

DIURETICOS: USO CLINICO RACIONAL

Dr. Cristóbal Santacruz,

Nefrólogo Facultad de Medicina U. Central,
Quito. Hospital Militar, Quito.

En 1919, se descubrió accidentalmente la acción diurética del Merbafen, mercurial orgánico que producía aumento de la diuresis, cuando usado como droga antisifilítica (1). En adelante, mucho se ha caminado en este campo, hasta llegar a los potentes diuréticos de asa, frecuentemente usados en clínica.

Los diuréticos son drogas que aumentan la excreción urinaria de sal y agua, o sea que, producen un balance orgánico negativo de estos elementos (2). Sin embargo, esta acción es una de las predominantes de estas drogas, que como veremos tienen variados efectos adicionales, que dependiendo de una situación clínica dada, pueden ser beneficiosos o perjudiciales.

Recordando que el nefrón, unidad anatómica y funcional del riñón, ultra-filtra unos 180 litros de plasma al día con 1 - 2 kg. de ClNa , de los cuales se

eliminan como orina entre 1 - 1,5 litros de agua y 5 - 10 gm. de ClNa al día. Es decir que, en el riñón se reabsorben más del 99% de estos elementos.

Mas, la reabsorción del sodio no es uniforme a lo largo del nefron y se procesa de a siguiente manera: (Figura 1)

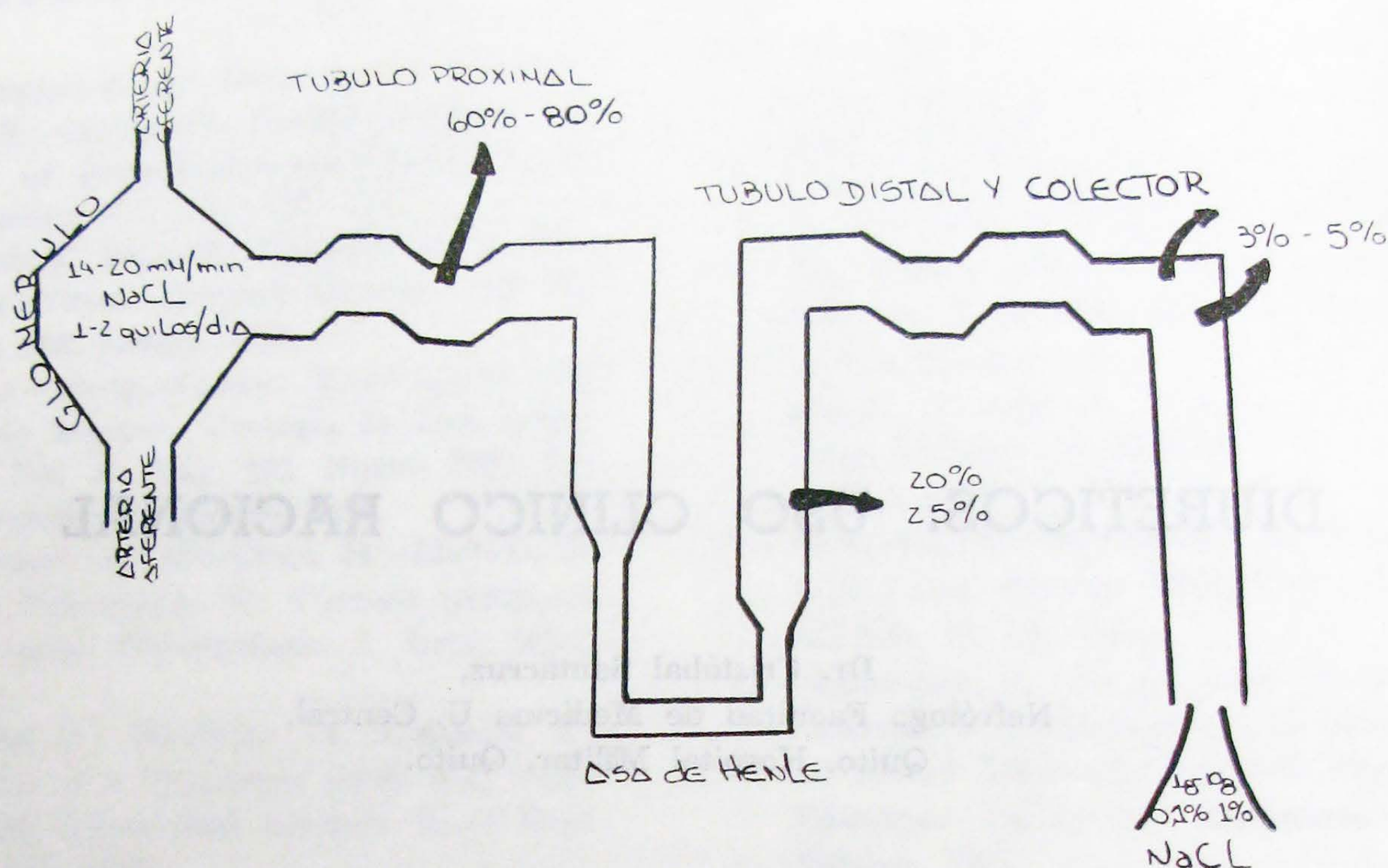
1 — Tubulo contorneado proximal (T.C.P.) reabsorbe entre 60 - 80% de la carga filtrada.

2 — Porción espesa, tubulo contorneado distal (T.C.D.) entre 20 - 25%.

3 — Ducto colector (D.C.) 3 - 5% de la carga filtrada.

De ahí que la potencia diurética de las diferentes drogas estén relacionadas con el segmento a nivel del cual actúan, es decir, del bloqueo que son capaces de producir en determinados segmentos del nefron.

Pero el riñón no solamente es capaz de reabsorber diferentes sustancias



FILTRACIÓN Y REABSORCIÓN DE NaCl POR EL NEFRON

para incorporarlas a la sangre, sino que también realiza el proceso inverso y las sustancias que por diferentes causas no son fácilmente filtrables, son secretadas al lumen tubular.

De ahí la importancia de los tres procesos básicos que intervienen en la formación de la orina:

- 1 — Ultrafiltración glomerular.
- 2 — Reabsorción tubular.
- 3 — Secreción tubular.

Estudios en la formación del edema muestran que independientemente del mecanismo primario, el resultado final parece ser un aumento en la retención de sodio y agua, que llevan a una expansión del agua extracelular (3).

Estados patológicos de diferentes órganos pueden dar como manifestación edema, por lo que, el enfoque ideal

del tratamiento será la corrección de la enfermedad de base. Desafortunadamente, en un buen número de casos esto no es posible y tendremos que usar diuréticos como forma alternativa de tratamiento; así por ejemplo en la cirrosis, insuficiencia cardíaca, síndrome nefrótico, etc.

Más todavía, existen algunas enfermedades en las que usaremos estas drogas, no precisamente para aprovechar su efectos natriurético, sino otras propiedades que veremos adelante.

Finalmente, si bien que para varios diuréticos se conoce la naturaleza de su acción renal, sitio de acción, sistema de transporte específico afectado, el mecanismo molecular de su acción es entendido en muy pocos casos (4).

DIURETICOS: CLASIFICACION — CARACTERISTICAS

CUADRO 1

Agentes	Potencia	Acción	Complicaciones
Manitol	Baja	TCP	Depleción de H ₂ O. IC.
Inhibidores de la A.C.	Baja	TCP	Acid. Metabólica.
Mercuriales	Alta	RAAH	Alcal. Metabólica. Nefrotoxicidad.
Furosemide	Alta	RAAH	Colapso Vascular Hipocalemia Hiponatremia.
Ac. Etacrínico	Alta	RAAH	Colapso Vascular Hipocalemia Hiponatremia.
Bumetanida	Alta	RAAH	Colapso Vascular Hipocalemia Hiponatremia.
Tiacidas	Moderada	TCD	Hipocalemia.
Clortalidona	Moderada	TCD	
Espironolactona	Baja	DC y TCD	Retención de K.
Triamterene	Baja	DC y TCD	Retención de K.
Amiloride	Baja	DC y TCD	Retención de K.

II. CLASIFICACION

Existe una buena correlación entre la potencia natriurética y el sitio de acción de los diuréticos.

Aprovechando esta circunstancia, clasificaremos estas drogas de acuerdo al lugar de acción, así:

- 1 – DIURETICOS QUE ACTUAN A NIVEL DEL T.C.P.:
- 1.1 Manito, úrea, glucosa.
- 1.2 Acetazolamida.
- 2 – A NIVEL DE LA PORCION ESPESA ASCENDENTE DEL ASA DE HENLE:

- 2.1 Mercuriales orgánicos (en desuso).
- 2.2 Furosemide, ácido etacrínico, bumetanida.
- 3 - A NIVEL DEL T.C.D.:
- 3.1 Tiacidas (clorotiacida, hidroclorotiacida).
- 3.2 Clortalidona.
- 3.3 Acido tielínico.
- 4 - A NIVEL DEL T.C.D. Y D.C.:
- 4.1 Espironolactona.
- 4.2 Amiloride, triamterene.
- 5 - XANTINAS:
- 5.1 Aminofilina.

III. MECANISMO DE ACCION

1. DIURETICOS QUE ACTUAN AL NIVEL DEL T.C.P.:

1.1. En este grupo el manitol es más frecuentemente utilizado, se trata de un azúcar que no es reabsorbido ni secretado en los túbulos y su eliminación se realiza por filtración glomerular. Es una sustancia de peso molecular bajo, hidrosoluble, por lo que es fácilmente filtrable.

Actúa elevando la osmolaridad intratubular, lo que determina una disminución en la reabsorción pasiva de agua, la consiguiente baja en la concentración tubular de electrolitos que a su vez, disminuye el gradiente iónico entre lumen y célula tubular, produciendo una menor reabsorción de sodio y agua, que es ofrecido a los segmentos más distales del nefron.

Durante el pico de acción del manitol, pueden ser excretados hasta 5-10% del sodio filtrado. Como pro-

duce mayor pérdida de agua que de sodio, su uso prolongado puede llevar a una depleción acuosa (5).

1.2. Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica (A.C.), Acetazolamida.

Los inhibidores de la A.C. son derivados sulfonamidicos. La A.C. cataliza la hidratación del CO_2 en las células tubulares, facilitando la secreción de hidrógeno a cambio de sodio y reabsorción de bicarbonato.

Siendo el T.C.P. el lugar donde se produce la reabsorción de la mayor cantidad de bicarbonato, aquí se hace más notoria la acción de la acetazolamida, que al inhibir A.C. oferta cantidades mayores de sodio y bicarbonato a segmentos más distales del nefron, produciéndose una diuresis alcalina (6, 7) que se acompaña, además, de una disminución en la excreción de ácido titulable y amonio.

La pérdida de bicarbonato en la orina produce una acidosis metabólica sistémica, que termina con la acción diurética de la acetazolamida, aunque continúe bloqueada la A.C. (8). De ahí, la poca utilidad de estas drogas como diuréticos.

Otra propiedad de la acetazolamida, es que inhibe la producción del humor acuoso, disminuyendo la presión intraocular.

Esta droga se liga a las proteínas plasmáticas, por lo que su filtración es difícil, alcanza su lugar de acción en el T.C.P. por secreción tubular, vía sistema de transporte de ácidos orgánicos.

2. DIURETICOS DE ASA

2.1. Mercuriales Orgánicos.— En los días actuales sólo tienen interés histórico, se encuentran fuera de uso, ya que disponemos en el mercado de drogas menos tóxicas y que pueden administrarse por vía oral.

2.2. Furosemide, Acido Etacrínico, Bumetanida.— Este grupo de drogas, aunque químicamente diferentes, tienen propiedades biológicas semejantes.

Poseen una buena absorción vía digestiva, su acción se presenta en 20-30 minutos post-ingesta; si administrados I.V. su acción se inicia en unos 5 minutos, efecto máximo a los 20 minutos, para continuar su acción por 2 - 3 horas.

Se ligan a las proteínas plasmáticas, su filtración glomerular es difícil y alcanzan su lugar de acción en la luz tubular, por secreción en el T.C.P.

Estos diuréticos pueden inhibir la reabsorción de hasta 30% de la carga de sodio filtrada.

La forma activa "in vivo" del ácido etacrínico, probablemente es un complejo ligado a la cisteína (etacrínico-cisteína), que ha mostrado tener una acción 100 veces más potente que el ácido etacrínico propiamente dicho (9).

Aunque el Furosemide y la Bumetanida inhiben la A.C. (10, 11) y tienen un efecto vasodilatador (12), básicamente son potentes inhibidores del transporte activo de cloro en el ramo ascendente espeso del asa de Henle y esta es la base de su acción natriurética (13, 14), aunque la base molecular no se entiende bien todavía.

Recordemos también que el furosemide produce mayor calciuresis, paralela al aumento en la excreción de sodio (15, 16).

La calciuresis es también producida por la inhibición del transporte activo de cloro, en la rama ascendente espesa del Asa de Henle, que es el mayor sitio de reabsorción de calcio (17, 18). Esta propiedad del furosemide, lo hace útil en el tratamiento de estados hipercalcémicos agudos. (19).

La gran potencia de estos agentes para producir natriureses, se relaciona con la gran cantidad de soluto que normalmente se reabsorbe en la rama ascendente del asa, comparada con la menor capacidad de reabsorción que tienen los segmentos más distales del nefron.

3. TIACIDAS

Aunque sintetizadas como parte de la investigación de los inhibidores de A.C., su potencia diurética tiene poca relación con este efecto.

Químicamente son derivados de las sulfonamidas y aunque existen diferencias estructurales entre los diferentes componentes del grupo, lo que les imprime características particulares de solubilidad, absorción digestiva, tiempo de acción, etc., sus propiedades biológicas básicas son bastante parecidas.

Todos son efectivos por vía oral, tienen una buena absorción digestiva, su acción se inicia una hora después, prolongándose en forma variable según el preparado utilizado.

La potencia de las Tiacidas es moderada y actúan sobre 5 - 10% de la carga de sodio filtrada (20).

El lugar de acción, aunque no bien localizado todavía, al menos parecen actuar a dos niveles:

a) En el T.C.P. inhibiendo la A.C. (21, 22).

b) Inhibiendo el transporte de sodio en el nefron distal, a nivel de segmento diluctor cortical del T.C.D., o proximal al sitio final de secreción de potasio en el D.C.

Entre otros efectos de las Tiacidas recordamos que administrados crónicamente producen:

1.— Reducción del volumen extracelular, efecto que se aprovecha en el tratamiento de la Hipertensión Arterial.

2.— Disminución sostenida en la eliminación del calcio urinario, a valores entre el 40 - 50% de los valores control. Estos niveles bajos de calcio pueden persistir por años (23, 24). Esta hipocalciuria produce una menor saturación de sales cálcicas en la orina (25) y sobre esta base se usan las tiacidas en el tratamiento de litiasis renal idiopática, asociada con hipercalcemia (26, 27).

El mecanismo del efecto hipocalcémico es complejo y no bien dilucidado todavía. Tal vez sería importante la contracción del volumen extracelular, con aumento de la reabsorción proximal de sodio y calcio (28, 29). Otro mecanismo sería, la estimulación directa de las Paratiroides, con aumento del efecto de la Parathormona en el nefron distal (30).

Finalmente podría ser un efecto directo de la Tiacida sobre el túbulo (31, 32).

Las tiacidas, aunque de potencia moderada, han sido muy difundidas en su uso, debido a su seguridad frente a otras drogas más potentes.

El ácido tielínico que tiene un mecanismo de acción similar a las tiacidas y cuya principal ventaja era que no producía aumento del ácido úrico en plasma, actualmente ha sido discontinuado su uso en los Estados Unidos, porque produce daño hepático (33).

4. AHORRADORES DE POTASIO (Espironolactona, Amiloride, Triamterene)

4.1. Espironolactona.— Químicamente son drogas de estructura diferente, su mecanismo de acción también es diferente, su potencia diurética similar.

Las espironolactonas son esteroides análogos a las hormonas mineralcorticoides. Se absorben bien vía oral, en el hígado se transforma en el Metabolito activo, Conrenone. Para que se inicie su acción se necesitan entre 24 - 48 horas y su vida media va de 10 - 30 horas.

La potencia diurética es baja, ya que actúan sobre el 2% de la carga de sodio filtrada (34). Inhiben competitivamente los efectos de los mineralcorticoides (35, 36), ya que no permiten la ligadura de las hormonas a las proteínas envueltas en el transporte de sodio y potasio, previniendo así su acción (retener sodio y eliminar potasio). (37, 38).

(El efecto natriurético es muy evidente, cuando existe hiperaldosteronismo (39), el que a su vez se encuentra en patologías que disminuyen el volumen circulante efectivo, vía estimulación del sistema Renina - Angiotensina - Aldosterona.

El efecto natriurético producido es aditivo al causado por otros diuréticos, inhiben la calciuresis causada por estos últimos y previene, por tanto, la depleción de potasio.

4.2. Amiloride, Triamterene.

El primero es una base orgánica fuerte, soluble en agua, y que se absorbe por vía digestiva.

El Triamterene es un compuesto Pteridínico, afín al Acido Fólico (40).

La potencia diurética de estas drogas es baja, ya que actúan sobre el 2 - 3% de la carga de sodio filtrada (41). A diferencia de la espironolactona son efectivas en presencia o ausencia de niveles altos de aldosterona plasmática.

Al parecer, actúan en su forma nativa, ya que son excretados inalterados por la orina (42, 43). Su acción se realiza en los segmentos distales intraluminales del nefron, reduciendo la permeabilidad al sodio de la membrana luminal, de modo que, el transporte de sodio dentro de las células epiteliales se reduce, y menor cantidad de sodio es disponible para la bomba de sodio localizada en la membrana contraluminal. Esto también inhibe la secreción activa y pasiva de potasio. (44, 45). La principal ventaja de estas drogas, es que reducen la eliminación de

potasio urinário mismo en asociación con otros diuréticos (46, 47)

5. OTROS: XANTINAS

La aminofilina, excepcionalmente usada como diurético, aumenta el débito cardíaco y la filtración glomerular, al parecer inhibe directamente la reabsorción tubular de sodio, por interferencia en el metabolismo del AMP cíclico (48).

IV. INDICACIONES

1. DIURETICOS QUE ACTUAN EN EL T.C.P.

1.1. Manitol.— Básicamente usado en la prevención de Insuficiencia Renal Aguda (IRA), en pacientes con riesgo clínico o quirúrgico alto, que podrían desarrollar esta complicación (cirugía de grandes vasos, colestasis intensas, etc.).

1.1.2. Para el tratamiento del edema cerebral.

1.1.3. Ocasionalmente como ayuda en el diagnóstico diferencial de una oliguria aguda, previa expansión cuidadosa, si necesaria, del paciente.

1.2. Acetazolamida.

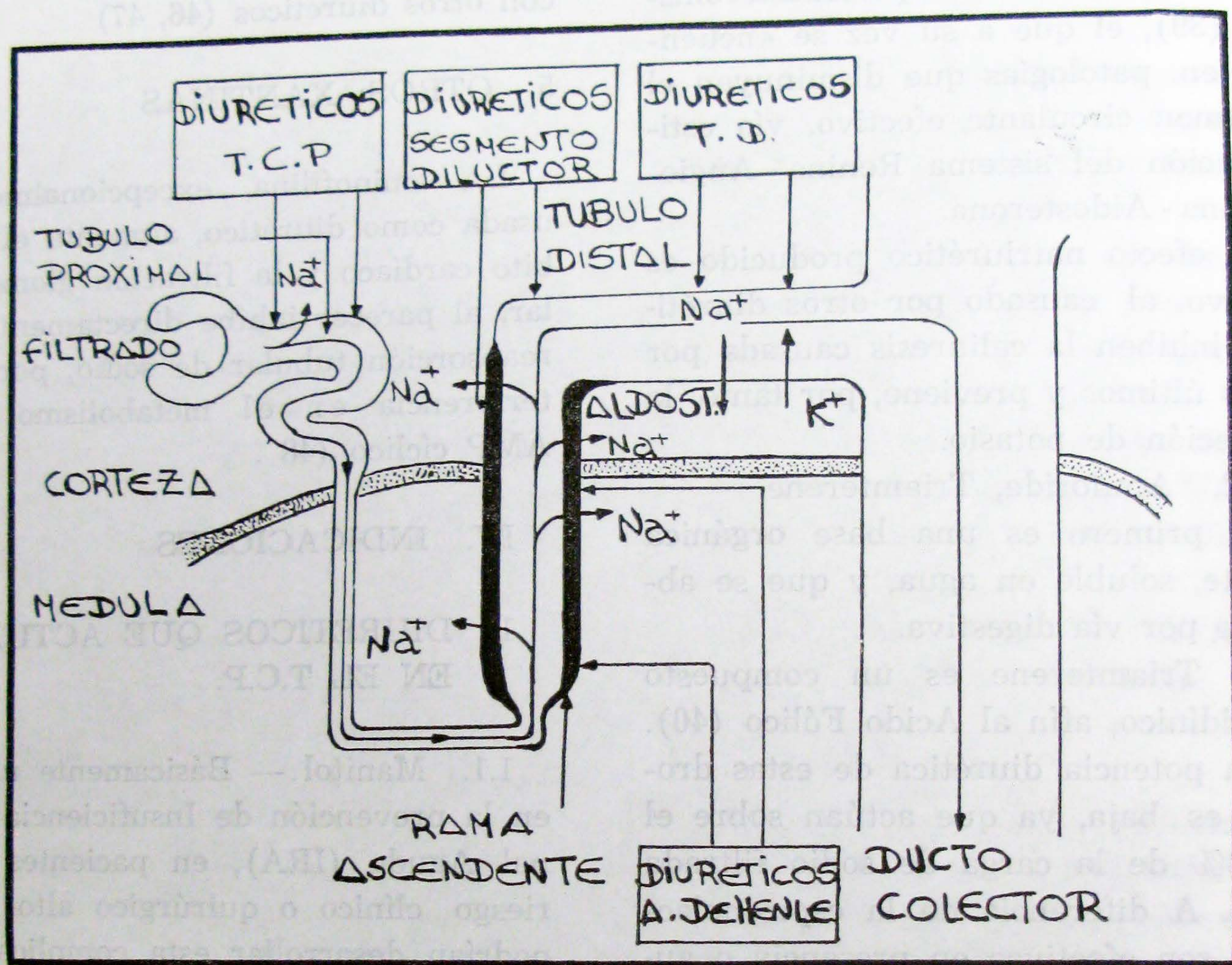
1.2.1. Prácticamente no útil como diurético.

1.2.2. En oftalmología usado en el tratamiento del glaucoma.

2. DIURETICOS DE ASA

Tienen amplia aplicación en clínica.

2.1. Profilaxis de IRA en pacientes



DIURETICOS: SITIOS DE ACCION

con riesgo clínico o quirúrgico alto (Furosemide), por su efecto vasodilatador que revertiría el flujo sanguíneo renal disminuido y la obstrucción tubular (49).

2.2. Estados edematosos severos de las más variadas etiologías.

2.3 Estados hipercalcémicos agudos (Furosemide).

2.4 Edema agudo de pulmón.

2.5. Hipertensión arterial, básicamente en pacientes con función renal muy disminuida, con clearances bajos, que no responden a diuréticos menos potentes.

3. TIACIDAS

Son quizá las drogas más ampliamente usadas.

3.1. Hipertensión arterial esencial, cuando la limitación de ingesta de sal no es suficiente o posible.

3.2. Insuficiencia cardíaca congestiva, previa digitalización y en pacientes con cifras normales de potasio.

3.3. Estados edematosos periféricos.

3.4. Nefrolitiasis idiopática con hipercalcemia.

3.5. Diabetes insípida (mecanismo no esclarecido).

4. AHORRADORES DE POTASIO

4.1. Espironolactona.

4.1.1. Estados edematosos asociados con hiperaldosteronismo, cirrosis con ascitis.

4.1.2. Edemas refractarios, asociada a otros diuréticos.

4.2. Amiloride, triamterene.

4.2.1. Asociados a otros diuréticos, cuando se quiera evitar depleciones de potasio plasmático.

V. DOSIS

Las dosis en general son variables, fluctúan de acuerdo con la gravedad y el estado patológico subyacente específico que se traten.

Sin embargo, delinearemos el dosaje más frecuentemente utilizado.

1. DIURETICOS OSMOTICOS

1.1. Manitol - (Prevención de IRA) 200 - 300 mg/kg. administrados I.V. en 5 - 10 minutos, de no haber respuesta diurética podría tentarse una última dosis adicional.

1.2. Acetazolamida - 750 - 1.500 mg/día, vía oral.

2. DIURETICOS DE ASA

2.1. Furosemide - 40 - 80 mg/día, vía oral. Excepcionalmente hasta 1 gm/día.

2.2. Acido etacrínico - 50 - 100 mg/día, vía oral o parenteral.

2.3. Bumetamida - 1 - 3 mg/día.

3. TIACIDAS

3.1. Clorotiacida - 500 - 2.000 mg/día, vía oral.

3.2. Hidroclorotiacida - 25 - 100 mg/día, vía oral.

3.3. Clortalidona - 50 - 100 mg/día, vía oral.

3.4. Acido tielínico - 25 - 50 mg/día, vía oral.

4. AHORRADORES DE POTASIO

4.1. Espironolactona - 50 - 150 mg/día, vía oral.

4.2. Triamterene - 200 - 300 mg/día, vía oral.

4.3. Amiloride - 5 - 10 mg/día, vía oral.

VI. EFECTOS INDESEABLES.

CONTRAINDICACIONES

1. DIURETICOS OSMOTICOS

1.1. Manitol - no usar en insuficiencia cardíaca congestiva, ya que al producir expansión del volumen extracelular, puede llevar a edema pulmonar.

1.2. Acetazolamida - produce acidosis metabólica sistémica. Induciría a la formación de cálculos, por disminución de la citraturia, asociada o no, a una mayor calciuria (50).

2. DIURETICOS DE ASA

2.1. Hipocalemias importantes, hiponatremia, hiperuricemia, hiperglicemia, aumento de azoados, rash, reacciones de hipersensibilidad, sordera

temporal o definitiva (ácido etacrínico), hipotensión postural.

2.2. Extremos cuidados si usados en pacientes digitalizados.

3. TIACIDAS

3.1 Hipocalemia, hiperuricemia (excepto ácido tielínico), hiperglicemia, hipercalcemia (52), hiponatremia, rash, actividad ectópica ventricular (51).

3.2. No usar en pacientes con gota y diabetes, ya que pueden agravar estos procesos preexistentes.

4. AHORRADORES DE POTASIO

4.1. Espironolactona - ginecomastia a veces dolorosa, por su acción anti-androgénica.

4.2. En general se contraindican en pacientes con insuficiencia renal crónica (riesgo de hiperpotasemia).

S U M M A R Y

Much has progressed since 1919, a nurse discovered the diuretic effect of organic mercurial, drugs that were used as antisiphilitic. Actually we have drugs of different natriuretic power, remembering that alike power grows so does the collateral effects, and risks for the patient.

Being the oedema a clinic manifestation result of the varied ethiologies, its logic to think that just the solution for the basic sickness, will revert to the physiopathologic mechanism of the oedema, that other-sides is no more than a homeostatic mechanism of bodies defense.

Any ways the expected result is not always obtained, not even the needed time, when we treat at the bottom the pathologies. Then is when, this drugs appears like

an assorted auxiliary medicines when used under criterion and knowledge of its limitations.

But, in the actual days, this drugs have found a several clinic applications, that independ of the natriuretic action.

However, we think that exist a tendency to over-prescribe the use of these drugs, without think that sometimes will be better to have a patient with a slight periferic oedema that a dry patient with a circulant volume decreased and ectopic ventricular activities.

B I B L I O G R A F I A

- 1.— Vogel, A. The discovery of the organic mercurial diuretics. *Am. Heart J.* 39:881, 1950.
- 2.— Burg, M. Fechanisms of action of diuretic drugs. In *The Kidney*. Saunders, Philadelphia, 1976. p. 737.
- 3.— Davies, D. L. Diuretics: mechanism of action and clinical application. *Drugs*, 9:178, 1975.
- 4.— Burg, Maurice. Ob. cit.²
- 5.— Cabrera, J. Los diuréticos. *Medicina Integral*, 2:313, 1981.
- 6.— Lassiter, W. E. Disorders of sodium metabolism. In *Strauss and Welt's diseases of the kidney*. Little Brown, 1980.
- 7.— Lassiter, William E. Ob. cit.⁶
- 8.— Maren, T. H. Carbonic anhydrase: chemistry, physiology, and inhibition. *Physiol. Rev.* 47:595, 1967.
- 9.— Beyer, K. H., Baer, J. E., Michaelson, J. F., Russo, H. F. Renotropic characteristics of ethacrynic acid: a phenoxyacetic saluretic-diuretic agent. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 147:1, 1965.
- 10.— Stein, J. H., Wilson, C. B., Kirkendall, W. M. Differences in the acute effects of furosemide and ethacrynic acid in man. *J. Lab. Clin. Med.* 71:654, 1968.
- 11.— Puschett, J. B., Goldberg, M. The acute effects of furosemide on acid and electrolyte excretion in man. *J. Lab. Clin. Med.* 71:666, 1968.

- 12.— De Torrente, A., Miller, P. D., Cronin, R. E., Raulsen, P. E., Erickson, A. L., Schrier, R. W. Effects of furosemide and acetylcholine in norepinephrine-induced acute renal failure. *Am. J. Physiol.* 235: F131, 1978.
- 13.— Burg, M. Furosemide effect on isolated perfused tubules. *Am. J. Physiol.* 225: 119, 1973.
- 14.— Burg, M., Green, N. Effect of ethacrynic acid on the thick ascending limb of Henle's loop. *Kidney Int.* 4:301, 1973.
- 15.— Edwards, B. R., Baer, P. G., Sutton, R. A., Dirks, J. H. Micropuncture study of diuretic effects on sodium and calcium reabsorption in the dog nephron. *J. clin. Invest.* 52:2418, 1973.
- 16.— Eknoyan, G., Suki, W. N., Martínez-Maldonado, M. Effects of diuretics on urinary excretion of phosphate, calcium, and magnesium in thyroparathyroidectomized dogs. *J. Lab. clin. Med.* 76:257, 1970.
- 17.— Rocha, A. S., Magaldi, J. B., Kokko, J. P. Calcium and phosphate transport in isolated segments of rabbit Henle's loop. *J. clin. Invest.* 59:975, 1977.
- 18.— Suki, W. N., Rouse, D., Kokko, J. P. Calcium transport in the thick ascending limb (TAL) of Henle (abstract). *Kidney Int.* 12:461, 1977.
- 19.— Suki, W. N.; Yium, J. J.; Von Minden, M.; Saller-Herbert, C.; Eknoyan, G.; Martínez - Maldonado, M. Acute treatment of hypercalcemia with furosemide. *N. Engl. J. Med.* 283:836, 1970.
- 20.— Riella, M. C. Principios de nefrología e disturbios hidroelectrolíticos. In *Diuréticos*. Guanabara Koogan, 1980.
- 21.— Edwards, B. R. ob. cit.¹⁵
- 22.— Lassiter, William, E. ob. cit.⁶
- 23.— Jorgensen, F. S.; Brünner, S. The long-term effect of bendroflume thiazide on renal calcium and magnesium excretion and stone formation in patients with recurring renal stones. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 8:128, 1974.
- 24.— Yendt, E. R.; Guayy, G. F.; García, D. A. The use of thiazide in the prevention of renal calculi. *Can. Med. Assoc. J.* 102:614, 1970.
- 25.— Pak, C.Y.C. Hydrochlorothiazide in nephrolithiasis: effect on the urinary activity product and formation product brushite. *Clin. Pharmacol. Ther.* 14:209, 1973.
- 26.— Rocha, A. S. ob. cit.¹⁷
- 27.— Yendt, E. R.; Cohanin M. Ten year's experience with the use of thiazides in the prevention of kidney stones. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 85:65, 1973.
- 28.— Popovtzer, M.M.; Subryan, V. L.; Alfrey, A. C.; Reeve, E. B.; Schrier, R. W. The acute effect of chlorothiazide on serum-ionized calcium: evidence for a parathyroid hormone-dependent mechanism. *J. clin. Invest.* 55:1295, 1975.
- 29.— Pak, C.Y.C. ob. cit.²⁵
- 30.— Brickman, A. S.; Massry, S. G.; Coburn, J. W. Changes in serum and urinary calcium during treatment with hydrochlorothiazide: studies on mechanism. *J. clin. Invest.* 51:945, 1972.
- 31.— Constanzo, L. S. On hypocalciuric action of chlorothiazide. *J. clin. Invest.* 54:628, 1974.
- 32.— Manitius, A.; Silva, P.; Epstein, F. H. Effect of hydrochlorothiazide on calcium excretion by the isolated perfused rat kidney. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 160: 160, 1979.
- 33.— Riella, M. C. ob. cit.²⁰
- 34.— Goldberg, M. The renal physiology of diuretics. In *Handbook of physiology, section 8: renal physiology*. American Physiol. Soc. Washington, D.C., 1973, p. 1003.
- 35.— Kagawa, C.; Sturtevant, F.; Van Arman, C. Pharmacology of a new steroid that blocks salt activity of aldosterone and desorycorticosterone. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 126:123, 1959.
- 36.— Liddle, G. Specific and non-specific inhibition of mineralcorticoid activity. *Metabolism*, 10:1021, 1961.
- 37.— Sharp, G.; Leaf, A. Effects of aldosterone and its mechanism of action on sodium transport.

- In Handbook of physiology. Section 8: Renal physiol. Am. Physiol. Soc. Washington, D.C., 1973.
- 38.— Benjamin, W.; Singer, I. Aldosterone-induced protein in toad urinary bladder. Science, 196:269, 1974.
- 39.— Lessiter, William, E. ob. cit.⁶
- 40.— Goldberg, M. ob. cit.³³
- 41.— Baba, W.; Tudhope, G.; Wilson, G. Site and mechanism of action of the diuretic triamterene. Clin. Sci. 27:181, 1964.
- 42.— Baer, J.; Jones, C.; Spitzer, S.; Russo, H. The potassium-sparing and natriuretic activity of N-amidino-3, 5 diamino-6-chloro pyrazine carboxamide hydrochloride dehydrate (amiloride hydrochloride). J. Pharmacol. Exptl. Ther. 157:472, 1967.
- 43.— Wiebelhaus, V.; Weinstock, J.; Maass, A.; Brennan, F.; Sosnowski, G. The diuretic and natriuretic activity of triamterene and several related pteridine in the rat, J. Pharmacol. Exp. Ther. 149:397, 1965.
- 44.— Baer, J. ob. cit.⁴¹
- 45.— Berliner, R.; Orloff, J. Carbonic anhydrase inhibitors. Pharmacol. Rev. 8:137, 1956.
- 46.— Beyer, K.; Baer, J. Physiological basis for the action of newer diuretic agents. Pharmacol. Rev. 13:317, 1961.
- 47.— Riella, M. C. ob. cit.²⁰
- 48.— Riella, M. C. ob. cit.²⁰
- 49.— De Torrente, A. ob. cit.¹²
- 50.— Conway, J.; Palmero, H. The vascular effect of the thiazide diuretics. Arch. Intern. Med. 111:203, 1963.
- 51.— Mudge, G. H. Diuretics and other agents employed in the mobilization of edema fluid.
- In the pharmacological basis of therapeutics. L. S. Goodman & Gilmore, 5. ed. Macmillan, 1975.
- 51.— Stote, R. M.; Smith, L. H.; Wilson, D. M.; Dube, R. S.; Arnaud, C. D. Hydrochlorothiazide effects on serum calcium and immunoreactive parathyroid hormone concentrations: studies in normal subjects. Am. Intern. Med. 77:587, 1972.

AGRADECIMIENTOS

Mis profundos agradecimientos para mi colaboradora María Sylvia, gracias a su ayuda, hemos concluido este trabajo.