USO DE LA ESPIROLACTONA EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA

Dr. ALBERTO DRAVER B. y Dr. HERNAN VILLACIS (*)

*Departamento de Cardiología,
Hospital Universitario, Caracas*

El advenimiento de los diuréticos derivados de las benzotiadiazinas y el mejor conocimiento de los trastornos electrolíticos en la insuficiencia cardíaca congestiva venosa¹⁻³⁻⁷⁻¹⁴ ha significado un progreso importante en el tratamiento de estos pacientes. Sin embargo hay algunos enfermos en los que a pesar de los esfuerzos terapéuticos no se obtiene la compensación con los métodos señalados¹⁻¹⁴⁻¹⁶. Investigadores han encontrado que entre las sustancias responsables del metabolismo del agua y del sodio, la aldosterona ocupa un puesto importante.⁵ En diversos estados patológicos, como insuficiencia cardíaca congestiva, nefropatía, cirrosis hepática, hipertensión arterial, etc., ha sido aislada e identificada en la sangre y orina, cantidades anormales de aldosterona, siendo denominada esta hormona como la responsable, en gran parte, de la presencia de los estados edematosos.⁵⁻¹⁴⁻¹⁶ Este hecho ha conducido a la búsqueda y

ensayo de sustancias bloqueadoras de la aldosterona.²⁻⁶⁻¹⁰ Desde 1955 diversos investigadores han trabajado con varios esteroides como las 17-spirolactonas, hasta que en 1957, Cella⁴, Kagawa⁶ y Liddle¹¹, ensayaron una spiro lactona capaz de bloquear los efectos de la aldosterona y la desoxi-corticosterona. Estos autores establecieron un forma clara la utilidad del producto, en el tratamiento de estados edematosos, refractarios a las medidas conocidas hasta la fecha, obteniendo magníficos resultados⁴⁻⁶⁻¹⁰. Desde entonces son numerosos los trabajos publicados en relación al tratamiento con anti aldosteronas en varios estados edematosos³⁻⁶, incluyendo la insuficiencia cardíaca refractaria¹²⁻¹³. Por escupearse a la naturaleza de este trabajo no insistiremos en el análisis de estas publicaciones, que se encuentran al alcance fácil de los interesados. Es conveniente señalar, como ha sido comunicado por Vogt, los siguientes principios que deben ser tenidos en cuenta en la terapia con la sustancia que ensayamos (Aldactone) a) que ésta produce diuresis y

(*) Becario del Curso de Pos-grado de Cardiología (Universidad Central, Quito)

Caso Nº	1	2	3	4	5	6
Grado de Insuficiencia	III	IV	III	IV	III	III
Diagnóstico	M. Ao. Tri. Reumat.	M. Ao. Tri.	Mioc. Cron. Ch.	Mioc. Cron. Ch.	I. Ao. L.	G. N. C.
Edad años	39	32	47	64	54	40
Sexo	M	F	F	M	M	M
Total Días control	33	42	33	50	34	22
Peso Inicial kilos	47,5	59,7	47	69	55,3	88
Peso final kilos	47	39,7	40	60	53	75
P. V. Inicial	230/ 350	540/ 700	330/ 420	250/ 310	180/ 290	180/ 260
P. V. final	150/ 210	150/ 200	110/ 140	120/ 180	150/ 250	100/ 150

M. Ao Tri: mitro-aórtico-tricuspidé, cardiopatía reumática.

mioc, cron. Ch. miocárdio crónica chagásica.

I. Ao L.: insuficiencia aórtica lútica. Insuficiencia tricuspidé.

G. N. C.: Glomerulo nefritis crónica.

P. V.: presión venosa.

natriuresis solamente cuando existe hipercaldosteronismo y b) no suprime la producción de aldosterona pero contrarresta los efectos a nivel local ¹⁴.

MATERIALES Y METODOS

De acuerdo con la Dirección del

Hospital Universitario de Caracas, se decidió hacer un ensayo clínico con spiro lactona (Aldactone G. D. Searle & Co.) para ver la importancia y las aplicaciones de este medicamento en nuestro medio hospitalario.

Se escogieron pacientes en insuficiencia cardíaca congestiva venosa de

4 grados III y IV, quienes habían sido previamente tratados con las medidas terapéuticas habituales y siguiendo el mismo criterio empleado en trabajos anteriores, por uno de nosotros ²⁻⁷.

Se hicieron dos tipos de experimentos: uno agudo, para observar el comienzo de la acción diurética y natriúrica; y el tiempo de duración de sus efectos.⁸ Un segundo experimento consistió en la administración prolongada de la droga y la observación de los resultados terapéuticos en estos pacientes que no respondieron adecuadamente a los diuréticos mercuriales y/o tiazídicos.

De los 12 pacientes sometidos a la experiencia con Aldactone, solamente nos vamos a referir a 6, por ser éstos en los que se pudo seguir la observación cuidadosamente. Los seis restantes no son considerados, por las complicaciones surgidas durante el estudio (fallecimiento, falta de recolección de datos, falta de cooperación de los pacientes, etc.).

Durante la administración prolongada de Aldactone, se continuó con la dosificación de electrolitos (Na, K, Cl) en sangre y orina; diuresis diaria; presión venosa; peso diario; dieta estandarizada de 500 mg. diarios de Na (22 mEq); y otras condiciones ya señaladas para esta clase de experimentos ⁷.

ANÁLISIS DE LOS CASOS

A) Experimento Agudo.

Se administró Aldactone 600 mg. de

una sola vez a las 6 a. m. y se recogió en cada caso, muestras de orina a las 2, 4, 6, 12, 18 y 24 horas de su inicio, para medir el volumen y dosificar electrolitos, sodio, potasio y cloro según la técnica referida ⁸. Se observó la aparición de natriuresis desde las 2 horas después de la ingesta de Aldactone, conservándose el efecto hasta por doce horas en 3 casos, luego una depresión, para aparecer un nuevo incremento en la excreción del sodio, pasadas las 18 horas (Fig. N° 1). Comparativamente, en nuestros casos, parece que hay un mayor aumento de la eliminación del potasio, a veces del sodio, en este experimento agudo.

La potencia natriúrica del Aldactone, no debe ser comparada con la de los diuréticos mercuriales o tiazídicos, como hemos hecho en trabajos anteriores ²⁻⁷, porque el principio fundamental de su acción no es únicamente bloquear los efectos de la Aldosterona sobre el túbulo renal ⁹⁻¹⁰⁻¹¹, sino reforzar la acción de estos diuréticos, impedidos por la aldosterona ¹⁻⁶⁻¹².

B) Experimento Crónico.

Consistió en la administración de Aldactone, a los mismos pacientes del experimento anterior (2 con cardiopatía reumática, 2 con cardiopatía congestiva, 1 con valvulopatía lútica y 1 con glomerulonefritis crónica), a dosis fraccionadas diarias de 3 a 4 tomas, haciendo un total de 400 a 600 mg. por paciente día, que se encontraban en las condiciones señaladas ²⁻⁷. Posteriormente, según la evolución clínica,

Experimento Agudo.— Se realiza con la sujeción en días anteriores de todo medicamento diurético. Seis casos estudiados, de arriba abajo, administrándose dosis única de 600mg. de Aldactone, a las 6 a. m. Se recogen muestras de orina 2, 4, 6, 12, 18 y 24 horas después de la toma del medicamento, para dosificación de electrolitos Sodio, Potasio y Cloro, valorados en miliequivalentes minuto para cada muestra.

se añadió tiazídicos y/o mercuriales.

En esta primera fase, se utilizó Aldactone sola, como único medicamento con indicación diurética, a más de las condiciones básicas de reposo, dieta y digital, suprimiendo los otros agentes diuréticos anteriormente empleados y que se habían mostrado clínicamente ineficaces, para observar si el Aldactone era capaz por sí solo de inducir una adecuada natriuresis, por encima del nivel de ingesta diaria de sodio. Queríamos observar si una vez bloqueado el efecto de la Aldosterona,

que presuntamente elevada ⁹⁻⁷⁻¹²⁻¹⁵, al agregar diuréticos mercuriales y tiazídicos, se incrementaba o no, en los niveles obtenidos con el Aldactone, la excreción de agua y sodio, llevando a la mejoría de los pacientes. Ha sido muy importante este procedimiento para demostrar la selectividad de la indicación de la spirolactona.

En nuestro estudio, al comenzar administración de Aldactone, dentro de los primeros días, hubo un aumento de la excreción de sodio, por ende

CASO Nº 1. Cardionatía reumática, mita aórtico-tricuspídeo en I. C.—Tiempo de control 33 días. Terapia con: Aldactone, clorazida y mercurhidrín. Se compara y reduce la diuresis y peso diario; presión venosa; niveles de sodio en plasma y mEq/24 horas eliminados por la orina. En igual forma disminuciones de potasio.

CASO N° 2

CASO N° 2. Cardiopatía reumática, mitro-aórtica - tricuspídeo en I. C.—Tiempo de control 42 días. Terapia con Aldactone, clorotiazida y mercurhidrin. Se comparó y relaciona diuresis y peso diario; presión venosa; niveles de sodio en plasma y mEq/24 horas eliminados por la orina. En igual forma dosificaciones de potasio.

los niveles previos en cuatro casos. Una vez obtenido incremento en la eliminación de sodio, se asociaba mercurhidrin y/o clorotiazida. En cuatro nuevos casos se hizo la asociación triple de Aldactone, clorotiazida de 500 a 1000 mg. diarios y mercurhidrin 2 cc. intramuscular a intervalos variables (entre 1, 2, 3 y 4), dependiendo de la respuesta obtenida y llegándose en un momento a la administración cada 2 y 3 días (caso 2). Al agregar los nuevos diu-

réticos se observó un rápido incremento en la excreción de sodio y agua, con progresión de los parientes hacia la mejoría de sus síntomas.

Pudimos observar que la medicación habitual que no daba resultados, se hizo eficaz, previa la administración de Aldactone. Los aumentos discretos en la excreción de sodio y agua, producidos sólo por la espiralactona, se transformaron en cantidades muy importantes (todos los casos).

En un solo caso (N° 5) se administró Aldactone sólo, observándose que la

CASO N° 3

CASO N° 3. Miocarditis crónica chagásica en I. C.—Tiempo de control 33 días. Terapia con Aldactone, clorotiazida y mercurhidrin. Se comparó y relaciona diuresis y peso diario; presión venosa; niveles de sodio en plasma y mEq/24 horas eliminados por la orina. En igual forma dosificaciones de potasio.

CASO N° 4. Miocarditis crónica etagásica en E. C.—Tiempo de control 50 días. Terapia con Aldactone, clorotiazida y mercurhidrin. Se compara y relaciona diuresis y peso diario; presión venosa; niveles de sodio en plasma y mEq/24 horas eliminados por la orina. En igual forma dosificaciones de potasio.

eliminación del sodio y agua aumentó por la orina, pero comparativamente en niveles menores que los otros casos. El resultado visto en este paciente, a pesar del prolongado tiempo de administración del Aldactone (34 días), fue menos exitoso que en los casos combinados.

En el caso N° 6 se asoció Aldactone y clorotiazida, hallándose un aumento significativo de la excreción del sodio, pero también menos importante que en los anteriores. Debemos anotar que

no se trató de un buen caso para verse efectos diuréticos, ya que se trataba de una glomerulonefritis crónica, con manifestaciones de insuficiencia renal crónica.

DISCUSION

Del estudio que hemos efectuado, es claramente aparente, que la Aldactone se manifiesta como un eficaz agente natriurético, en aquellos pacientes en que los diuréticos mercuriales y tiazidas, previamente empleados, se vol-

CASO N° 5. Insuficiencia cardíaca lúdica en E. C.—Tiempo de control 34 días. Terapia diurética únicamente con Aldactone. Se compara y relaciona diuresis y peso diarios; presión venosa; niveles de sodio en plasma y mEq/24 horas eliminados por la orina. En igual forma dosificaciones de potasio.

vieron ineficaces, siendo esto una demostración indirecta de la existencia de tenores elevados de aldosterona en el organismo.⁷⁻¹¹⁻¹²⁻¹⁵ Es sabido por investigaciones realizadas por varios autores, que en casos donde hay edema y muy particularmente en la insuficiencia cardíaca, la aldosterona puede encontrarse en concentraciones nocivamente altas para la eliminación del sodio por los túbulos renales, debido a una falla del mecanismo de la des-

trucción de esta sustancia¹⁻⁶ o por una exagerada estimulación en su producción¹²⁻¹⁵.

Igualmente podemos ver, de los experimentos y observaciones realizadas, que no podemos considerar al Aldactone como un potente natriurético, ya que cuando fue administrado sólo, como único medicamento, los aumentos en la excreción de sodio, no son en modo alguno, comparables con los que se obtienen en pacientes con buena respuesta a los diuréticos mercuriales y/o tiazídicos.

Es importante el señalamiento de este hecho, para evitar las confusiones y equivocaciones en cuanto a la especificidad terapéutica del Aldactone, siendo indispensable destacar, que a los pacientes, a los que se administró este medicamento, no habían respondido a la terapia corrientemente empleada, por lo que se deduce, que su indicación absoluta y precisa es cuando no se están obteniendo buenos resultados con el empleo de los diuréticos de uso habitual.

En nuestros experimentos agudos observamos, en cuatro de los casos estudiados, que hacia las 18 y 24 horas después de administrado el medicamento, se producía un aumento de la excreción de sodio, comparándolo con las cantidades de las horas intermedias. Para este fenómeno podemos aportar dos hipótesis: a) una prolongación del efecto terapéutico de la spiro lactona, más allá de las 18 horas de su administración; y b) la posibilidad de que al bloquearse parte del exceso de la aldosterona, quedan en libertad

CASO N° 6. Glomerulonefritis crónica en I. C.—E insuficiencia renal crónica. Tiempo de control 22 días. Terapia diurética con Aldactone y clorotiazida. Se compara y relaciona diuresis y peso diarios; presión venosa; niveles de Sodio en plasma y mEq/24 horas eliminados por la orina. En igual forma dosificaciones de Potasio.

de manifestarse los mecanismos natriuréticos, debido al empleo de la dieta restrictiva de sodio, del reposo y digital, frenados o inhibidos por el aldosteronismo secundario existente.

Otro hecho digno de destacarse, es la observación de la persistencia de la natriuresis y de la vuelta a la eficacia de los diuréticos mercuriales y/o tiazídicos en los pacientes, después de la administración durante algún tiempo de la Aldactone, aunque ésta sea suprimida, pudiéndose interpretar este hecho, como la ruptura de un círculo vicioso que existía en el enfermo, por mecanismos de hiperaldosteronismo secundario.¹²⁻¹⁵

No queda duda de la gran utilidad de las spiro lactonas en el tratamiento de los estados edematosos y muy particularmente en la insuficiencia cardíaca congestiva, siempre y cuando su empleo se haga con la precisión que este medicamento reclama.

Esta ha sido la razón de haber efectuado este trabajo y por lo que se ha dado primariamente Aldactone como única terapia diurética, asociándole posteriormente a los otros agentes diuréticos en referencia, para que quede demostrado, que ésta es capaz de inducir diuresis cuando no se obtenía, pero su potencia como agente natriurético *per se* es más bien mediocre, por lo cual no se justifica su empleo sólo, ni mucho menos substituir a los otros agentes natriuréticos por ella.

No entramos en consideraciones de orden farmacológico por escaparse a los límites de este trabajo y por considerar que éstas han sido ampliamente

expuestas en trabajos especializados sobre la materia⁴⁻⁹⁻¹⁰⁻¹¹.

RESUMEN

En el presente trabajo se ensayó la spiro lactona (Aldactone) un antagonista de la aldosterona, en el tratamiento de varios pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

Se seleccionaron seis pacientes con IV, en quienes la terapia habitual de insuficiencia congestiva, grados III y IV, había reducido completamente el edema. La administración de una dosis única de Aldactone (600 mg.) produjo y más tarde de la eliminación de sodio aumento de la diuresis por 12 horas.

En los mismos pacientes, la administración cotidiana de 3 a 4 dosis de 200 mg. produjo aumento inicial de la eliminación de sodio, la misma que posteriormente aumentó más al agregar a tratamiento un diurético.

SUMMARY

Spirolactone (Aldactone) was assayed in the treatment of patients with congestive heart failure (grade III and IV).

Six patients were selected because the usual treatment with cardiotonic agents and diuretics failed to reduce the edemas. The administration of a single 600 mg dose of spiro lactone produced a marked increase of the diuresis during 12 hours. Increase in the elimination of sodium appeared later.

In the same patients daily adminis-

uration of 3 to 4 doses of 200 mg each, also resulted in increasing the elimination of sodium which was potentiated by the addition of a thiazidic diuretic.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—BEYER, K. H., Jr.: Recent advances in the knowledge of the causes of edema and in diuretic therapy: non mercurial organic diuretics, *A. M. A. Arch. Int. Med.* 102:1005, 1958.
- 2.—BLANCO, P., Drayer, A., Henriquez, S.: Estudio comparativo de la clorotiazida con otros agentes diuréticos, *Arch. Inst. Cardiol. Mex.* 29: 672, 1959.
- 3.—BOLTE, E., and col.: Studies on new diuretic compounds: spirulactone and chlorotiazide, *Can. M. A. J.* 79:881, 1958.
- 4.—CELLA, J. A. and Kagawa, C. M.: Steroidal lactones, *J. Am. Chem. Soc.* 79:4808, 1957.
- 5.—CONN, J. W.: Evolución of primary aldosteronism as a highly specific entity, *J. A. M. A.* 172:1850, 1960.
- 6.—CONN, J. W., and other: Metabolic effects in normal men and in primary aldosteronism of a synthetic "Aldosterone Antagonist", *J. Lab. & Clin. Med.* 52:805, 1958.
- 7.—DRAYER, A., Blanco, P., y Henriquez, S.: La clorotiazida como agente diurético en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, *Arch. Inst. Cardiol. Mex.* 20:533, 1959.
- 8.—EDMONDS, C. J.: An aldosterone antagonist and diuretics in the treatment of chronic edema and ascitis, *Lancet* 1:509, 1960.
- 9.—KAGAWA, C. M., Cella, J. A., and Van Arman, C. G.: Action of new steroid in blocking effects of aldosterone and desoxycorticosterone on salt, *Science* 126:1015, 1957.
- 10.—KAGAWA, C. M., Sturtevant, F. M., and Van Arman, C. G.: Pharmacology of a new steroid that blocks salt activity of aldosterone and desoxycorticosterone, *J. Pharmacol. & Exper.* 126: 123, 1959.
- 11.—LIDDLE, G. W.: Sodium diuresis induced by steroidal antagonist of aldosterone, *Science* 126:1016, 1957.
- 12.—TALSO, P. J.: Antagonistas de la aldosterona, *Clin. Med. Nort. Am.* pág. 33, Enc. 1963, Ed. Interamericana Mex.
- 13.—TUBLIN, I. N. and others: Treatment of edema with orally administered spirulactone, *J. A. M. A.* 174:869, 1960.
- 14.—VOGL, A.: Four decads of diuretic therapy, *Am. J. Cardiol.* 6:1078, 1960.
- 15.—WOLFF, H. P., Koesovek, K. R., and Buchhorn: Hyperaldosteronism in heart disease, *Lancet* 2:63, 1957.