la diuresis ocurra por modificaciones en la fisiología hipófisis-hipotalámica; 3) estudios de aclaramiento probaron que la diuresis triacínica se lleva a cabo inhibiendo la reabsorción de agua y cloruro de sodio en el túbulo, siendo independientes las eliminaciones de cada una de estas sustancias.

Que la filtración glomerular no es modificada por el fármaco fué demostrado mediante estudios con aclaramiento de creatinina en el perro (GYORGY) y que el flujo sanguíneo del riñón tampoco se modifica se probó mediante investigaciones de aclaramiento con ácido paraaminohipúrico. Obsérvese un hecho importante: en el caso de los diuréticos mercuriales las eliminaciones respectivas de agua y cloruro de sodio son paralelas, mientras en el de la clorofenildiaminotriacina son independientes. Naturalmente, no sabemos todavía hasta qué punto intervengan en la acción de este fármaco diversos factores extrarrrenales; pero esa eliminación escindida del agua y el cloruro de sodio permiten suponer que quizás desempeñe un papel de no poca importancia la compleja fisiología suprarrenal.

#### ANTECEDENTES CLÍNICOS.

Los primeros datos que obtuvimos sobre la clorofenildiaminotriacina lo destacaron notablemente del resto de los diuréticos triacínicos. En la Clínica Médica del Hospital de Karlsruhe, VIDA hizo un estudio farmacológico previo antes de administrarlo a un grupo de 74 enfermos; las experiencias farmacológicas demostraron que en dosis de 1-2 mg./kg. y día por vía digestiva la clorofenildiaminotriacina tenía propiedades diuréticas notables con ausencia de to-

xicidad. Los animales tratados con estas dosis fueron sacrificados y el estudio histológico de sus vísceras no demostró alteraciones anatomo-patológicas en ningún órgano, a pesar de que el fármaco se había administrado durante mucho tiempo. Ya en la clínica se comprobó que la diuresis aumentaba de 2 a 4 veces, sin que la medicación fracasara en ningún caso, seguramente por un azar favorable. Recordamos un enfermo que nos parece interesante. Era un hombre de cincuenta y ocho años varias veces hospitalizado por tener nefritis crónica, con nefrosis satélite. Ingresó en estado de anasarca y sus edemas eran rebeldes a todo tratamiento; no se dieron diuréticos mercuriales por creer, con sobrada razón, que estaban formalmente contraindicados. Con una dosis diaria de 1-2 mg./kg. de clorofenildiaminotriacina se consiguió diuresis inaudita; la concentración sanguínea de cloruro de sodio aumentó de 580 a 610 mg.; el aumento promedio de la diuresis fué de 300 por 100, y a las tres semanas el paciente había perdido 11 kg. de peso y no tenía edemas. HEUCHEL, de la Clínica Médica Universitaria de Jena, relata su experiencia en 50 enfermos en los cuales, con excepción del edema nefrótico, estaban representadas todas las formas de retención acuosa. El efecto diurético de la clorofenildiaminotriacina fué evidente, destacándose en la casuística algunos cirróticos que reaccionaron de modo notable. Este autor hizo un balance cuidadoso de las diuresis promedias antes y después de dar la clorofenildiaminotriacina. En cuatrocientos sesenta y seis días de observación la diuresis diaria promedia fué de 623 c. c. En quinientos cuarenta y siete días de tratamiento, dando 1-2 mg./kg. y día por vía bucal, dicha diuresis subió a 1.010 c. c., diferencia que tiene importancia estadística y es bastante expresiva.

En la casuística de HEUCHEL hubieron algunos fracasos, como es lógico; principalmente cardíacos en estado terminal y cirróticos refractarios a toda medicación diurética, incluso los mercuriales. Por su parte, LUEG y HESS, de la Clínica de Medicina Interna del Hospital de Bad Nauheim, estudiaron la clorofenildiaminotriacina en un grupo de 100 enfermos, dando también dosis de 1-2 mg./kg. y día; la mayor parte de ellos tenían cardiopatías descompensadas y la diuresis aumentó alrededor de 400 por 100. Resultados semejantes a los de estos clínicos son los obtenidos en otras instituciones hospitalarias.

#### NUESTRA EXPERIMENTACIÓN CLÍNICA.

Hemos tratado 52 enfermos con edemas de diversa etiología e intensidad y resumimos en el cuadro adjunto los resultados obtenidos:

#### ACCION DIURETICA DE LA CLOROFENILDIAMINOTRIACINA EN UN GRUPO DE 52 PACIENTES NO SELECCIONADOS

ENFERMEDAD	Número de casos	Posología diaria — Miligramos	Tiempo promedio de administración — Días	Aumento promedio de la diuresis — %
Cirrosis hepáticas:				
Atróficas .....	10	75	28	353
Hipertróficas .....	3	75	29	342
Cardiopatías descompensadas .....	24	75-150	17	293
Glomerulonefritis crónica .....	11	75	15	63
Edema generalizado por prednisolona y cortisona .....	2	150	6	235
Edema hipoproteinémico .....	2	75	10	75
TOTALES .....	52	75-150	17,5	244

## COMENTARIO.

La dosis óptima de clorofenildiaminotriacina parece ser 75 mg. diarios (aproximadamente, 1 mg./kg. y día). Una cantidad menor, por ejemplo dos tabletas diarias de 25 mg., no produce efecto suficiente, y el aumento de la dosis no va seguido por aumento paralelo de la diuresis. El diurético fué bien tolerado en nuestra casuística, habiendo observado solamente tres pacientes que tuvieron náuseas a pesar de que la cifra de uremia había disminuido hasta casi la normalidad. La disminución del peso específico de la orina antes que comience la diuresis es para nosotros un indicio importante de que la acción farmacológica se desarrolla preferentemente en el túbulos renal; creemos que el aumento de la densidad de la orina que se observa al interrumpir el tratamiento confirma esta opinión. Tratándose de un diurético de acción tubular deben considerarse fuera del campo de acción de este fármaco las nefropatías que afectan preferentemente al túbulos. Los mejores resultados se obtienen en los edemas de origen cardíaco y hepático, es decir, aquellos casos que hay cierta integridad (por otra parte muy relativa) del parénquima renal.

Observamos también que la eficacia del producto es mayor si se intercalan pequeñas interrupciones. Un día de descanso cada dos o cada tres de tratamiento aumenta notablemente la diuresis. La clorofenildiaminotriacina nos parece un diurético ade-

cuado para enfermos ambulatorios, principalmente en las retenciones acuosas de origen circulatorio y las cirrosis hepáticas.

## RESUMEN.

La clorofenildiaminotriacina es un diurético enérgico, sin mercurio, activo por vía bucal y bien tolerado. Su acción farmacológica aparece después de algunos días de administración (tres-siete) y parece indicado principalmente en las cardiopatías descompensadas y las cirrosis hepáticas. En los edemas de las nefropatías consideramos insuficientes los resultados obtenidos por nosotros.

## BIBLIOGRAFIA

- VIDA.—Die Medizinische, 17, 664, 1956.  
 FREY.—Fortschritte der Medizin, 73, 325, 1955.  
 SZABO y cols.—Ung. Internisten Arch. u. Ztscher. f. Nervenheilkunde, 6, 156, 1953.  
 HOFF.—Klin. Physiologie, Thieme-Verlag, 1952.  
 SZALDOS.—Orvosi Hetilap, 11, 299, 1953.  
 KUHNNAU.—Regensburger Jahrb. f. Ärztl. Fortbildung, 4, 69, 1955.  
 SCHWIEGK.—Ibid., 4, 98, 1955.  
 SEITZ.—Der Deutsche Apotheker, 8, 3, 1956.  
 LUEG y HESS.—Med. Klin., 50, 2.113, 1955.  
 ISTVAN.—Orvosi Hetilap, 11, 299, 1953.  
 GYORGY.—Ungar. Internisten Arch. u. Ztscher. f. Nervenheilkunde, 6, 156, 1953.  
 HEUCHEL.—Münch. Med. Wsch., 98, 822, 1956.  
 CLAUDER y BULCSU.—Magy. Kémiai Folyóirat (Ung. Chem. Ztschr.), 57, 68, 1951.  
 SZABO, CLAUDER y MAGYAR.—Magy. Belorv. arch. (Ungar. Internisten Arch.), 6, 156, 1953.

## NOVEDADES TERAPEUTICAS

**Dihidrocodeinona con resina para provocar efectos antitusigenos prolongados.**—CHAN y HAYS (*Am. J. Med. Sci.*, 234, 207, 1957) utilizan una combinación de un complejo de dihidrocodeinona y resina en presencia de un complejo de feniltoloxamina con resina con el fin de obtener una acción supresora de la tos durante un período de ocho a doce horas, sin abolir por completo la protección natural del mecanismo de la tos. Efectivamente, con una dosis del complejo equivalente a 5 mg. de dihidrocodeinona obtienen resultados superiores a los que se obtienen habitualmente con la misma cantidad de la droga administrada cada dos-cuatro horas. No han observado efectos colaterales. Así creen haber conseguido un producto que libere la droga durante un período de tiempo predecible y que permite su administración una vez cada doce horas.

**Mecamilamina en la hipertensión.**—MOYER y colaboradores (*Jour. Am. Med. Ass.*, 164, 1.879, 1957) han estudiado 58 enfermos de hipertensión, de los cuales, 17 son tratados con mecamilamina sola y los 58 restantes con esta droga más reserpina. La dosis de mecamilamina empleada fué por término medio de 34 mg. diarios. Los resultados fueron favorables en sólo el 57 por 100 de los enfermos a los que se administró sólo mecamilamina, mientras que se consiguió el descenso de la presión en el 92 por 100 de los enfermos con tratamiento combinado. Los efectos colaterales más frecuentes en relación con la ad-

ministración prolongada de mecamilamina fueron la xerostomia, astenia y estreñimiento, y cuando se empleó la combinación durante varios meses se apreció impotencia, sedación excesiva y emborronamiento de la visión.

**Globulina inmune en el herpes zóster.**—CIRINCIONE (*J. M. A. Georgia*, 46, 210, 1957) ha tratado tres enfermos de herpes zóster mediante la administración de inyecciones intramusculares de globulina inmune. En los dos primeros casos en los que se inició el tratamiento aproximadamente tres días después del comienzo de los síntomas, el dolor cesó después de la tercera inyección. En cambio, el tercer enfermo que llevaba ya con el proceso cuatro semanas no mejoró absolutamente nada con el tratamiento. Por ello cree que el tratamiento con globulina inmune es superior a los tratamientos actualmente en uso para el dolor y la neuralgia del herpes zóster, pero que el tratamiento debe iniciarse lo más precozmente posible.

**Oxígeno en los trastornos de la circulación periférica.**—En su experiencia sobre más de 600 insuflaciones intraarteriales y subcutáneas en 37 enfermos con trastornos de la circulación periférica, MENG y RIEBEN (*Schweiz. Med. Wschr.*, 87, 525, 1957) juzgan que la terapéutica con oxígeno debe considerarse como una adición útil a los métodos conservado-