

Comparación del efecto de una dosis de ácido etacrínico (50 mg) con distintas dosis del mismo diurético combinado con dosis variables de una droga antikalurética: clorhidrato de amiloride (MK 870)

Por los Dres. JOSE MENDELZON, ROBERTO VEDOYA, PEDRO RODRIGUEZ Y MARIA CELIA FERNANDEZ

Las numerosas experiencias realizadas hasta ahora con el clorhidrato de amiloride (MK 870), tanto nuestras (1, 2) como de otros diversos autores (3 al 12), son concordantes en el sentido que esta droga posee efectos concretos pues en todas ellas se demuestra, en forma llamativamente constante, que tiene acción antikalurética y natriurética, con pobre efecto diurético y clorurético. El efecto antikalurético se refleja en un aumento de la kalemia que sin embargo no llega a niveles peligrosos ya que a medida que la misma aumenta, el efecto antikalurético disminuye, nivelándola en niveles adecuados no perjudiciales (2).

Teniendo en cuenta que la exfoliación de potasio constituye actualmente uno de los problemas fundamentales durante el tratamiento prolongado con diuréticos, ya que el agregado de potasio por vía oral no llega a ser una solución totalmente satisfactoria (13, 14, 15), es indudable que la asociación de MK 870 a los mismos puede constituir un recurso terapéutico útil.

Ya hemos demostrado en comunicaciones anteriores (1, 2) que el agregado de MK 870 a la medicación diurética es capaz no sólo de contrarrestar el habitual efecto kalurético de ésta, sino que disminuye la excre-

sión de potasio, con un real efecto antikalurético.

Sin embargo, en todos los estudios que hemos efectuado hasta ahora la combinación de MK 870 con otros diuréticos se hizo utilizando las drogas puras, en administración por separado. En la presente comunicación presentamos los resultados que hemos obtenido con una asociación de ácido etacrínico y MK 870 en una misma cápsula. Utilizamos dos tipos de asociación: 1) cápsula de 25 mg de ácido etacrínico con 5 mg de MK 870, y 2) cápsula de 50 mg de ácido etacrínico también con 5 mg de MK 870 *

En esta forma hemos procurado determinar qué dosis de MK 870 conviene combinar al ácido etacrínico para obtener una buena diuresis y natriuresis, con adecuado efecto antikalurético.

El ácido etacrínico es el ácido [2,3-dicloro 4 (2 metilenbutiril) fenoxi] acético; ** y el clorhidrato de amiloride (MK 870) es el clorhidrato de N-amidino-3, 5--dianino-6-cloropirazinamida dihidrato, droga aún en etapa de experimentación.

* Agradecemos a Merck, Sharp y Dohme Argentina la gentileza de habernos facilitado la asociación de ácido etacrínico y MK 870 para efectuar este estudio.

** "EDECINA" - Merck, Sharp y Dohme Argentina.

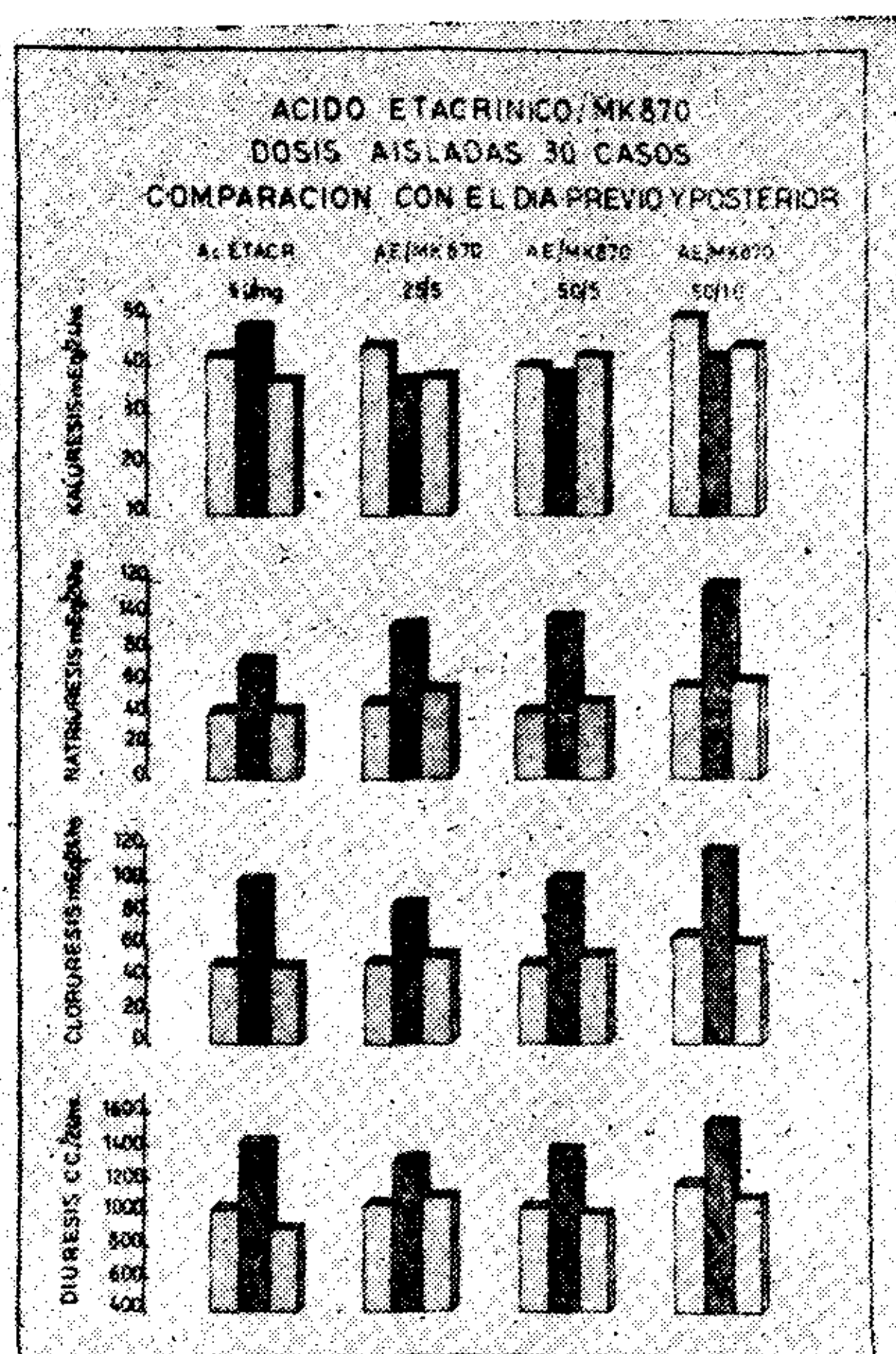


GRAFICO 1. — Efectos producidos sobre los parámetros urinarios por las distintas combinaciones estudiadas. Se los compara con los del día anterior y posterior a cada dosis.

MATERIAL Y METODOS

La experiencia se realizó en 30 pacientes internados por insuficiencia cardíaca congestiva, todos del sexo masculino, con edades que oscilaron entre 26 y 73 años, cuyos diagnósticos etiológicos fueron los siguientes:

	Casos
Cardiosclerosis	10
Valvulopatía reumática	7
Valvulopatía sifilítica	2
Cardiopatía congénita	1
Cardiopatía hipertensiva	2
Infarto de miocardio	6
Miocardopatía primaria	2

Todos ellos estaban o habían estado en insuficiencia cardíaca congestiva, excluyéndose de la serie a aquellos pacientes que tuvieran marcada insuficiencia cardíaca o lesión renal severa.

Manteniendo sin modificar la terapéutica cardio-tónica y el régimen higiénico-dietético (reposo, dieta, etc.) se suspendió la medicación diurética que el paciente estuviera recibiendo, así como el suplemento de potasio si fuera el caso, por un lapso no menor de cuatro días, al cabo de los cuales se suministró una dosis de cada uno de los siguientes preparados:

a) Acido etacrínico; 50 mg (1 comprimido).

b) Acido etacrínico 25 mg + MK 870 5 mg (una cápsula).

c) Acido etacrínico 50 mg + MK 870 5 mg (una cápsula).

d) Acido etacrínico 50 mg + MK 10 mg (dos cápsulas de 25/5).

El orden de administración de cada preparado se hizo en forma alternada y variable siguiendo la técnica de la permutación, dejando un intervalo de cuatro días entre cada uno de ellos. Durante todo el curso del estudio se determinaron diariamente los siguientes parámetros urinarios: diuresis (c.c./24 horas); kaluresis, natriuresis, cloruresis y osmolaridad (todos en mEq/24 horas) y la relación Na/K. Los resultados obtenidos el día de la administración de cada preparado se compararon con los del día anterior y posterior al mismo.

En 11 de los 30 pacientes se estudiaron los electrolitos plasmáticos: K, Na, Cl y CO_3H , haciendo una determinación previa al comienzo de la experiencia, que luego se comparó con aquellas obtenidas el día que se dio cada preparado.

Además del análisis de los resultados obtenidos en cada etapa en sí, se estudiaron también los mismos en forma comparativa entre preparado y preparado con el objeto de determinar la significación real de las diferencias observadas entre ellos. Las determinaciones químicas del Na y K se efectuaron con el fotómetro de llama; para el Cl y reserva alcalina se utilizó el método titrimétrico de Scribner, determinándose la osmolaridad por descenso crioscópico, con el Crioscopio de Beckmann.

Todos los resultados se analizaron estadísticamente con la fórmula para pequeñas muestras (1), de modo que para ser significativo un resultado debe ser $P < 0.05$.

RESULTADOS

Los resultados promedios generales obtenidos con cada una de las combinaciones utilizadas se objetivan en el Gráfico 1, en tanto que los efectos sobre cada parámetro estudiado y el cálculo estadístico correspondiente se muestran en la Tabla 1. Analizaremos cada parámetro por separado.

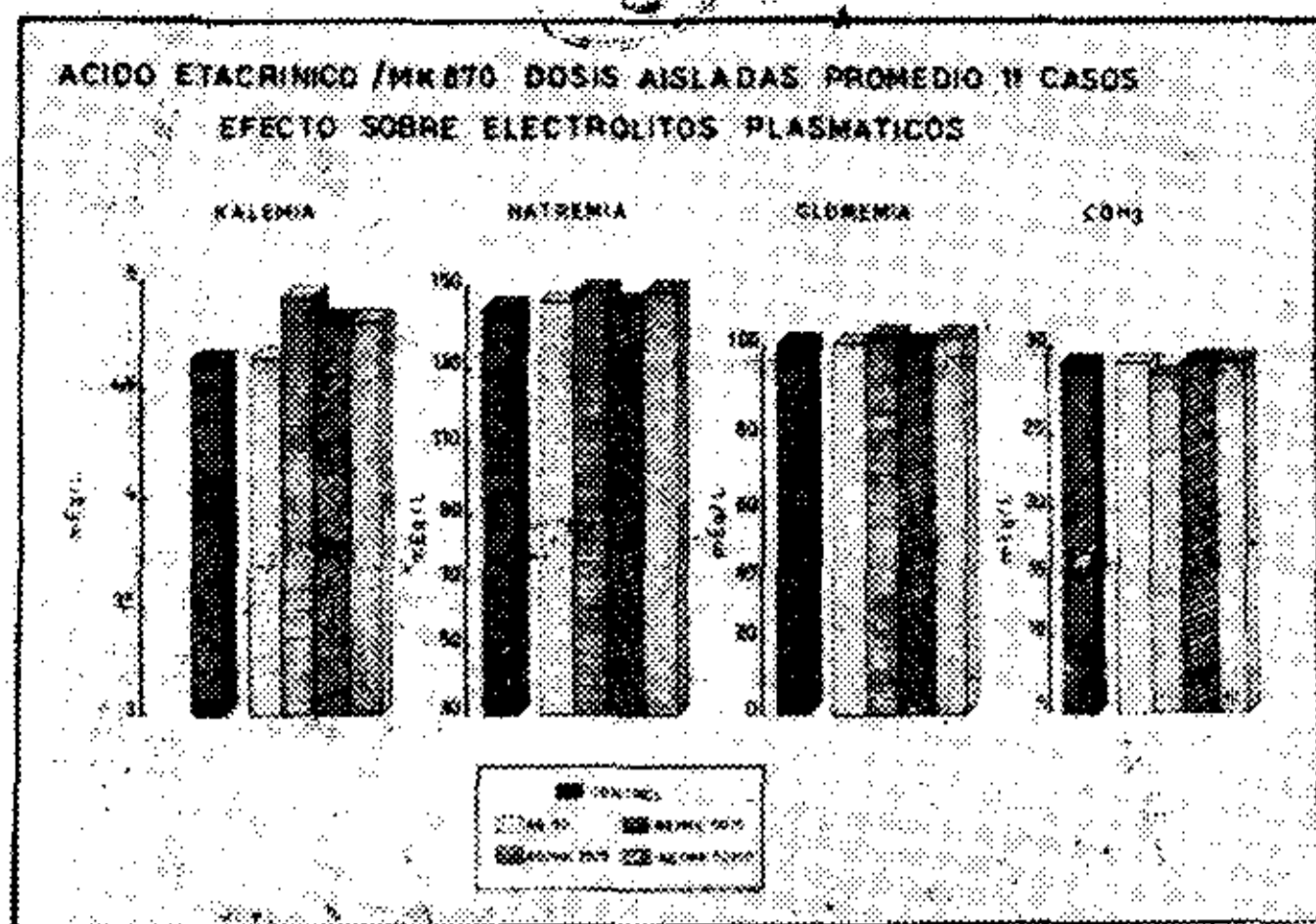


GRAFICO 2. — Dado que el estudio se realizó con dosis únicas aisladas, no se observaron modificaciones en los electrolitos plasmáticos, excepto un moderado aumento de la kalemia al administrar los preparados que incluían MK 870.

Diuresis: Con 50 mg de ácido etacrínico la diuresis aumentó 406 cc/24 horas, con respecto al día previo; con la combinación Acido Etacrínico/MK 870 de 25/5 mg el efecto diurético fue menor: + 251 cc/24 horas; en cambio fue superior con la combinación 50/5 mg: + 351 cc/24 h, y mayor con la combinación Ac. Etacr./MK 870 de 50/10 mg: + 456 cc/24 horas. Todos estos resultados fueron estadísticamente significativos (Tabla 1).

Kaluresis: Los 50 mg de ácido etacrínico produjeron un moderado efecto kalurético promedio de + 6 mEq/24 horas, aunque suficientemente constante como para ser significativo ($P < 0.02$). Con la combinación 25/5 miligramos no hubo efecto kalurético sino antikalurético, descendiendo la kaluresis —6 mEq/24 horas; este descenso promedio no fue, sin embargo significativo estadísticamente ($P > 0.05$). También hubo efecto antikalurético, aunque pequeño, con la asociación 50/5 mg: —2 mEq/24 horas que tampoco llegó a ser significativo ($P > 0.05$). En cambio con la combinación 50/10 mg se obtuvo un neto efecto antekalurético: —9 mEq/24 horas, que fue significativo con $P < 0.01$ (Tabla 1).

Natriuresis: Hubo efecto natriurético con los cuatro preparados empleados, siendo el aumento promedio obtenido, respectivamente, de + 32 mEq por 24 horas, + 46 mEq/24 horas, + 56 mEq/24 horas, y + 61 mEq/24 horas. Todos estos aumentos fueron significativos estadísticamente (Tabla 1).

Cloruresis: El efecto clorurético fue de similar intensidad cuando se administró 50 mg de ácido etacrínico sólo o en combinación: + 52 mEq/24 horas, + 55 mEq/24 horas y + 52 mEq/24 horas; fue inferior en cambio con la combinación Ac. Etacr./MK 870 25/5 mg: + 41 mEq/24 horas (Tabla 1). Todos estos aumentos con $P < 0.05$.

Osmolaridad: El incremento de la osmolaridad fue de grado similar con 50 mg de ácido etacrínico y las combinaciones ac. etacr./MK 870 25/5 y 50/5 mg: + 91 mEq/24 horas, + 60 mEq/24 horas, y + 78 mEq/24 horas respectivamente, sin significación estadística para ninguno de ellos (Tabla 1). Con la combinación 50/10 mg el aumento de la osmolaridad fue mayor: + 171 mEq/24 horas y con significación ($P < 0.01$).

Relación Na/K: Las combinaciones de ácido etacrínico con MK 870 produjeron un neto aumento de la relación Na/K, similares entre sí y francamente superiores al obtenido por el ácido etacrínico sólo (Tabla 1), siendo todos los aumentos significativos estadísticamente.

Electrolitos plasmáticos: Vemos en el gráfico 2 y Tabla 2 que de los parámetros sanguíneos estudiados sólo se modificó la kalemia, que aumentó con las combinaciones de ácido etacrínico y MK 870, no siendo modificada por el ácido etacrínico sólo. El aumento de 0,3 mEq/L obtenido con la combi-

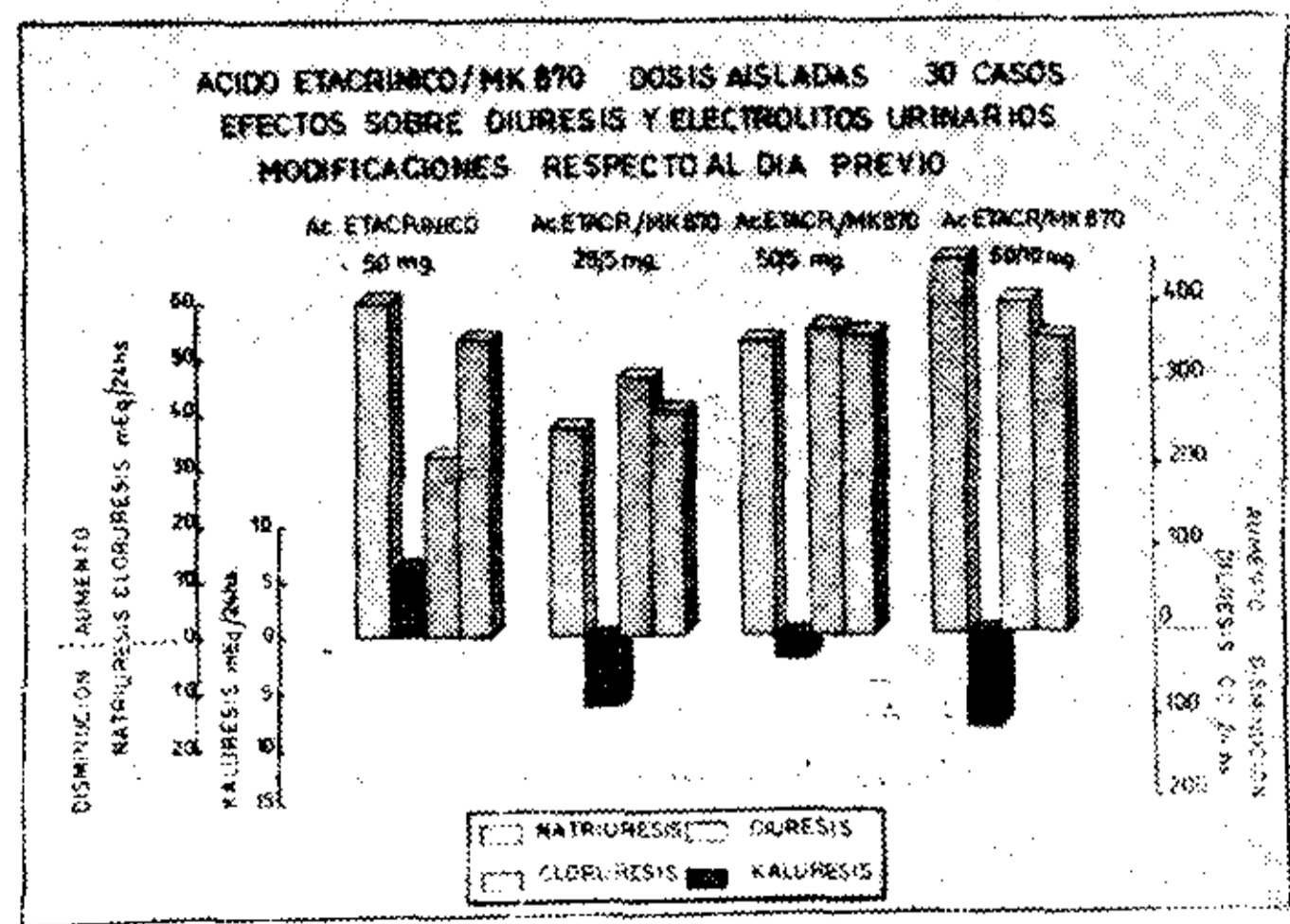


GRAFICO 3. — Modificaciones observadas en la diuresis y electrolitos urinarios con respecto al control del día previo, con cada una de las combinaciones empleadas. La que mostró mejor efecto diurético, natriurético y antikalurético fue la combinación Ac. Etacrínico/MK 870 a la dosis de 50/10 mg.

TABLA 1. — Acido etacrínico/MK 870 - Dosis aisladas - Promedio 30 casos. Acción sobre diuresis y electrolitos urinarios

	Ac. Etacrínico 50 mg			Ac. Eta./Mk 870 25/5 mg			Ac. Eta./Mk 870 50/5 mg			Ac. Eta./Mk 870 50/10 mg						
	Control	Efecto	Dif.	P	Control	Efecto	Dif.	P	Control	Efecto	Dif.	P				
Diuresis	987	1393	+ 406	<.01	1038	1289	+ 251	<.001	1013	1364	+ 351	<.001	1136	1592	+ 456	<.001
Kaluresis	42	48	+ 6	<.02	43	37	— 6	>.05	40	38	— 2	>.5	50	41	— 9	+ .01
Natriuresis	39	71	+ 32	<.01	45	92	+ 46	<.001	40	96	+ 56	<.001	54	115	+ 61	<.001
Cloruresis	46	98	+ 52	<.001	44	85	+ 41	<.001	43	98	+ 55	<.001	63	115	+ 52	<.001
Osmolaridad	526	617	+ 91	>.05	591	651	+ 60	>.2	517	595	+ 78	>.05	571	742	+ 171	<.001
Relación Na/K	0,9	1,5	+ 0,6	<.05	1,1	3,2	+ 2,1	<.001	1	2,7	+ 1,7	<.001	1,2	3,1	+ 1,9	<.001

Resultados generales promedios de los efectos sobre diuresis y electrolitos urinarios, con el análisis estadístico correspondiente (significación: $P < 0.05$)

TABLA 2. — Acido etacrínico/MK 870 - Dosis aisladas - Promedio 11 casos. Efecto sobre electrolitos plasmáticos

	Ac. Etacrínico 50 mg			Ac. Eta./mk 870 255 m/g			Ac. Eta./Mk 870 50/5 mg			Ac. Eta./Mk 870 50/10 mg						
	Control	Efecto	Dif.	P	Control	Efecto	Dif.	P	Control	Efecto	Dif.	P				
Kalemia	4,7	4,7	0	—	4,7	5	+ 0,3	<.02	4,7	4,9	+ 0,2	>.2	4,7	4,9	+ 0,2	>.1
Natremia	141	142	+ 1	>.5	141	143	+ 2	>.1	141	142	+ 1	>.1	141	143	+ 2	>.1
Cloremia	101	101	0	—	101	103	+ 2	>.2	101	101	0	—	101	102	+ 1	>.1
CO ₃ H	29	29	0	—	29	28	— 1	>.2	29	29	0	—	29	29	0	—

Estudio comparativo de las distintas combinaciones entre sí en sus principales efectos urinarios. El efecto antikalurético aparecido al asociar MK 870 al ácido etacrínico fue significativo ($P < 0,05$) con respecto al efecto kalurético de éste sólo. Lo mismo ocurrió con la natriuresis. No hubo significación en las otras diferencias estudiadas.

nación 25/5 mg fue significativo ($P < 0,02$), no así el aumento de 0,2 mEq/L producido por las combinaciones 50/5 y 50/10 mg.

COMENTARIOS

Del análisis de los resultados vemos que el ácido etacrínico produjo sus conocidos efectos diurético, natriurético y clorurético, tanto administrado en forma aislada como en combinación con MK 870. Igualmente el MK 870, en cualquiera de las combinaciones usadas, reprodujo sus conocidos efectos antikalurético, natriurético y poco diurético.

Surgen diferencias cuando estudiamos y comparamos las distintas combinaciones entre sí especialmente en cuanto al efecto sobre kaluresis (Gráfico 3). Este Gráfico objetiva claramente que el agregado de MK 870 al ácido etacrínico inhibe el efecto kalurético de éste, apareciendo en su lugar un efecto antikalurético. La intensidad de este efecto antikalurético varía en relación a dos factores: la dosis del ácido etacrínico por un lado, y la dosis del MK 870 por el otro. Así, con 5 mg de MK 870 aparece un buen efecto antikalurético cuando lo asociamos a solamente 25 mg de ácido etacrínico, mientras que esa misma dosis de MK 870 produce un efecto antikalurético mucho menos intenso e inconstante al asociarlo a 50 mg de ácido etacrínico. Pero si a estos 50 mg le asociamos 10 mg de MK 870 el efecto antikalurético vuelve a ser intenso y constante.

En cuanto a la diuresis, dado que el MK 870 es en términos generales poco diurético, los efectos obtenidos dependieron casi exclusivamente de la dosis empleada de ácido etacrínico, por lo que el menor efecto se obtuvo al usar 25 mg de éste asociado a 5 mg de MK 870. La combinación 50/5 mg no produce un mayor efecto diurético que los 50 mg de ácido etacrínico solos, en tanto que la combinación 50/10 mg mostró una diuresis sólo ligeramente superior.

Dado que tanto el ácido etacrínico como el MK 870 son drogas natriuréticas de por sí, la combinación sumó sus efectos, por lo cual con la asociación 25/5 mg obtenemos ya un efecto natriurético algo mayor que con 50 miligramos de ácido etacrínico, aumentando la excreción del sodio a me-

didada que aumentamos las dosis de cada droga en las restantes combinaciones.

La relación Na/K no hacen más que reflejar los resultados que hemos comentado referentes a la natriuresis y kaluresis (Tabla 1); experimenta un pequeño aumento con 50 mg de ácido etacrínico ya que esta droga tiene mayor efecto natriurético que kalurético. Con las diferentes combinaciones de ácido etacrínico y MK 870 el aumento experimentado por la Relación Na/K fue muy superior como lógica consecuencia del efecto natriurético sumado de ambas, y el efecto antikalurético preponderante del MK 870.

No llama la atención la falta de mayores modificaciones en los electrolitos plasmáticos, por tratarse ésta de una experiencia de tipo agudo, utilizando dosis únicas y aisladas. Ya hemos visto en estudios anteriores (2) que la natremia y la cloremia se modifican difícilmente aun en tratamientos prolongados con ácido etacrínico y MK 870, mientras que la kalemia sí se modifica a los pocos días de administrar MK 870 (2). En este estudio, de tipo agudo, la kalemia se elevó con todos los preparados que incluyeron MK 870, alcanzando incluso a ser significativo estadísticamente el aumento producido por la combinación 25/5 miligramos.

No hubo manifestaciones de intolerancia ni efectos tóxicos en ningún paciente con ninguna de las combinaciones.

Evidentemente la asociación de ácido etacrínico y MK 870 produce efectos terapéuticos satisfactorios al potenciar los efectos útiles (natriuresis y, en menor escala, diuresis) contrarrestando al mismo tiempo el efecto kalurético del ác. etacrínico. Con el objeto de poder juzgar cuál de las combinaciones empleadas es la más adecuada, hagamos un estudio comparativo de las mismas (Tabla 3).

Ac. Etacrínico (50 mg) y Combinación A.E./MK 870 (25/5 mg): Desde el punto de vista del efecto sobre la natriuresis y kaluresis, la combinación 25/5 mg es satisfactoria al mostrarse capaz de contrarrestar la kaluresis del ác. etacrínico haciendo aparecer efecto antikalurético, e incrementando la natriuresis; no ocurre lo mismo con la diuresis ya que la misma disminuye por la menor dosis de ácido etacrínico usada en esta combi-

TABLA 3. — Ac. etacrínico/MK 870 - Dosis aisladas - 36 casos. Estudio comparativo de las diferentes combinaciones entre sí

	Kaluresis (mEq/24 h)			Natriuresis (mEq/24 h)			Diuresis (cc/24 h)		
	Efecto	Dif.	P	Efecto	Dif.	P	Efecto	Dif.	P
Ac. Eta. 50 mg	+ 6			+ 32			+ 406		
AE/MK 870 25/5 mg	— 6	— 12	<.01	+ 46	+ 14	>.2	+ 251	— 155	>.1
Ac. Etacr. 50 mg	+ 6			+ 32			+ 406		
AE/MK 870 50/5 mg	— 2	— 8	<.05	+ 56	+ 24	<.02	+ 351	— 55	>.4
Ac. Etacr. 50 mg	+ 6			+ 32			+ 406		
AE/MK 870 50/10 mg	— 9	— 15	<.001	+ 61	+ 31	<.02	+ 456	+ 50	>.6
AE/MK 870 50/5 mg	— 2								
AE/MK 870 50/10 mg	— 9	— 7	>.05						

Resultados promedios de los efectos sobre plasma. La única modificación observada fue un aumento de la kalemia con las combinaciones Ac. Etacrínico/MK 870, que tuvo significación estadística con la dosis 25/5 mg.

nación, Cabe señalar que sólo la diferencia de efectos sobre la kaluresis tuvo significación estadística (Gráfico 2 y Tabla 3).

Ac. Etacrínico (50 mg) y combinación A.E./MK 870 (50/5 mg): Esta combinación aparece como satisfactoria, ya que mantiene el efecto diurético de los 50 mg de ác. etacrínico solos, incrementa el efecto natriurético y, si bien no tiene franco efecto antikalurético, alcanza a contrarrestar la kallresis del mismo (Tabla 3).

Ac. Etacrínico (50 mg) y combinación A.E./MK 870 (50/10 mg): El agregado de 10 mg de MK 870 a 50 mg de ác. etacrínico resulta ser una asociación muy satisfactoria, ya que mantiene, e incluso aumenta algo, el efecto diurético, incrementa francamente la natriuresis y produce un franco efecto antikalurético (Tabla 3).

De este estudio comparativo podemos extraer algunas conclusiones. En primer lugar encontramos que la asociación de 50 mg de ác. etacrínico con 10 mg de MK 870 surge como la combinación más adecuada, ya que no sólo se mantiene el efecto diurético y natriurético del ác. etacrínico sino incluso se incrementan, éste en forma clara y constante y aquel más mode-

radamente y en forma no tan constante. A éste se agrega, hecho fundamental, la producción de un neto efecto antikalurético que, a pesar de tratarse de una experiencia con dosis aisladas, alcanzó a elevar la kalemia en forma moderada.

La combinación de 50 mg de ácido etacrínico con sólo 5 mg de MK 870 también resulta adecuada, aunque de efectos menores, pues si bien aumenta la natriuresis y mantiene el efecto diurético (sin incrementarlo) no alcanza a producir efecto antikalurético, aunque llega a contrarrestar la kaluresis habitual del ác. etacrínico, evitando así la expoliación de potasio.

La otra combinación ensayada, 25 miligramos de ác. etacrínico con 5 mg de MK 870 aparece como la menos útil de las tres combinaciones, ya que si bien tiene efecto natriurético y franca acción antikalurética, produce una diuresis inferior a la de 50 mg de ác. etacrínico, hecho muy importante en una medicación diurética.

En conclusión podemos decir que la combinación de 50 mg de ácido etacrínico con 10 mg de MK 870 resulta ser la más eficaz, ya que posee efectos diurético, natriurético y antikalurético claros y constantes. Sin embargo en algunas circunstancias puede

ser suficiente asociar solamente 5 mg de MK 870 a los 50 mg de ácido etacrínico, pues aunque no alcanza a producir efecto antikalurético real evita la kaluresis habitual de éste, manteniendo sus propiedades diuréticas y natriuréticas.

RESUMEN

Se trató de determinar qué dosis de MK 870 conviene asociar al ácido etacrínico, en una misma cápsula, para obtener una buena diuresis y natriuresis, con efecto antikalurético. Con este objeto 30 pacientes internados con insuficiencia cardíaca recibieron, siguiendo la técnica de la permutación, una dosis de:

- a) Acido etacrínico 50 mg.
- b) Acido etacrínico 50 mg con MK 870 5 mg.
- c) Acido etacrínico 50 mg con MK 870 5 mg.
- d) Acido etacrínico 50 mg con MK 870 10 mg.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

Diuresis y Cloruresis: Dependieron en general de la dosis del ác. etacrínico, no siendo modificadas mayormente por el agregado de MK 870.

Natriuresis: Fue siempre mayor con las diversas combinaciones que con el ácido etacrínico sólo.

Kaluresis: Se incrementó con el ác. etacrínico solo, pero no así con las distintas combinaciones con MK 870. Apareció un efecto antikalurético, aunque no constante ($P > 0.05$) al asociar 5 mg de MK 870 a solamente 25 mg de ác. etacrínico; esta dosis de MK 870 asociada a 50 mg de ác. etacrínico alcanza a evitar la habitual kaluresis de éste, pero no llega a provocar efecto antikalurético ($P > 0.5$), el cual vuelve a aparecer en forma franca y constante al asociar 10 mg de MK 870 a los 50 mg de ác. etacrínico ($P < 0.01$).

Electrolitos plasmáticos: En general no se modificaron, observándose solamente un leve aumento de la kalemia al asociar MK 870 al ácido etacrínico.

En conclusión, para obtener la acción diurética y clorurética de 50 mg de ác. etacrínico, con buen efecto natriurético y antikalurético, conviene asociarlo a 10 mg de MK 870; aunque

la adición de solamente 5 mg de MK 870 puede ser generalmente suficiente para contrarrestar el efecto kalurético de 50 mg de ác. etacrínico.

SUMMARY

We tried to determinate which dose of MK 870 should be associated with ethacrynic acid, in the same capsule in order to obtain an adequate diuresis and natriuresis with antikaliuretic effect. 30 inpatients with cardiac insufficiency received, with the permutation technique, one dose of:

- a) ethacrynic acid: 50 mg
- b) Ethacrynic acid: 25 mg with MK 870 5 mg
- c) Ethacrynic acid: 50 mg with MK 870 5 mg.
- d) Ethacrynic acid: 50 mg with MK 870 10 mg.

Diuresis and chloruresis: They were usually related to the dose of ethacrynic acid, not being grossly modified by the association with MK 870.

Natriuresis: Was always greater with the different associations than with ethacrynic acid alone.

Kaliuresis: Increased with ethacrynic acid alone but did not so with the associations with MK 870. The combination ethacry. 25 mg/MK 870 5 mg showed an antikaliuretic effect, but without statistical significance. 5 mg of MK 870 associated with 50 mg of ethacrynic acid prevents the kaliuretic effect of this drug but without an antikaliuretic action. A clear antikaliuretic effect appears with the combination 50/10 mg ($P < 0.01$).

Plasmatic electrolytes: They were not modified except for the kalemia, which increased when we associated MK 870 to ethacrynic acid.

We can conclude that to obtain the usual diuretic and chloruretic effects of ethacrynic acid, plus marked natriuresis and antikaliuretic effect, it should be associated with 10 mg of MK 870. The addition of only 5 mg will be enough usually to prevent the kaliuretic effect of ethacrynic acid.

BIBLIOGRAFIA

1. Mendelzon, J.; Vedoya, R.; Rodríguez, F. y Epszteyn, S.: "Acción antikalurética del Amipramidina (MK 870). Parte I". Rev. Argentina Card. 33: 124, 1966.

2. Mendelzon, J.; Vedoya, R.; Rodríguez, F. y Epszteyn, S.: "Acción antikalurética del Clorhidrato de Amiloride (MK 870). Parte II". *Rev. Arg. Card.* 34: 106, 1967.

3. Sperber, F. J. y Fish, S.: "Studies with MK 870. A new non steroid potassium sparing diuretic". *Clin. Res.* 14: 262, 1966.

4. Wilson, J. D.; Richmond, D. E.; Simmonds, H. A. y North, J. D. K.: "MK 870: a new potassium sparing diuretic". *New Zel. Med. J.* 65: 505, 1966.

5. Singh, B. N.; Richmond, D. E.; Wilson, J. D.; Simmonds, H. A. y North, J. D. K.: "Evaluation of MK 870: a new potassium sparing diuretic". *Brit. Med. J.* 1: 143, 1967.

6. De Soldati, L.; Balassanian, S.; Pataro, C. F. de y Arazi, E.: "Acción de la Amipramidina sobre el equilibrio electrolítico del plasma y orina". *Pren. Med. Arg.* 54: 405, 1967.

7. Bull, M. D. y Laragh, J. H.: "Amiloride. A potassium sparing natriuretic agent". *Circul.* 37: 45, 1968.

8. Wertheimer, L. y Khero, B.: "Action of amipramizide (MK 870) and chlorothiazide on electrolyte metabolism in edematous states". *Clin. Res.* 15(2): 374, 1967.

9. Lundvall, O. y Berlind, S.: "Clinical trial of a potassium sparing saluretic pyrazine derivative (MK 870)". *Acta Med. Scand.* 181: 457, 1967.

10. Sethy, V. H.; Patel, D. G.; Doshi, J. C.; Mehta, J. M. y Sheth, U. K.: "The potassium-sparing effect of amiloride hydrochloride (MK 870) on the kaliuretic effect of ethacrynic acid". *J. Clin. Pharmac. and J. New Drugs.* 8: 309, 1968.

11. Hitzenberger, G.; Kampffmeyer, H. y Conway, J.: "The diuretic effect of desmethyl-pipazuroyl-guanidine (MK 870) in man". *Cl. Pharmac. Ther.* 9: 71, 1967.

12. Boley, S. J.; Schultz, L.; Schwartz, S.; Katz, A. y Allen, A. C.: "Potassium citrate and potassium gluconate versus potassium chloride". *JAMA.* 199: 215, 1967.

13. Warr, O. S. y Nash, J. P.: "Jejunal ulceration. Report of a case apparently associated with potassium gluconate". *JAMA.* 199: 217, 1967.

14. Baker, D. R.; Schrader, W. H. y Hitchcock, C. R.: "Small bowel ulceration apparently associated with thiazides and potassium therapy". *JAMA.* 190: 586, 1964.

15. Lauwers, Ph. L.: "Clinical experience with a new diuretic: ethacrynic acid". *Acta Card.* 21: 79, 1966.

16. Brest, A. N.; Seller, R.; Onesti, G.; Ramírez, O.; Swartz, Ch. y Moyer, J. K.: "Clinical selection of diuretic drugs in the management of cardiac edema". *Am. J. Card.* 22: 168, 1968.