

LOS DIURÉTICOS: ASPECTOS BÁSICOS Y CLÍNICOTERAPÉUTICOS

Miguel Rondón Nucete¹ Onelia Orence Leonett² Lisbeth Rodríguez Aular³

¹Universidad de Los Andes. Facultad de Medicina. Unidad de Nefrología. Mérida, Venezuela.

²Gobernación del Estado Mérida. Ambulatorio U.I. La Milagrosa. Mérida, Venezuela.

³Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. Hospital Universitario de Los Andes. Servicio de Cirugía Plástica. Mérida, Venezuela.

Resumen

Se hace referencia a los aspectos básicos de los diuréticos, a los tipos de diuréticos y sus sitios de acción, se señalan algunas de sus complicaciones. Se cita la utilización de los diuréticos en el edema de origen cardiaco y renal, en el tratamiento de la ascitis, su utilidad en el tratamiento de ciertas alteraciones hidroelectrolíticas, en la hipertensión arterial en la insuficiencia renal crónica. Señalamos las interacciones medicamentosas de los diuréticos con algunos medicamentos.

Palabras claves: Diuréticos, complicación, utilización.

Abstract

Diuretics: Basic and therapeutic properties.

An outline of the basic properties, including types of diuretics, their uses and some of the complications that they may involve, is given. The use of diuretics is discussed for the following conditions: heart and kidney edema, ascites, certain hydro-electric disorders, high arterial pressure, and chronic kidney failure. The effects of diuretics when used in conjunction with other medication are also looked at.

Key words: Diuretics, complications, utilization.

Los diuréticos en sus orígenes fueron definidos como aquellos medicamentos capaces de aumentar el volumen urinario por unidad de tiempo o como aquellas sustancias capaces de aumentarla excreción renal de agua (Peters et al., 1972). El objetivo principal del empleo de los diuréticos en medicina es la eliminación de líquidos acumulados en el espacio extracelular, en las cavidades serosas o en el compartimiento intravascular. En la mayoría de las ocasiones el beneficio terapéutico de los diuréticos viene dado por el incremento en las pérdidas urinarias de sal y agua, pero en otras ocasiones algunas de las acciones extrarrenales, como la disminución de las resistencias periféricas, pueden ser las responsables de su efecto terapéutico, por ejemplo, neurales y hormonales que regulan en forma constante y fisiológica el volumen del líquido extracelular a pesar de las variaciones diarias de la ingesta de sodio y agua (Strauss et al., 1958). Es decir, el determinante principal del volumen de líquido extracelular es el sodio, de allí que el medio más habitual en clínica para disminuir cuando sea necesario el volumen del líquido extracelular es la reducción del contenido de Na^+ en el organismo y los diuréticos son promotores en la pérdida de sodio por el túbulo renal (Tejedor, 1990). Por esto la mayoría de los diuréticos utilizados hoy en día son inhibidores de los sistemas de transporte de sodio a lo largo de la nefrona (furosemida, bumetanida, indapamida, tiazidas). Otros son inhibidores enzimáticos (acetazolamida). Hay diuréticos que se comportan como análogos

estructurales de ciertas hormonas (espironolactonas) y por ejemplo el amiloride se comporta como análogo estructural del Na^+ . Haremos hincapié en la furosemida, bumetanida, tiazidas, indapamida, amiloride, espironolactonas y manitol por ser los más utilizados en nuestro país. La furosemida y la bumetanida son los llamados diuréticos del asa que son un grupo de compuestos que aunque de estructura química diferente, tienen un mecanismo y un sitio de acción similar en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle (Ackerman et al., 1979). Recientemente han sido identificados nuevos diuréticos del asa como la muzolimina, la etazolina, la ozolinina, y la xipamida (Ackerman et al., 1986; Florez et al., 1988; Beermann et al., 1987). Las tiazidas o hidrotiazidas se desarrollaron a partir de la clorotiazida que es una benzotiadiazina (Weiner et al., 1985). La clorotiazida produce menor inhibición de la hidratación carbónica pero tiene más efecto diurético que los inhibidores de esta enzima (Florez et al., 1986). La indapamida es un diurético del asa que no tiene grupos carboxilos (Nazaret et al., 1987) y no tiene la potencia diurética y natriurética de la furosemida y además tiene una cierta capacidad como agente vasodilatador (Campbell, 1983) por lo que es útil en estados hipertensivos. El amiloride es un derivado pirazínico con un radical guanidínico (Florez et al., 1988). La acción diurética del amiloride a nivel del túbulo distal y colector cortical se basa en la inhibición del canal apical del Na^+ , al inhibir la actividad del canal del Na^+ reduce la transferencia neta

de Na^+ desde la luz hacia la célula impidiendo el desarrollo de un potencial negativo en la luz del túbulo y así tiende a reducir la secreción de los iones K^+ y H^+ y por tanto no tiene el efecto kaliurético de otros diuréticos (Tejedor, 1990). La espironolactona tiene una estructura esteroidea similar a la de la aldosterona y compite con la aldosterona por los receptores I y II de los esteroides a nivel renal (Rafeststein-Oblin et al., 1984) cuyo resultado global es una disminución del metabolismo aerobio y del recambio de ATP, así como de la secreción de H^+ y K^+ a la luz tubular. El manitol es un diurético osmótico que se filtra a través del glomérulo y no es reabsorbido a lo largo del resto de la nefrona, es una hexosa polihidroxilada formada a partir de la reducción de la manosa (Florez et al, 1988). Los diuréticos como todos los agentes terapéuticos eficaces tienen efectos secundarios nefastos y se conocen sus complicaciones tóxicas y alérgicas que son raras, mientras que sus complicaciones metabólicas como por ejemplo la alcalosis y la hipocalcemia son mucho más frecuentes (Van Ypersele de Strihou, 1972). La toxicidad clínica de los diuréticos del asa se manifiesta por alcalosis hipoclorémica, hipocalcemia, hiponatremia e hipomagnesemia (Sheehan et al., 1982). Los diuréticos del asa también pueden originar hiperuricemia que es un efecto adverso conocido desde hace tiempo (Stason et al., 1966). Los diuréticos del asa pueden ser ototóxicos sobre todo cuando son administrados por vía parenteral y si existe insuficiencia renal (Florez et al., 1988). Los inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas inhiben el efecto diurético de la furosemida (Frommer et al, 1986). El tiempo de protrombina aumenta cuando se utilizan en conjunto la furosemida y la warfarina, ya que el diurético del asa desplaza a la warfarina de su unión con la albúmina y así el anticoagulante libre ejerce sus efectos. (Ogiso et al., 1982). Las tiazidas también pueden provocar hipocalcemia y se observó en un 40% de pacientes hipertensos tratados con diuréticos (Morgan et al, 1980). La complicación más seria de las tiazidas son la hipocalcemia con alcalosis metabólica (Esparza et al, 1990). Un efecto secundario muy controvertido es el aumento de las lipoproteínas plasmáticas en aquellos sujetos que ingieren tiazidas (Lasser et al, 1984) y se ha demostrado un aumento significativo de los niveles de colesterol en todos los grupos de pacientes estudiados y quienes recibían diuréticos solos o en combinación con otros medicamentos. (Alcázar et al., 1990). Algunos inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas como por ejemplo la indometacina antagoniza el efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos (Watkins et al., 1980). Los antagonistas de la aldosterona y otros ahorradores del potasio pueden producir hipercalcemia sobre todo en pacientes con insuficiencia renal (Peters et al, 1972). El manitol como diurético osmótico puede provocar expansión del espacio extracelular y no debe

ser utilizado en caso de insuficiencia renal severa anúrica. Las indicaciones actuales de los diuréticos en clínica se refieren a su uso en el edema de origen cardiaco, renal, en el tratamiento de la ascitis, en ciertas alteraciones hidroelectrolíticas, en la hipertensión arterial y vamos a considerar algunas nuevas ideas sobre el uso de los diuréticos en la insuficiencia renal crónica. En la insuficiencia cardiaca la expansión del volumen del líquido extracelular es un mecanismo compensador y esta expansión es debida a un incremento en la reabsorción renal al descenso del volumen circulante efectivo que acompaña a la disminución del gasto cardiaco. El incremento de la reabsorción de Na^+ y agua es consecuencia de la actividad simpática, la activación del sistema renina-angiotensina y el incremento en la liberación de la hormona antidiurética (HAD) (Schrier, 1988). La norepinefrina y la angiotensina II por mecanismos diversos modifican la hemodinámica intrarrenal favoreciendo como efecto final la reabsorción tubular de sodio (Skorecki et al, 1982). Como es conocido, la HAD favorece la reabsorción de agua al actuar en forma directa sobre las células del túbulo colector (Kelleher et al., 1983). Los diuréticos disminuyen la reabsorción de Na^+ por el túbulo renal y de esta forma previenen la expansión del volumen del líquido extracelular que favorece la formación del edema. La acción de los diuréticos en la insuficiencia cardiaca también se basa en sus efectos hemodinámicos presentando una acción escalonada en la insuficiencia cardiaca, aumentando inicialmente la capacitancia venosa por dilatación venosa. Posteriormente lo que prevalece es su defecto natriurético-diurético y al final existe una disminución de las resistencias periféricas (Diez, 1990). En el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, los diuréticos son una terapéutica de elección y particularmente las tiazidas, aún cuando en la insuficiencia cardiaca severa deben ser utilizados los diuréticos del asa (Diez, 1990). También se pueden utilizar la clortalidona, la zipamina, la metolazona y la espironolactona. Esta última en asociación con un diurético del asa, ya que minimiza el efecto hipocalcemiante de éstos, y porque en los pacientes con insuficiencia cardiaca existe un hiperaldosteronismo. Las dosis habituales de estos diuréticos son: por ejemplo para las tiazidas, 50 mg por vía oral al día. La furosemida se puede utilizar por vía oral o endovenosa, se utiliza a la dosis de 20 - 40 mg cada seis horas. La espironolactona en dosis de 25 mg cada seis horas. Se debe recordar que los diuréticos pueden presentar interacciones con otros medicamentos de uso habitual en la insuficiencia cardiaca. La hipocalcemia y la hipomagnesemia inducida por las tiazidas y los diuréticos del asa pueden potenciar la toxicidad de los digitálicos, así como favorecer la aparición de arritmias ventriculares inducidas por los mismos. En el caso de

insuficiencia cardiaca severa y cuando existe resistencia a dosis elevadas de la furosemida podemos utilizar la bumetanida (1 mg de bumetanida equivale a 10 mg de furosemida por vía endovenosa o a 20 mg por vía oral). Este diurético del asa tiene una gran afinidad por el sistema de transporte de ácidos orgánicos, con lo que se conserva su excreción a la luz tubular (Brater et al, 1981). En relación con la utilización de los diuréticos en el edema de origen renal nos vamos a referir al uso de los diuréticos en el edema de origen nefrótico. El síndrome nefrótico generalmente se debe a glomerulopatías y el cual se caracteriza por el edema generalizado, proteinuria superior a 3,5 g en 24 horas, hipoalbuminemia e hiperlipidemia. Se ha postulado que es la hipoalbuminemia debida a la proteinuria el evento primario responsable del edema del síndrome nefrótico. En una gran mayoría de pacientes con síndrome nefrótico y retención renal de Na^+ y agua, el volumen sanguíneo es normal o aumentado, siendo la actividad de la renina plasmática normal o disminuida y los niveles de aldosterona normales o disminuidos (Dorhout Mees et al, 1984), de tal manera que la retención normal de Na^+ y agua puede ser un mecanismo primario y no secundario en la formación del edema de origen nefrótico. Existen algunos factores intrarrenales que serian los responsables de la reabsorción de Na^+ y agua como por ejemplo la disminución del flujo sanguíneo renal y el descenso de la tasa de filtración glomerular (Shapiro et al, 1986). A haber retención de Na^+ y agua hay expansión del volumen plasmático y por tanto, edema y además, como hay disminución de la presión coloidosmótica del plasma por la hipoalbuminemia, el exceso de presión hidrostática provocaría la movilización del líquido intravascular hacia el espacio intersticial. De lo antes señalado se desprende que el objetivo del uso de los diuréticos en el tratamiento del edema en el síndrome nefrótico no es otro que impedir la reabsorción de Na^+ y agua. El tratamiento del síndrome nefrótico se basa en el principio primario de tratar la nefropatía. Sin embargo, es necesario utilizar otras medidas, como por ejemplo el reposo, la restricción de la ingesta de Na^+ y agua y un aporte proteico adecuado. Si con estas medidas el edema no disminuye o desaparece, se deben administrar diuréticos, comenzando por las tiazidas a dosis creciente. También se pueden utilizar combinaciones de tiazida y furosemida por vía oral y si hay en este caso riesgo de hipocalcemia se puede asociar la espironolactona; el empleo de la furosemida por vía endovenosa se utilizará en caso de no respuesta a los diuréticos utilizados por vía oral, hipertensión arterial severa, insuficiencia cardiaca congestiva y anasarca con complicaciones respiratorias y cutáneas en el caso de que haya hipoalbuminemia inferior a 2 g/l debemos aumentar la ingesta diaria de proteínas y se debe administrar albúmina endovenosa. En caso de que

exista resistencia a la furosemida endovenosa debida a una contracción de volemia, hipoalbuminemia e insuficiencia renal se indicará plasma o expansores de volumen (Diez, 1990). Otra indicación de los diuréticos es en la ascitis que es una de las complicaciones que acompañan a la cirrosis hepática. La ascitis, de acuerdo con estudios recientes, desde el punto de vista fisiopatológico se debe en primer término a una retención renal de sodio y por estudios experimentales se ha comprobado que existe retención renal de sodio con anterioridad a la aparición de la ascitis (Jiménez et al., 1985). Por otra parte existen alteraciones en la excreción del agua libre (Shear et al, 1985) y un importante trastorno funcional como es una insuficiencia renal funcional denominada síndrome hepatorenal, el cual se presenta por vaso constricción de la arteria renal que conduce a la disminución del flujo plasmático renal y del filtrado glomerular. En este síndrome hay una importante retención renal de sodio a lo largo de toda la nefrona y se especula que existe una secreción deprimida de las hormonas natriuréticas (Naccarato et al., 1981). Desde el punto de vista práctico se utilizan los diuréticos ahorradores de potasio del tipo de la espironolactona asociados a los diuréticos del asa como la furosemida a la dosis inicial de 100 mg por día de espironolactona y 40 mg por día de furosemida durante 4-5 días aumentando progresivamente la dosis hasta 160 mg por día de furosemida y en caso de haber respuesta satisfactoria se administran 400 mg de furosemida y 400 mg de espironolactona por día (Llach et al, 1990). En algunas alteraciones hidroelectrolíticas como por ejemplo en la hiponatremia debida al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y en la hiponatremia que se genera en pacientes con un hiperaldosteronismo secundario y hay aumento en el espacio extracelular en forma de retención electrolítica son muy útiles los diuréticos del asa; así mismo, en la hiperpotasemia de la insuficiencia renal es práctica habitual utilizar furosemida en forma de bolos a dosis de 120 mg (Rodríguez Puyol et al., 1990). En relación con la hipertensión arterial han sido utilizados diferentes diuréticos como por ejemplo las tiazidas, los diuréticos ahorradores de potasio y algunos nuevos diuréticos como por ejemplo la indapamida, etozolin, metalazona, piretamida. Estos diuréticos actúan en diferentes segmentos tubulares de la nefrona. Por ejemplo las tiazidas actúan en el segmento cortical de la rama ascendente del asa de Henle, lugar de acción también de la indapamida, en tanto que la furosemida, la bumetanida y la etozolina actúan en el segmento medular de la rama ascendente del asa de Henle (Alcázar et al, 1990). El mecanismo de acción de los diuréticos deriva de la inhibición de la reabsorción de sodio y cloro en los diferentes segmentos de la nefrona, existiendo disminución del volumen extracelular y

descenso del gasto cardiaco; pasados algunos días, el volumen plasmático se normaliza y caen las resistencias periféricas. Este descenso puede guardar relación con una disminución del contenido de sodio intracelular que se puede acompañar de una reducción del contenido de calcio intracelular, en todo caso, el perfil hemodinámico de los diuréticos como fármacos hipotensores corresponde a una disminución de las resistencias periféricas a largo plazo (Freis, 1984). En los actuales momentos, se recomienda iniciar la utilización de los diuréticos con uno de tipo tiazídico y, de ser posible, asociarlo a un diurético distal ahorrador de potasio y se pueden asociar a cualquier tipo de hipotensor, controlando los niveles de potasio, ácido úrico, glicemia, colesterol y triglicéridos (Alcázar et al., 1990). Las dosis son las comunes, por ejemplo para la hidroclorotiazida de 12,5 a 50 mg por día y para la espironolactona de 15 a 100 mg por día. La utilización de los diuréticos en la insuficiencia renal crónica y en vista de la disminución de la filtración glomerular tiene el problema de resistencia a los diuréticos y esta resistencia se basa en factores fármaco-dinámicos, como por ejemplo la relación balance de sodio y el volumen intravascular y factores farmacocinéticos que se refieren en otros a la dosis total del diurético que llega a la orina, ya que se ha establecido plenamente que la respuesta a los diuréticos está determinada por la cantidad del diurético que llega a la orina y no por su concentración plasmática (Brater, 1992). Al disminuir la filtración glomerular disminuye el "clearance" renal del diurético, de tal manera que la cantidad del diurético que llega al polo luminal del asa de Henle es muy poca y ésta es una causa esencial de la resistencia a los diuréticos en la insuficiencia renal y, en consecuencia, debemos administrar dosis elevadas, como por ejemplo 200 mg intravenoso de furosemida o 400 mg del mismo medicamento por vía oral y si utilizamos la bumetanida, la dosis debe ser de 10 mg por vía endovenosa y de 1 mg por vía oral (Voelker et al., 1987). Finalmente, queremos hacer algunas observaciones sobre las interacciones medicamentosas y bioquímicas de los diuréticos, así ejemplo, los diuréticos tiazidas aumentan la toxicidad de la amantadina que es un antiviral que se utiliza en la prevención de la influenza tipo A. La bumetanida aumenta la ototoxicidad de los aminoglicósidos, por lo que, de ser posible, se debe evitar administrarlos juntos. La anfotericina B aumenta la hipocalcemia de los diuréticos. La furosemida aumenta la nefrotoxicidad de las cefalosporinas (Bartlett, 1994).

REFERENCIAS

- ACKERMAN, D.M., HOOK, J.B. 1986. Historical background, chemistry and classification. En EKNOYANG, MARTÍNEZ-MALDONADO M. (Eds). The physiological basis of diuretic therapy in clinical medicine. Grune & Stratton, Orlando, 1-25.
- ALCAZAR, J.M., RUILOPE, L.M., RODICIO, J.I. 1990. Utilización de diuréticos en la hipertensión arterial esencial. *Nefrología* 10 (Supl. I): 86-94.
- BARLETT, J.G. 1994. *Terapéutica de las enfermedades infecciosas*. Waverly Hispánica, S.A. Buenos Aires, 86-94.
- BEERMANN, B., GRUND, M. 1987. Clinical pharmacokinetics of some newer diuretics. *Clin. Pharmacokinet*, 13: 254-266.
- BRATER, D.C. 1992. Mecanismos de resistance aux diurétiques: conséquences cliniques. En: FUNK-BRENTANO, J.L., BACH, J.F., KREIS, H., GRUNFELD, J.P. (Eds). *Actualités Nephrologiques de L'Hopital Necker*, Flammarion Medicine Sciences. Paris, 387-486.
- CAMPBELL, D.B. 1983. The possible mode of action of indapamide: a review. *Curr. Med. Res. Opin.* 8 (Suppl. III): 9-24.
- CHENNAVASIN, P., SEIWELL, R., BRATER, D.C., LIANG, W.N.N. 1979. Pharmacodynamic analysis of the furosemide-probenecid interaction in man *Kidney Int.*, 16:187-195.
- DIEZ, J. 1990. Tratamiento diurético del edema de origen cardiaco y del edema de origen renal. *Nefrología*, 10 (Supl. I): 65-71.
- DORHOUT.MESS, E.J., GEER, A.B., KOOMANS, H.A. 1984. Blood volume and sodium retention in the nephrotic syndrome: A controversial pathophysiological concept. *Nephron.* 36: 201-211.
- ESPARZA, N., DIEZ, J. 1990. Aspectos básicos de los diuréticos. *Nefrología* 10 (Supl. I)14-24.
- FLOREZ, J., ARUIJO, J.A.,MEDIÁVILLA, A. 1980. Interacciones de fármacos. En: FLOREZ, J., ARUIJO, JA, MEDIÁVILLA, A (Eds). *Compendio de farmacología humana*. Eunsa, Pamplona, 785-794.
- FLOREZ, J., ARUIJO, J.A, MEDIÁVILLA, A 1988. Fármacos diuréticos. En: FLOREZ, J., ARUIJO, J.A, MEDIÁVILLA, A (Eds). *Farmacología humana*. Eunsa, Pamplona, 632-639.
- FREIS, E. 1984 Advantage of diuretics. *Am. J. Med.*, 77(4A): 107-109.
- FROMMER, J.P., WESSON, D.E., EKNOYAN, G. 1986. Side effects and complications of diuretics therapy in clinical medicine. En: EKNOYAN, G. y MARTÍNEZ-MALDONADO, M. (Eds). Grune Straton. Orlando. 293-309.
- JIMENEZ, W., MARTINEZ, A, ARROYO, V. 1985. Temporal relationship between hyperaldosteronism, sodium retention and ascitis formation in rats with experimental cirrhosis. *Hepatology*, 5: 245-250.
- KELLEHER, S.P., BERL, T., SCHRIER, RW. 1983. En: DUNN, M.J. (Eds). *Renal endocrinology*. Williams& Wilkins, Baltimore, 224.
- LASSER, N.I., GRANDITS, O., CAGGINLA, AW.

1984. Effects of antihypertensive therapy on plasma lipids and lipoproteins in the multiple risk factor intervention trial. *Am. J. Med.*, 76 (Suppl. II-A): 52-66.
- LLACH, J., SALMERON, M. GINES, P. ARROYO, V. 1990. Tratamiento diurético de la ascitis. *Nefrología*, 10 (Suppl. 1): 72-80.
- MORGAN, D.B., DAVIDSON, C.H. 1980. Hipokalemia and diuretic: An analysis of publications. *Br. Med. J.*, 280: 905-908.
- NACCARATO, RM., MESSA, PD., ANGELO, A. 1981. Renal handling of sodium and water in early chronic liver disease. *Gastroenterology*, 81: 205-210.
- NAZARET, C.I., DIEZ, P.A., HANNAERT, M.O., CHRISTEN, N. WIERZBICKI, R.P., GARAY, R. 1987. Inhibition of the Cl-NaCo₃ - anion exchanger by xipamide in human red blood cells. *Eur. J. Pharmacol.*, 144:356-362.
- OGISO, T., IWAKI, M., KONISHY, A. 1982. Effect of furosemide on plasma clearance anticoagulant effect of protein binding of warfarin in rats. *J. Pharmacodyn.* 5: 829-840.
- PETERS, O., ROCH-RAMEL, F., PETERS-HAEFELI, L. 1972. Pharmacologie des diurétiques. *Actualités Néphrologiques de L'Hopital Necker*, 187-257.
- RAFESTIN-OBLIN, M.E., CLAIRE, M., LOMBES, M., MICHANOL, A., CORVOL, P. 1984. Modulation of aldosterone receptors in rat kidney: effects of steroid treatment and potassium diet. *J. Steroid Biochem.*, 21: 465-470.
- RODRIGUEZ PUYOL, D., DUQUE, I, LAMAS, S. 1990. Utilización de diuréticos en las alteraciones hidroelectrolíticas. *Nefrología*, 10 (Suppl. 1): 81-85.
- SHAPIRO, M.D., NICHOLLS, K.M., GROVES, B.M., SCHRIER, R.W. 1984. Role of glomerular filtration rate in the impaired sodium and water excretion of patients with nephrotic syndrome. *Am. J. Kidney. Dis.* 8; 81-87.
- SCHRIER, R.W., 1988. Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis and pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 319:1065-1072.
- SHEEHAN, J., WHITE, A. 1982. Diuretic-associated hypomagnesaemia. *Bs. Med. J.* 285:1157-1159.
- SKORECKI, K.L. y BRENNER, B.M. 1982. Body fluid homeostasis in congestive heart failure and cirrhosis with ascites. *Am. J. Med.*, 72: 323-338.
- STASON, W.B., CANNON, P.J., HEINEMANN 110. 1966. Furosemide. A clinical evaluation of its diuretic action. *Circulation*, 74: 288-289.
- STRAUSS, M.B., LAMDINE, E., SMITH, W.P., BLEIFER, D.J. 1958. Surfeit and deficit of sodium: A kinetic concept of sodium excretion. *Arch. Intem. Med.*, 102: 527-536.
- TEJEDOR, A. 1990. Efectos celulares de los diuréticos: Adquisiciones recientes en fisiología celular renal. *Nefrología* 10 (Suppl. 1): 25-38.
- VAN YPERSELE de STRIHOU, C. 1972. Complication métaboliques des diurétiques. *Actualités néphrologiques de L'Hopital Necker. Flanirnarion Med. Sciences, Paris*, 261-259.
- VOELKER, J.R, CARTWRIGHT-BROWN, D., ANDERSON, S., LEINFELDER, J., SICA, D.A KOKKO, J.P., BRATER, D.C. 1987. Comparison of loop diuretics in patients with chronic renal insufficiency. *Kidney Int.*, 32: 572-578.
- WATKINS, J., ABBOTT, E.C., HENSBRAY, C.N., WEBSTEN, J., DOLLEY, C.T. 1980. Attenuation of hypotensive effects of propranolol and thiazide diuretic by indomethacin. *Bri. Med. J.*, 281: 702-705.
- WEINER, I.M., MUDGE, G.H. 1985. Diuretics and other agents employed in the mobilization of edema fluid. En: GOODMAN-GILMAN, A., GOODMAN, L.S., RALL, T.W., MURAD, F. (Eds). *The pharmacological basic of therapeutics*. Mac Millan Publishing Company, New York, 887-907.