

Tratamiento de los Edemas con Espirolactonas

Por: Dra. Carmen Landa S. y Dr. Antonio Sanabria

Los eventos que condujeron al desarrollo de las espirolactonas se remonta hasta los años 1930, cuando varios investigadores demostraron que la corteza adrenal segrega una hormona con potente acción retentiva de sodio y capaz de excretar el potasio sobre los riñones; sin embargo, fueron incapaces de aislar o identificar esta hormona.

En 1937, Steiger y Reichstein (1) sintetizaron la desoxicorticosterona investigando la misteriosa hormona de la corteza adrenal que retiene sodio.

Warren y Stead (2), en 1944, demostraron el importante papel del riñón en la génesis del edema cardíaco.

En 1950, Deming y Luetscher (3) demostraron que pacientes con edema excretaban por la orina cantidades anormales de un potente esteroide con capacidad de retener sodio.

La potente hormona retentiva de sodio es aislada en forma pura de las glándulas adrenales y de la orina de pacientes edematosos por Grundy, Simpson, Tait (4) en 1952, por Maltow y colaboradores (5) en 1953.

La hormona identificada químicamente es llamada aldosterona y se demostró que juega un importante papel en la producción y mantenimiento de edema en la insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, síndrome nefrótico y edema idiopático.

Cella y colaboradores (6-7), en 1957, publicaron trabajos sobre la síntesis de nuevos fármacos, los 17-espirolactoesteroides los cuales son potentes antagonistas de la actividad de la aldosterona en animales de experimentación y en el hombre.

Estudios clínicos iniciales hechos por Liddle (8-9) confirmaron la potente actividad anti-aldosterona de los 17-espirolactoesteroides en pacientes edematosos.

Más adelante se demostraron en estudios clínicos los mecanismos de acción de diuréticos solos y en combinación con espirolactonas. El primer compuesto estudiado clínicamente (SC-8109) mostró eficacia diurética por vía oral pero la posología requerida era demasiado alta para usarse en forma práctica.

Una investigación posterior culminó finalmente con el desarrollo del compuesto SC-9420 (ALDACTONE)[®] y en la actualidad se utiliza la Aldactone A[®], en el cual la droga se halla mezclada con un TWEEN que facilita su difusión y absorción digestiva, necesitándose dosis orales mucho menores.

En Venezuela los doctores Drayer y Villacis (10) utilizaron la espirolactona en el tratamiento de seis casos con insuficiencia cardíaca grado III a IV, realizando:

1º **Experimento agudo**, donde administrando espirolactonas (Aldactone) 600 mgrs. una sola vez, recogiendo orina a las 2-4-6-12-18-24 horas después de la ingesta, se conserva el efecto por 12 horas, luego depresión para aparecer nuevo incremento de la excreción de sodio pasadas las 18 horas.

2º **Experimento crónico**: Se administró las espirolactonas a dosis fraccionadas diarias de 3 a 4 dosis (total: 400 a 600 mgrs. por día). Según la evolución se agregó tiazídico y/o mercuriales.

Una vez obtenido incremento en la eliminación de sodio se asociaba al mercurial y/o tiazídico; al agregar éstos se observó rápido incremento en la excreción de sodio y agua.

Con las espirolactonas solas, sólo hubo aumento en la eliminación, pero de sodio menor que en los anteriores y cuando se asociaba solo a tiazídico había incremento, pero siempre menor que cuando era triple el tratamiento usado.

QUIMICA DE LA ESPIROLACTONA

Es la lactona del ácido 3-(3-oxo-acetiltio-17hidroxi-andosten-17-il) propiónico, es un compuesto sintético, sólido y pertenece al grupo de los compuestos químicos llamados esteroides.

Es un agente útil en la regulación del edema y escitis, especialmente cuando no han respondido óptimamente al tratamiento con los diuréticos conocidos. Es un compuesto capaz de bloquear los efectos de retención del sodio que la aldosterona tiene sobre los riñones.

FARMACOLOGIA

La espirolactona bloquea los efectos de retención de sodio de la aldosterona sobre los tubos contorneados distales del riñón, corrige uno de los mecanismos responsables de la producción de edema. Usado solo produce a menudo una diuresis adecuada; algunas veces en edemas muy resistentes se administra junto con un diurético; la espirolactona ejerce efecto sinérgico con cualquiera de los diuréticos (mercurial o tiazida).

Menos frecuente se administra con un glucocorticoide o con un diurético osmótico (urea o manitol).

En el aldosteronismos secundario la secreción excesiva de la hormona se cree que es una respuesta a la disminución del volumen arterial "efectivo" asociado a cuadros como la insuficiencia cardíaca congestiva, la cirrosis hepática y el síndrome nefrótico.

Durante la prolongada administración de agente bloqueador de la aldosterona se ha observado un posterior aumento en la excreción de aldosterona en pacientes con hiperaldosteronismo primario o secundario, pero el agente bloqueador sigue promoviendo la diuresis a pesar del aumento en la eliminación de la aldosterona; no estimula la excreción de sodio y de agua mediante depresión de la secreción suprarrenal de aldosterona. Cuando se administra agente bloqueador de la aldosterona se presenta excreción de sodio con retención de potasio y disminución del amoníaco.

Con su administración no se han observado cambios en la depuración de la creatinina endógena, no interfiere con la capacidad de los riñones para concentrar la orina.

La espirolactona parece no tener actividad estrogénica significativa, progestional o androgénica. no deprime la función de la glándula suprarrenal ni la hipófisis; esto se puede determinar por la concentración de los 17-hidroxycorticosteroides y la propia excreción urinaria de la aldosterona.

En estudios sobre su toxicidad no se han observado efectos tóxicos renales o de disfunción hepática atribuibles a la espirolactona. Las autopsias practicadas en varios pacientes que habían recibido espirolactonas antes de su muerte (causa de muerte no relacionada con la terapéutica con espirolactonas) no revelaron evidencia de toxicidad atribuible al medicamento.

Se desconoce el destino metabólico de la espirolactona. El comienzo de la actividad diurética es gradual, con una creciente respuesta aproximadamente durante los tres primeros días, ocurriendo habitualmente un efecto máximo al tercer día; el efecto permanece aún durante un período de aproximadamente 48 a 72 horas después que ha sido suspendido el medicamento, pero declina gradualmente durante este tiempo.

Cuando se combina con un diurético mercurial o tiazídico la diuresis, debido al sinergismo, comienza habitualmente durante el primer día del tratamiento.

El efecto sinérgico es útil en casos donde se desea una rápida diuresis en casos que no han respondido a los diuréticos convencionales.

MECANISMOS FISIOPATOLOGICOS DE EDEMAS EN INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA, NEFROSIS Y CIRROSIS

Los mecanismos renales que probablemente conducen a una excesiva producción de aldosterona podrían explicarse:

En las nefrosis donde se produce una alteración de la permeabilidad de las proteínas por el glomérulo, hay proteinuria que trae como consecuencia una hipoproteinemia con disminución del poder oncótico del plasma. Este fenómeno provoca salida de líquidos sanguíneo al interticio, disminuyendo la cantidad de sangre circulante efectiva. Esta disminución de sangre circulante efectiva va a estimular los tensoreceptores del aparato yuxtaglomerular con excesiva producción de hipertensina II que estimula en exceso la suprarrenal, produciéndose gran cantidad de aldosterona con reabsorción excesiva de sodio y agua en el túbulo distal del nefrón.

En la cirrosis hepática la hipertensión portal y la trasudación de linfa hepática, producen acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, con disminución de producción de albúmina por la célula hepática lesionada y al igual que en la nefrosis hay disminución del poder oncótico del plasma.

En la insuficiencia cardíaca congestiva derecha el aumento de la presión venosa ocasiona trasudación de líquidos con disminución de la cantidad de sangre circulante efectiva y estimulación del aparato yuxtaglomerular que, al igual que en las anteriores, se produce en exceso la renina con excesiva producción de hipertensina II que, al estimular en exceso la capa glomerular de la suprarrenal, produce excesiva cantidad de aldosterona, que va a dar origen a nivel del túbulo distal del nefrón de excesiva reabsorción de sodio y agua.

APLICACION CLINICA DE LAS ESPIROLACTONAS

I. INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA.—Cuando se administra como agente único por sus efectos diuréticos sobre los riñones, la hipopotasemia que a menudo induce un diurético mercurial o tiazídico se evita, puesto que la espirolactona no produce excreción de potasio.

Cuando se administra combinado impide la pérdida de potasio por los agentes diuréticos a que se combinó; esto es importante en pacientes digitalizados en que la hipokalemia puede precipitar intoxicación digitálica.

En edema resistente y grave, a la combinación de la espirolactona con el diurético mercurial o tiazídico se puede adicionar un potente glucocorticoide, con lo cual se beneficiará el paciente.

II. CIRROSIS HEPATICA CON ASCITIS Y EDEMA.—Los pacientes con ascitis excretan grandes cantidades de aldosterona en la orina.

Una vigorosa terapéutica diurética con un diurético mercurial o tiazídico conduce a una excreción masiva de potasio, con depleción de potasio y precipitar el coma hepático; la espirolactona cuando se asocia a cualquier diurético mercurial o tiazídico previene los efectos excretores de potasio de éstos y ejerce un efecto sinérgico sobre la diuresis del sodio y el agua.

Puede asociarse a un glucocorticoide que aumenta la velocidad de filtración glomerular y ejerce efecto específico sobre la reabsorción del agua por los tubos renales.

III. SINDROME NEFROTICO.—Deben emplearse primero los glucocorticoides, puesto que su actividad anti-inflamatoria parece afectar favorablemente el proceso patológico primordial en los glomérulos renales; si el paciente no responde a esta terapia, se usa espirolactona sola o en combinación con un diurético convencional; induce una diuresis, pero no afectará directamente el proceso patológico básico.

IV. EDEMA IDIOPATICO.—En estos casos hay producción excesiva de aldosterona sin evidencia de etiología renal, hepática o cardíaca; con espirolactonas se han obtenido resultados favorables en algunos casos.

V. DIAGNOSTICO DE HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO.—Es el resultado de una excesiva secreción de aldosterona por un tumor suprarrenal por la hiperplasia de las glándulas suprarrenales.

Además de la hipertensión, hay síntomas y hallazgos de laboratorio atribuidos a disminución del potasio sérico por una excesiva pérdida del mismo por los riñones por la influencia del exceso de aldosterona.

El uso de la espirolactona provoca la excreción del sodio y causa retención de potasio.

La espirolactona puede emplearse como coadyuvante en el diagnóstico del hiperaldosteronismo primario: si el potasio no se eleva hasta niveles normales con 10-160 meqs de potasio por día durante cinco días, el paciente es colocado bajo una dieta diaria con 150 meqs. de sodio y 75-100 meqs. de potasio (aproximadamente una ingesta normal de estos electrolitos para un adulto).

Se administra de 840 a 2.400 mgrs./día por 4 días de espirolactonas; si el potasio se eleva a niveles normales ello sugiere el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario.

ADMINISTRACION Y POSOLOGIA

Se recomienda iniciar con una dosis de 400 mgrs. por día en 4 dosis de 100 mgrs. cada una. La aldactona A se administra a las dosis de 100 a 150 mgrs. diarios.

Cuando se administra solo, debe administrarse cuando menos durante cinco días, que es cuando comienza la respuesta inicial, que si es satisfactoria se debe continuar con la misma posología o si es posible algo menos hasta que el edema esté controlado. Si no se ha alcanzado respuesta satisfactoria debe agregarse un diurético mercurial o del grupo de las tiazidas. Pueden emplearse hasta 1.200 mgrs. de espirolactonas, sola o en combinación con un diurético; pocos pacientes requieren 800 mgrs., algunos responden a 300 mgrs.

Cuando se desea aumentar la respuesta a la espirolactona se debe emplear con un diurético mercurial o tiazídico (a las dosis habituales) para obtener el beneficio de una actividad diurética sinérgica entre los dos medicamentos; esta actividad sinérgica de la espirolactona en tal terapéutica combinada es la propiedad más destacada de este medicamento.

El comienzo de la actividad diurética de la espirolactona como único agente diurético es gradual, con respuesta creciente durante los tres primeros días, con efecto máximo al tercer día. El efecto diurético después de suspender la espirolactona persiste aproximadamente 48 a 72 horas, declinando gradualmente durante este tiempo.

En combinación con un diurético, habitualmente el primer día del tratamiento comienza una diuresis aumentada debida al sinergismo entre la espirolactona y los diuréticos convencionales.

En algunos casos que no responden adecuadamente a la espirolactona sola o en combinación con un diurético, se puede agregar un glucocorticoide, 15 a 20 mgrs./día de prednisona a la combinación de la espirolactona y el diurético.

Caso	Edad	Diagnóstico	Drogas empleadas	Respuesta	Efectos secundarios	Sobrevida	Observaciones
JRM	37 a.	Glomerulo nefritis crónica. Síndrome nefrótico. Hipertensión arterial nefrótica con ascitis y edemas.	Aldactone: 400 mgrs. x día	+++	—	Sí	Los edemas y la ascitis desaparecieron en forma completa con aumento de la diuresis.
MAF	58 a.	Cardiopatía chagásica crónica con edemas.	Aldactone: 400 mgrs. x día	++	Hiperkalemia	No	Evolución desfavorable. Presentando hiperkalemia y falleciendo.
AB	45 a.	Cirrosis hepática descompensada con ascitis y edemas.	Aldactone: 400 mgrs. x día	+++	—	Sí	Evolucionó en forma favorable desapareciendo en forma completa la ascitis con aumento de la diuresis y de la eliminación de electrolitos por la orina.
ABB	85 a.	Cirrosis hepática descompensada con ascitis y edemas.	Aldactone: 600 mgrs. x día	—	Hiperkalemia	No	No hubo respuesta a la droga, presentó hiperkalemia que lo llevó al paro cardíaco, falleciendo.
AL	42 a.	Insuficiencia cardíaca descompensada con edemas y ascitis. Cor-pulmonale-crónico.	Aldactone: 400 mgrs. x día Clotride. Mercurhidrin	+++	—	Sí	Evolucionó en forma favorable desapareciendo los edemas y la ascitis, pero fue necesario asociar la droga con diuréticos mercuriales y tiazídicos.
IRD	65 a.	Insuficiencia cardíaca descompensada con edemas y ascitis. Cor pulmonale crónico.	Aldactone: 400 mgrs. x día Clotride.	—	Hiperkalemia	No	No hubo respuesta favorable, presentó hiperkalemia y un cuadro diagnóstico clínicamente como infarto pulmonar, falleciendo.

Caso	Edad	Diagnóstico	Drogas empleadas	Respuesta	Efectos secundarios	Sobrevida	Observaciones
OCV	46 a.	Insuficiencia cardíaca congestiva, con edemas. Neumopatía aguda.	Aldactone: 400 mgrs. x día Clotride.	+++	—	Sí	Evolucionó en forma favorable, desapareciendo los edemas.
JRM	58 a.	Insuficiencia renal crónica. Glomeruloesclerosis.	Aldactone: 400 mgrs. x día	+++	—	Sí	Antes de emplear la droga presentó elevaciones de potasio sanguíneo, las cuales descendieron con el uso de ésta a cifras normales. Los edemas desaparecieron totalmente.
PJH	34 a.	Insuficiencia cardíaca congestiva. Cardiopatía mitral con edemas.	Aldactone: 400 mgrs. x día	+++	—	Sí	Evolucionó en forma favorable con desaparición de los edemas.
DF	42 a.	Cirrosis hepática descompensada con ascitis.	Aldactone: 400 mgrs. x día	+++	—	Sí	Desapareció en forma completa la ascitis.
ERD	34 a.	Insuficiencia renal crónica. Uremia secundaria. Insuficiencia global con edemas.	Aldactone: 400 mgrs. x día	+++	—	Sí	Respuesta favorable, desaparición completa de los edemas.

Los pacientes con edema resistente que requieren una terapéutica combinada triple tienen generalmente un defecto en el metabolismo del agua con hiponatremia, la cual puede ser acentuada con ésta terapéutica; esto se puede corregir con restricción de líquidos hasta un litro aproximadamente al día o la administración de un diurético osmótico como el manitol o la urea; esta última está contraindicada en casos de uremia o una función renal alterada. Está contraindicada la administración intravenosa de manitol en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva; la urea está contraindicada en pacientes con coma hepático o signos del mismo, a no ser esté recibiendo antibióticos por vía oral.

No es necesario administrar suplementos de potasio durante la terapéutica con espirolactona, cuando se use un glucocorticoide (que causa excreción del potasio) debe determinarse potasio en suero para tenerlo como guía.

CONTRAINDICACIONES Y EFECTOS SECUNDARIOS

No se conocen contraindicaciones; debe administrarse cautelosamente en pacientes con potasio elevado. No está indicado en el tratamiento de la insuficiencia renal aguda.

Los efectos secundarios son benignos; se ha observado raramente somnolencia y confusión mental, erupción máculo-papular o eritematosa que desaparecen a las 48 horas de suspender el medicamento.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Fueron tratados 11 casos con espirolactonas, en algunos de los cuales fue necesario asociarlas a diuréticos mercuriales y/o tiazídicos. De éstos hubo dos casos que, a pesar de la asociación, fallecieron, no habiéndose obtenido respuesta terapéutica favorable.

De estos 11 casos, 7 fueron tratados con espirolactonas exclusivamente, obteniéndose respuesta favorable en 6 de ellos, en uno se presentó hiperkalemia que lo llevó al paro cardíaco, falleciendo.

Los 4 casos restantes fue necesario asociarla a diuréticos mercuriales y/o tiazídicos por no haber respuesta a las espirolactonas solas; dos de estos casos tuvieron buena evolución con sobrevida, pero los otros dos casos, a pesar de la asociación, presentaron hiperkalemia que los llevó a la muerte.

Del estudio efectuado se concluye que de los 11 casos, en 6 hubo respuesta favorable al usar exclusivamente espirolactonas, y que de 4 fue necesario asociarlas a los diuréticos; solamente hubo respuesta en dos de ellos.

Se señala la necesidad de controlar el potasio sanguíneo durante la administración de la droga para evitar efectos tóxicos producidos por la hiperkalemia.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

Eleven patients were treated with spiro lactones, in some was necessary to use mercurials and/or thiazide diuretics; of these, there were two cases that died without any response, in spite of the association of diuretics.

Out of these eleven cases, seven were treated with spiro lactones exclusively, obtaining a favorable response in six of them; in one of the mentioned cases there was severe hiperkalemia causing cardiac arrest. The other four patients needed to be treated with association to mercurial and/or thiazides, because there was no response to the spiro lactone alone. Two of these cases had a satisfactory evolution; but the other two cases, in spite of the association, overcame with hiperkalemia that had fatal results. The conclusion made after analyzing this study is that, out of the eleven cases, in six there was a favorable response when using only spiro lactones; and that out of four cases in which it was necessary to associate other diuretics, there was a favorable response in two of them. There is an emphasis made upon the necessity to control the blood potassium during the administration of the drug, to avoid the toxic effects of hiperkalemia.

BIBLIOGRAFIA

- (1) STEIGER, M. and REICHSTEIN, T.: Desoxy-corticosteron (21-oxy-progesteron) aus β -3-oxy-atiocolensaure, Helvet. Chim. acta 20:1164, 1937.
- (2) WARREN, J. V. and STEAD, E. A., Jr.: Fluid Dynamics in Chronic Congestive Heart Failure, Arch. Int. Med. 73: 138, 1944.
- (3) DEMING, Q. B. and LUETSCHER, J. A., Jr.: Bióssay of Desoxycorticosterone-like Material in Urine, Proc. Soc. Exper. Biol & Med. 73: 171, 1950.
- (4) GRUNDY, H. M.; SIMPSON, S. A. and TAIT, J. F.: Isolation of Highly Active Mineralocorticoid from Beef Adrenal Extract, Nature 169: 795, 1952.
- (5) MATTOX, V. R.; MASON, H. L. and ALBERT, A.: Isolation of Sodium-Retaining Substance from Beef Adrenal Extract. Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 28: 569, 1953.
- (6) CELLA, J. A. and KAGAWA, C. M.: Steroidal Lactones, J. Am. Chem. Soc. 79: 4808, 1957.
- (7) KAGAWA, C. M.; CELLA, J. A. and VAN ARMAN, C. G.: Action of New Steroids in Blocking Effects of Aldosterone and Desoxycorticosterone on Salt, Science 126: 1015, 1957.
- (8) LIDDLE, G. W.: Sodium Diuresis Induced by Steroidal Antagonists of Aldosterone, Science 126: 1016, 1957.
- (9) LIDDLE, G. W.: Recent Advances in the Knowledge of the causes of edema and in Diuretic Therapy: Aldosterone Antagonists, A. M. Arch. Int. Med. 102: 998, 1958.
- (10) DRAYER, A. y VILLACIS, H.: Uso de la espirolactona en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. Rev. Ecuatoriana de Medicina y Ciencias Biológicas, 2: 27, 1964.

NOTA: La literatura de espirolactonas es sumamente extensa y se halla en:
The clinical Use of Aldosterone Antagonists compiled and Edited by Frederic C. Bartter (1960). Charles C. Thomas.

Klenische Anwendung Der Aldosteron-Antagonisten. Herausgegeben Von. F. F. Kruck-Kh. R. Koczorek-G. Betzien.
Georg Thieme Verlag Stuttgart. 1962.