

FARMACOLOGIA DE LOS DIURETICOS

Aspectos básicos de los diuréticos

N. Esparza * y J. Díez **

* Servicio de Nefrología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. ** Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza. Centro de Investigaciones Biomédicas. Universidad de Navarra. Pamplona.

Introducción

Los diuréticos son considerados como los fármacos cuya función principal es la modificación del balance sistémico del sodio mediante el incremento del volumen urinario y la excreción de ClNa. 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 sus acciones extrarrenales, como la disminución de las resistencias periféricas, pueden ser las responsables de su efecto terapéutico, por ejemplo, la normalización de la presión arterial.

A continuación se revisan las características estructurales y farmacológicas de mayor interés de los diuréticos. A efectos prácticos se ha respetado la clasificación de los mismos en grupos según los tres criterios clásicos: estructura química, lugar de acción y mecanismo de acción en la nefrona.

Diuréticos osmóticos

Son sustancias de bajo peso molecular, osmóticamente activas y farmacológicamente inertes, que son filtradas a través del glomérulo y que no son reabsorbidas (o sólo parcialmente) en el resto de la nefrona¹. Los principales representantes de este grupo son el manitol, la urea, la glucosa y la isosorbita. El manitol es el agente más utilizado.

El manitol es una hexosa polihidroxilada (fig. 1) formada a partir de la reducción de la manosa. Como su absorción intestinal es impredecible y se metaboliza abundantemente en el hígado, se administra por vía intravenosa¹. La vida media plasmática es de 1,5 días². En pacientes con función renal normal, el manitol parece ser eliminado rápidamente por filtración glomerular, aunque el tiempo medio de eliminación no ha sido determinado². Los pacientes con función renal disminuida tienen una considerable disminución de la capacidad de eliminación del fármaco con

consecuencias potencialmente desastrosas. Se elimina fácilmente mediante hemodiálisis, mientras que la diálisis peritoneal es relativamente ineficaz².

La dosis usada como diurético varía de 50 a 200 g en veinticuatro horas. El ritmo de infusión debe ser ajustado para mantener una diuresis de al menos 30 a 50 ml por hora³.

El principal efecto secundario del manitol es la expansión aguda del espacio extracelular³, dado que la presencia de manitol en el líquido extracelular estimula la salida del agua intracelular, provocando una expansión pasajera del volumen plasmático y del volumen extracelular y una reducción del espacio intracelular¹. Estos cambios pueden producir hiperosmolaridad con hiponatremia por dilución si la función renal está disminuida¹. En estas circunstancias existe el peligro de congestión o edema pulmonar, sobre todo si hay insuficiencia cardíaca¹. Consecuentemente, deben vigilarse cuidadosamente la osmolaridad del plasma y de la orina, así como la concentración de Na⁺ en plasma y orina¹. Ocasionalmente producen cefalea, náuseas y vómitos³. También se han descrito reacciones de hipersensibilidad³.

Las contraindicaciones para la administración del manitol incluyen insuficiencia renal de suficiente severidad como para producir anuria, congestión o edema pulmonar, deshidratación severa y hemorragia intracraneal si no se va a realizar craneotomía³. La infusión de manitol debe finalizarse si el paciente desarrolla signos de insuficiencia renal progresiva, insuficiencia cardíaca o congestión pulmonar.

Dado que se ha postulado que las acciones renales del manitol pueden estar parcialmente mediadas por la prostaciclina⁴, hay que reseñar que sus efectos pueden resultar interferidos por la administración concomitante de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas.

Diuréticos inhibidores de la anhidrasa carbónica

Se trata de derivados sulfamídicos, entre los que se incluyen la acetazolamida, la diclofenamida, la metazolamida y la etoxzolamida. Estos fármacos inhiben la anhidrasa carbónica de distintos tejidos, a di-

Correspondencia: Dr. Javier Díez.
Pedro I, 19-21.
31007 Pamplona.

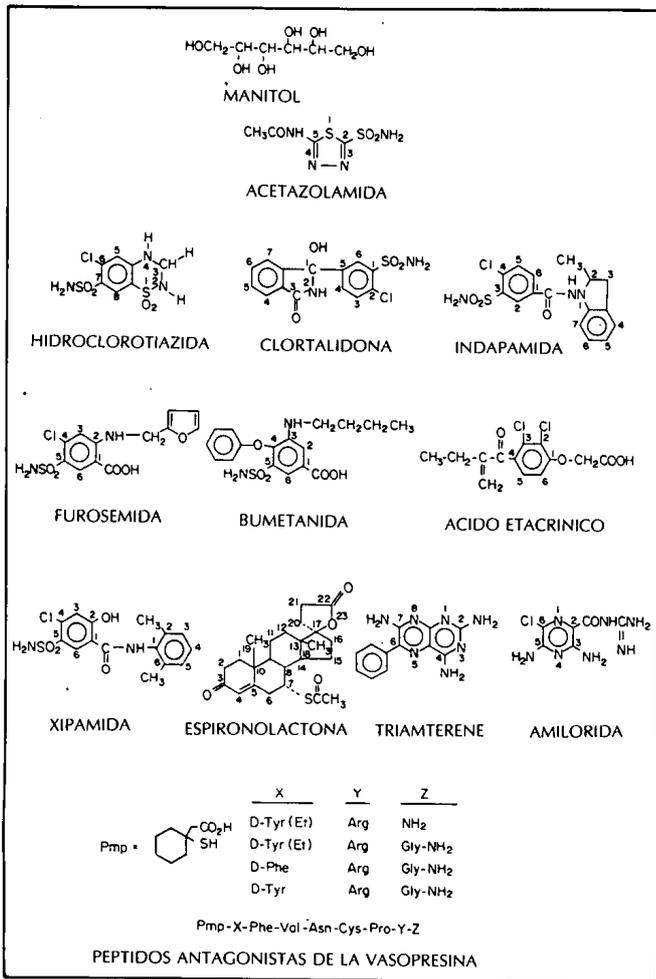


Fig. 1.—Estructura química de los diuréticos más utilizados.

ferencia de la benzolamida, que actuaría inhibiendo de manera selectiva la anhidrasa carbónica renal². Los diuréticos tiazídicos también inhiben la anhidrasa carbónica, pero esta acción no interviene en su acción diurética.

La acetazolamida es el prototipo de diurético inhibidor de la anhidrasa carbónica. Su estructura química es 2-acetialmino-1,3,4-tiadiazol-5-sulfonamida⁵ (fig. 1). Tras su administración oral es rápidamente absorbida en el estómago, alcanzando su concentración plasmática máxima en dos horas. Su vida media plasmática relativamente grande (trece horas), permite usarla en intervalos de doce, catorce o cuarenta y ocho horas⁵. En los casos en los que es necesario el empleo de la acetazolamida de forma aguda para inducir una diuresis alcalina que facilite la eliminación renal de fármacos tales como los salicilatos y el fenobarbital y dado que el pico máximo de administración oral es de una-tres horas, la acetazolamida puede ser administrada por vía intravenosa y así obtener un pico máximo en treinta-sesenta minutos².

La acetazolamida es eliminada sin metabolizar por

vía renal en ocho-doce horas¹, efectuándose su excreción completa en el plazo de veinticuatro horas¹. La alteración de la función renal podría dar lugar a su acumulación en sangre y a un entrecimiento de la llegada del fármaco a su lugar de acción en la nefrona², aunque se ha descrito que la acetazolamida podría alcanzar la luz tubular mediante secreción activa².

La acetazolamida se liga a la anhidrasa carbónica, por lo que se detecta en grandes cantidades en aquellos tejidos en los cuales la enzima está presente en altas concentraciones, como los eritrocitos y la corteza renal³. En el riñón, para poder observar su efecto, es necesaria una inhibición de la actividad enzimática de la anhidrasa carbónica mayor del 99 %³. Otros inhibidores de la anhidrasa carbónica no penetran en los eritrocitos, por lo que las acciones renales y sistémicas de estos fármacos pueden ser disociadas sobre la base de su distribución⁶.

La posología habitual como diurético es de 250 a 500 mg, vía oral, cada veinticuatro o cuarenta y ocho horas³. Cuando es administrada para conseguir una acidosis metabólica mantenida, el intervalo entre dosis debe ser de ocho horas³.

La acetazolamida ha mostrado un efecto aditivo cuando es usada en combinación con diuréticos del asa en pacientes refractarios a estos fármacos⁷. En esta situación se suelen administrar 400 mg de acetazolamida por vía intravenosa y a los treinta-sesenta minutos se administra el diurético del asa². Si la acetazolamida es administrada por vía oral, debe hacerse dos horas antes de la administración del diurético del asa².

En lo que se refiere a los efectos secundarios y complicaciones de los inhibidores de la anhidrasa carbónica, las reacciones tóxicas serias son infrecuentes. Con grandes dosis, muchos pacientes refieren somnolencia y parestesias³. En pacientes con cirrosis hepática, pueden aparecer episodios de desorientación³ y de encefalopatía hepática⁸. Pueden ocasionar acidosis metabólica hiperclorémica, fosfatúria e hipercalcúria¹. La formación de cálculos renales ha sido atribuida a la reducción del citrato urinario con/sin aumento del calcio urinario³. Las reacciones de hipersensibilidad son relativamente raras, habiéndose descrito fiebre, reacciones dérmicas y nefritis intersticial similar a la inducida por las sulfonamidas³. La administración aguda de acetazolamida causa un aumento agudo en la excreción neta y fraccional de ácido úrico⁹, pero el tratamiento crónico con acetazolamida da lugar a una disminución del aclaramiento de ácido úrico con hiperuricemia¹⁰. La acetazolamida también puede acelerar la osteomalacia inducida por los fármacos anticonvulsivantes¹¹. Su uso no se recomienda durante el embarazo, dado que han sido demostrados efectos teratogénos en animales³.

Diuréticos tiazídicos

En un intento por obtener moléculas sulfamídicas con mayor actividad inhibitoria sobre la anhidrasa carbónica, se sintetizó la clorotiazida, que produciendo menor inhibición de la anhidrasa carbónica, superaba el efecto diurético de los inhibidores de esta enzima¹. La clorotiazida es una benzotiadiazina (6-cloro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida 1,1-dióxido), a partir de la cual se desarrollaron las hidrotiazidas o tiazidas³. Tienen un radical halógeno en posición 6, un grupo sulfamilo en posición 7 y diversos radicales en posiciones 2 y 3¹ (fig. 1). Las diversas sustituciones en las posiciones 2, 3, 4 ó 6 originan cambios marcados en la potencia de su actividad diurética y en su vulnerabilidad a la hidrólisis⁵. Existen otros diuréticos sulfonamídicos que difieren químicamente de las tiazidas en la naturaleza de su anillo heterocíclico; sin embargo, su acción farmacológica es indistinguible de la de otras tiazidas³. Entre estos compuestos cabe señalar la clortalidona, la quinetazona, la metazolona y la indapamida.

Las tiazidas son rápidamente absorbidas tras su administración oral. En determinadas situaciones, como la insuficiencia cardíaca, puede reducirse su velocidad de absorción. La clorotiazida es pobremente absorbida (10 %) del tracto gastrointestinal³. El resto de los diuréticos de este grupo tienen una mayor biodisponibilidad; así, por ejemplo, la hidroclorotiazida y la clortalidona son absorbidas en un 60 a 95 %. La mayor parte de estos fármacos comienzan su actividad en el intervalo de una hora, con concentraciones plasmáticas máximas en el intervalo de 1,5 a cuatro horas², sin diferencias entre los diferentes compuestos¹²⁻¹⁴. Sin embargo, su vida media plasmática varía mucho entre ellas. Las diferencias parecen ser proporcionales a su grado de unión a las proteínas plasmáticas y al grado de reabsorción por los túbulos renales⁵. El grado de unión a las proteínas plasmáticas es variable; en general se unen entre el 85-95 %, pero la hidroclorotiazida lo hace en un 40 % y, en cambio, se acumula en los hematíes, alcanzando una concentración 3,5 veces mayor que la del plasma¹.

Dado que las tiazidas son ácidos orgánicos, se secretan por el túbulo proximal, siendo la mayoría excretadas rápidamente por vía renal en el intervalo de tres-seis horas⁵. Las diferentes tiazidas difieren en el grado de metabolización que sufren. Así, la hidroclorotiazida y la clortalidona son excretadas por vía renal en un 80 % como principio activo, mientras que las politiazidas son casi totalmente metabolizadas⁵. Es de interés señalar la variabilidad en la duración del efecto de las diferentes tiazidas, lo que se relaciona con la vida media de eliminación¹. Los compuestos de efecto corto, con vidas medias de dos-cinco

horas, incluyen la bendroflumetiazida, la hidroclorotiazida, el tocrinofén, la tizolamida y la triclorometiazida. Ejemplos de tiazidas con efecto medio son la clorotiazida, la hidroflumetiazida, la indapamida y el mefruside. Dentro de los de mayor duración del efecto estarían la clortalidona, la metazolona y las politiazidas². La solubilidad lipídica es el mayor determinante de su potencia⁵. De todos modos, debe ser remarcado que todas las tiazidas presentan curvas dosis-respuesta paralelas¹.

Los diuréticos tiazídicos se pueden administrar por vía oral o por vía endovenosa. Las tiazidas de efecto corto son administradas en dosis divididas (intervalos entre seis-doce horas). Las tiazidas de efecto largo permiten ser administradas cada veinticuatro horas, o cada cuarenta y ocho horas como las politiazidas, o cada setenta y dos horas como la clortalidona³.

La mayoría de los efectos secundarios y complicaciones de estas drogas derivan de sus efectos renales, es el caso de la hiponatremia, la hipocloremia y la hipopotasemia. La más frecuente y peligrosa es la hipopotasemia con alcalosis metabólica¹. Ocasionalmente producen reacciones alérgicas de escasa identidad (reacciones cutáneas), aunque en ocasiones pueden ser graves (anemia hemolítica, depresión medular). Las reacciones alérgicas pueden ser similares a las de la furosemida y bumetanida, dada su semejanza química con estos compuestos, pero no con la de otros diuréticos, como el ácido etacrínico o la clortalidona¹. Las tiazidas inhiben la secreción tubular de ácido úrico en el túbulo contorneado proximal, produciendo hiperuricemia¹. Además reducen la tolerancia a la glucosa, por lo que pueden producir hiperglucemia y agravar una diabetes¹. Aunque está controvertido, los diuréticos tiazídicos pueden interferir negativamente el metabolismo lipídico, dando lugar a hiperlipoproteinemia¹⁵. Por razones inexplicadas, el tratamiento prolongado con tiazidas en ocasiones da lugar a un cuadro de hipercalcemia e hipofosfatemia que simula el hiperparatiroidismo¹⁶. Las tiazidas son los agentes que más comúnmente se han asociado con el desarrollo de pancreatitis aguda¹⁷. La asociación ha sido descrita con la clortalidona y la clorotiazida¹⁷. También ha sido comunicada la asociación entre la ingesta de tiazidas y la colecistitis aguda¹⁸. En pacientes con insuficiencia renal, las manifestaciones pueden ser agravadas después de un tratamiento prolongado con tiazidas. En pacientes con cirrosis hepática puede aparecer deterioro de la función neurológica, incluyendo coma³.

Al igual que ocurre con el empleo de otros diuréticos, la administración de tiazidas ha sido asociada con impotencia sexual. Así, se ha descrito una incidencia del 16,2 % tras doce semanas y del 22,6 % tras dos años de tratamiento¹⁹.

La administración de resinas de colestiramina reduce significativamente la absorción de las tiazidas.

das²⁰. Esta reducción es del 65 % cuando la colestiramina es administrada dos horas antes de la hidroclorotiazida y de un 30 a un 35 % cuando es administrada dos o cuatro horas después²⁰. Por otro lado, se ha visto que ciertos fármacos antiinflamatorios no esteroideos antagonizan la acción de las tiazidas¹ presumiblemente interfiriendo mecanismos indirectos de acción mediados por las prostaglandinas. Así, por ejemplo, la indometacina, uno de los antiinflamatorios no esteroideos más estudiados, antagoniza el efecto antihipertensivo de los diuréticos^{21, 22}.

No han sido determinados los factores determinantes de qué pacientes son más susceptibles al efecto antihipertensivo de la indometacina, pero ciertas evidencias sugieren que la inhibición de la ciclooxigenasa da lugar a mayores incrementos en la presión arterial en los pacientes con menor actividad de renina plasmática (frecuentemente los más ancianos)²³.

Se ha postulado que las tiazidas potencian el efecto mielosupresor de la quimioterapia oncológica. En un estudio de 14 pacientes con carcinoma de mama metastásico, la granulocitopenia era más frecuente en aquellos pacientes que recibían quimioterapia en combinación con tiazidas que en los que recibían solamente quimioterapia²⁴.

Diuréticos del asa

El término diuréticos del asa hace referencia a 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 Henle⁵. Otra similitud de este grupo de fármacos es la rapidez de absorción y de comienzo de acción después de su ingesta oral⁵.

De entre todos ellos los mejor estudiados y más utilizados son los benzoatos, cuyo representante más característico es la furosemida. La furosemida, la bumetanida y la piretanida tiene el grupo sulfamoil en posición 5 y el radical carboxilo en posición 1 (figura 1). La azosemida mantiene el grupo sulfamoil, pero el grupo carboxílico ha sido sustituido por un anillo tetrazólico¹. El ácido etacrínico es un derivado fenoxiacético (fig. 1) que se obtuvo en un intento de conseguir productos no mercuriales¹. Más recientemente, han sido identificados nuevos diuréticos del asa, como la muzolimina, la etazolina, la ozolinona, la torasemida y la xipamida. La muzolimina pertenece al grupo de las aminopirazonas y difiere de otros diuréticos del asa en que no posee un grupo carboxílico o amino libre⁵. La etazolina y la ozolinona son derivados de las tiazolidonas¹. La etazolina es rápidamente metabolizada a su metabolito activo plasmático, la ozolinona²⁵. Por último, la xipamida es un derivado sulfamoilsalicílico (fig. 1), con propiedades estructurales similares a las tiazidas, pero cuyo

efecto diurético es similar al de la furosemida y al de otros diuréticos del asa⁵.

Los diuréticos del asa son rápidamente absorbidos por vía oral, con un pico de concentración plasmática máxima que aparece entre las 0,5 y las dos horas². Los diuréticos del asa difieren en su biodisponibilidad. Así, la de la furosemida es del 40-60 %, la de la bumetanida del 80-95 % y la de la azosemida sólo del 10 %^{1, 2}. Estas diferencias de biodisponibilidad son importantes desde el punto de vista clínico, cuando se cambia de una forma de administración endovenosa a la vía oral, pues los compuestos con menor biodisponibilidad requieren una dosis proporcionalmente mayor que la dosis endovenosa². Por vía oral inician su acción a los diez-treinta minutos y alcanzan el efecto máximo a los veinte-cuarenta minutos, con una duración de su efecto de cuatro-seis horas¹. Por vía intravenosa el comienzo de la acción es de dos minutos¹. Todos ellos se unen intensamente a las proteínas plasmáticas (> 95 %), por lo que son filtradas en el glomérulo en escasa cantidad; en cambio, son secretadas por transporte activo en el túbulo proximal¹. La bumetanida también pasa al líquido tubular por difusión, debido a su elevada liposolubilidad¹. Su vida media de eliminación es corta en general, furosemida y bumetanida, 0,3-1,8 horas, aunque en el caso de las azosemidas es de dos horas y en el de la muzolimina de diez a doce horas¹. Se metabolizan de manera variable. En el caso de la furosemida, aproximadamente un 50 % se elimina por vía renal como principio activo y el otro 50 % como metabolitos, ácido 5-cloro-sulfamoilantranílico^{26, 27} y glucuronidos⁵, siendo la mayor parte de la dosis oral excretada en la orina en las primeras cuatro horas⁵. Cantidades variables de furosemida, aproximadamente un tercio de la dosis oral, pueden ser excretadas por las heces⁵. La bumetanida se elimina también por vía renal en un 50 % como principio activo y el resto como metabolitos conjugados u oxidados⁵. Alrededor de un 15 % es eliminada en heces⁵. La muzolimina difiere de otros diuréticos del asa en que tiene una fase de eliminación larga y como consecuencia una vida media plasmática prolongada⁵. Además, la muzolimina es excretada primariamente en la bilis, probablemente después de biotransformación, siendo mínima su excreción en la orina²⁸. En caso de insuficiencia renal la vida media plasmática de los diuréticos del asa se prolonga, pero disminuye la capacidad del fármaco para acceder a su sitio de acción en la nefrona¹. Los pocos estudios existentes en ancianos indican una ligera disminución en el aclaramiento y un aumento en la vida plasmática de estos diuréticos en relación con la disminución de la función renal propia de la edad².

Los diuréticos del asa se pueden administrar por vía oral o por vía endovenosa. La dosis usual para adultos es: ácido etacrínico, 50-200 mg/día; furose-

Tabla I. Presentación y posología de los diuréticos más utilizados

Molécula	Presentación	Dosis	Intervalo
Manitol	10 % envase 10 × 250 ml 10 × 500 ml 20 % envase 20 × 250 ml 20 × 500 ml	50-200 g	24 h
Acetazolamida	Cpdos. 250 mg	250-500 mg	24-48 h
Hidroclorotiazida	Cápsulas 25 mg Cpdos. 50 mg	25-100 mg	12-24 h
Clortalidona	Cpdos. 50 mg 100 mg	25-200 mg	24, 48 ó 72 h
Indapamida	Grageas 2,5 mg	2,5-5 mg	24 h
Furosemida	Cpdos. 40 mg Ampollas 20 mg	Oral 20-80 mg EV-IM 10-80 mg	12, 24 ó 48 h
Acido etacrínico	Cpdos. 50 mg	25-100 mg	24 h
Bumetanida	Cpdos. 1 mg	0,5-2 mg	24 h
Xipamida	Cpdos. 20 mg	40-80 mg	24 h
Espironolactona	Cpdos. 25 mg 100 mg	25-200 mg	8, 12 ó 24 h
Triamterene	Cpdos. 50 mg Cápsulas 100 mg	100-200 mg	8, 12 ó 24 h
Amiloride	Tabletas 5 mg	5-10 mg	12 ó 24 h

mida, 20-80 mg/día; bumetanida, 0,5-2 mg/día, y xipamida, 40-80 mg/día. Las dosis pueden ser repetidas a intervalos de cuatro, seis u ocho horas y deben individualizarse para cada paciente, comenzando con la mínima cantidad necesaria. Por vía endovenosa la dosis usual es 50 mg/día de ácido etacrínico, 10-80 mg/día de furosemida y 0,5-2 mg/día de bumetanida³.

En el apartado de efectos secundarios y complicaciones se pueden hacer dos grandes generalizaciones derivadas de la extensa experiencia en el empleo del ácido etacrínico y de la furosemida: 1) la forma más común de toxicidad clínica la constituyen las alteraciones hidroelectrolíticas y 2) los efectos colaterales no relacionados con la acción primaria renal de estos agentes son bastante raros³. Así pues, la mayoría de las reacciones adversas derivan de la propia acción diurética y su incidencia y gravedad dependen de la intensidad del tratamiento y de la propia enfermedad de base del paciente. Destacan la hipopotasemia y la alcalosis hipoclorémica, la hipovolemia y la contracción del volumen extracelular, la hiponatremia de dilución cuando la administración es mantenida y la hipomagnesemia¹. La hipopotasemia aparece con más frecuencia cuando se utilizan dosis altas y mantenidas y aparece con más facilidad si existe una ingesta inadecuada de potasio (anorexia, restricciones dietéticas en los ancianos) o una pérdida excesiva del ion de causa gastrointestinal (vómitos, diarreas, íleo paralítico, laxantes), renal (hiperaldosteronismo secundario, alcalosis) o yatrogénica (corticoides, carbenoxolona)¹. La hipopotasemia es observable en el

30-35 % de los pacientes, suele ser asintomática, pero puede ser peligrosa en los pacientes tratados con digital, ya que aumenta la toxicidad digitalica, o en los cirróticos, en los que se puede facilitar la aparición de encefalopatía hepática¹. Si la hipomagnesemia es suficientemente severa, también puede producir alteraciones del ritmo cardíaco y agravamiento de la toxicidad digitalica¹. Los diuréticos del asa dan lugar a hipomagnesemia²⁹ como consecuencia de un aumento en la excreción fraccional de Mg⁺² de alrededor de un 60-89 %³⁰. Todos los diuréticos del asa causan calciuria, con una excreción fraccional de Ca²⁺ que alcanza valores del 25-30 %³⁰⁻³². En sujetos normales la administración de diuréticos del asa no altera la calcemia significativamente³³. Sin embargo, en sujetos con contracción severa de volumen extracelular los diuréticos del asa pueden producir hipercalcemia³³. En pacientes hipoparatiroides, el tratamiento con furosemida puede causar hipocalcemia³⁴. Los estudios iniciales con estos agentes no mostraron un efecto fosfatúrico significativo^{35, 36}. Sin embargo, en estudios posteriores, en los cuales se reemplazaron adecuadamente las pérdidas urinarias, sí se demostró una fosfaturia significativa³⁰⁻³⁷.

Los diuréticos del asa pueden producir hiperuricemia hasta en un 40 % de los pacientes al modificar el transporte de ácido úrico en el túbulo renal, pero suele ser asintomática¹. También puede aparecer hiper glucemia, aunque de menor intensidad que con las tiazidas¹. En casos de sobredosificación de estos compuestos han sido descritas hipoglucemias agudas

Tabla II. Efectos secundarios más destacados de los diuréticos

Grupo de diuréticos	Efectos secundarios
Osmóticos	<ul style="list-style-type: none"> — Expansión aguda del espacio extracelular. Hiperosmolaridad. — Hiponatremia por dilución. — Ocasionalmente: cefaleas, náuseas y vómitos. — Reacciones de hipersensibilidad.
Inhibidores de la anhidrasa carbónica	<ul style="list-style-type: none"> — Somnolencia y parestesias. — En cirrosis hepática: desorientación y encefalopatía. — Acidosis metabólica hiperclorémica, fosfaturia e hipercalcemia. — Litiasis renal, reacciones de hipersensibilidad, hiperuricemia.
Tiazídicos	<ul style="list-style-type: none"> — Hipocalemia, alcalosis metabólica, hiponatremia, hipocloremia. — Hiperuricemia, intolerancia a la glucosa, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia. — Raro: hipercalcemia e hipofosfatemia. — Pancreatitis aguda, colecistitis aguda. — Alteraciones función sexual. — Reacciones de hipersensibilidad.
Del asa	<ul style="list-style-type: none"> — Hipocalemia, alcalosis metabólica hipoclorémica, hiponatremia, hipomagnesemia. — Hipercalcemia, hiperfosfaturia, hiperuricemia, intolerancia a la glucosa. — Ototoxicidad, molestias gastrointestinales. — Reacciones de hipersensibilidad.
Antagonistas de la aldosterona	<ul style="list-style-type: none"> — Hipercalemia. — Ginecomastia, impotencia, disminución de la libido, menstruaciones irregulares. — Molestias gastrointestinales.
Ahorradores de potasio distintos de los antagonistas de la aldosterona	<ul style="list-style-type: none"> — Hipercalemia. — Molestias gastrointestinales, calambres en extremidades inferiores, vértigos, mareos y cefaleas. — Anemia megaloblástica, pancitopenia, anemia hemolítica. — Litiasis renal. — Hiperuricemia.
Acuaréticos	<ul style="list-style-type: none"> — Rash, flushing, hipotensión y taquicardia.

de causa inexplicada³. La ototoxicidad secundaria al tratamiento con diuréticos del asa se caracteriza por la pérdida de audición y la aparición de vértigo, generalmente reversible, pero para ello se requieren dosis elevadas (generalmente administradas por vía parenteral) o la presencia de insuficiencia renal¹. El orden de frecuencia de aparición de este efecto es ácido etacrínico > furosemida > bumetanida¹. La ototoxicidad es potenciada por la asociación con aminoglucósidos¹. La interacción es específica para este grupo de diuréticos, pero no lo es para los aminoglucósidos, dado que ha sido demostrado con otros antibióticos, como la viomicina, la capreomicina y la polimixina³⁸.

Otras reacciones incluyen alteraciones gastrointestinales (con/sin sangrado), depresión de los elementos formes de la sangre, rash cutáneo, parestesias y disfunción hepática³. Las reacciones alérgicas pueden ser similares a otras sulfonamidas³. Al igual que las tiazidas, la furosemida también ha sido implicada como posible causa de nefritis alérgica intersticial³⁹. Los diuréticos del asa no deben ser prescritos durante el embarazo si no es absolutamente necesario³.

En el apartado de interacciones hay que señalar que los fármacos inhibidores de la síntesis de prostaglandinas inhiben el efecto diurético, dependiente de

las prostaglandinas de la furosemida³³. Los diuréticos del asa desplazan a la warfarina de su unión a la albúmina, dando lugar a que el anticoagulante libre ejerza su efecto, de ahí la tendencia observada a aumentar el tiempo de protrombina cuando estos agentes se utilizan conjuntamente⁴⁰. El empleo simultáneo de difenilhidantoína y furosemida reduce el efecto diurético de la furosemida por un mecanismo desconocido⁴¹. Por último, conviene citar que la furosemida aumenta la nefrotoxicidad de la cefaloridina por efecto aditivo⁴¹.

Diuréticos antagonistas de la aldosterona

Durante la década de 1950 fueron sintetizados una variedad de análogos esteroideos de la espironolactona, demostrándose que tenían actividad antialdosterónica⁴²⁻⁴⁴. Estos compuestos presentaban una mayor actividad diurética después de su administración por vía parenteral que por vía oral⁵. Los cambios en la estructura química de tales compuestos, con el fin de mejorar su absorción, dieron lugar a la espironolactona⁵, que además presentaba una mayor selectividad y eficacia³. La espironolactona posee

una estructura esteroidea similar a la de la aldosterona, con un anillo lactónico y un radical tioacetilo en posición 7 (fig. 1)¹. La espironolactona es inactiva², pero sufre una intensa metabolización a nivel del hígado, existiendo una considerable circulación enterohepática³. La espironolactona es rápidamente convertida en un derivado 7-thiol, el cual, al perder el radical SH₂, da lugar a la canrenona². Este metabolito intermediario también puede ser degradado por otras vías metabólicas a compuestos todavía no identificados que pueden ser activos y ejercer la mayor parte del efecto biológico de la espironolactona². La canrenona es el principal metabolito de la espironolactona y puede ser interconvertida enzimáticamente con su producto hidrolítico, el canrenonato³. Tras una dosis de espironolactona la canrenona plasmática explica aproximadamente un tercio de su actividad farmacológica⁴⁵. Tras la administración de dosis repetidas de espironolactona, aproximadamente dos tercios de la actividad bloqueadora del efecto mineralocorticoide es atribuible a la canrenona; el resto se debe a otros metabolitos⁴⁵ que mantienen el radical 7-tioacetilo¹. El canrenonato potásico tiene una elevada hidrosolubilidad y, por tanto, se puede utilizar por vía intravenosa⁴⁵. El canrenonato no tiene actividad intrínseca, pero ejerce sus efectos biológicos en virtud de su interconversión con canrenona³.

La espironolactona se absorbe de forma casi completa —en forma micronizada por vía oral presenta una biodisponibilidad del 90 %¹—, mientras que la dosis oral no exceda los 100 mg⁴⁵. Tanto la espironolactona como la canrenona se unen a proteínas, esta última en un 90 % aproximadamente⁴⁵. El volumen de distribución de la espironolactona es de 0,05 l/kg. La vida media de eliminación de la canrenona es de diecisiete-setenta y dos horas⁴⁶⁻⁴⁹, lo que explica el retraso de uno o dos días antes de que se consiga el efecto máximo de la espironolactona⁴⁵, debido al tiempo necesario para que se agoten previamente las proteínas inducidas por la aldosterona¹. Ni la presencia de enfermedad hepática⁵⁰ o enfermedad renal⁴⁸ parecen influenciar la farmacocinética de la canrenona o su conversión de espironolactona a canrenona². La canrenona se convierte en ácido canrenoico, que es conjugado y se elimina por orina y bilis¹.

La administración de espironolactona da lugar a un aumento significativo en la excreción de Ca²⁺, posiblemente a través de un efecto directo sobre la reabsorción de Ca²⁺, dado que no se ha encontrado correlación entre los cambios en la excreción de Na⁺ y Ca⁺⁵¹.

Estudios de aclaramiento de ácido úrico en pacientes hipertensos tratados con espironolactona revelan una disminución del aclaramiento y de la excreción fraccional de ácido úrico después de tres meses de tratamiento, sin cambios en la concentración de áci-

do úrico en plasma⁹. Este efecto es debido a una reducción en la excreción absoluta de ácido úrico durante este período⁵². Probablemente la espironolactona, al igual que otros diuréticos, disminuye la excreción renal de ácido úrico por depleción del volumen del líquido extracelular, pero además la espironolactona también disminuye la producción endógena de ácido úrico y/o aumenta su excreción gastrointestinal⁹.

La espironolactona es efectiva administrada por vía oral en una sola dosis de 100 mg o en dosis divididas³. La dosis en adultos varía entre 25 y 200 mg/día³. La dosis en niños debe ser de 3,3 mg/kg³. De todos modos, su eficacia diurética es función de la intensidad con la que la aldosterona esté contribuyendo a la retención de Na⁺ y agua¹. Dado que presenta un efecto diurético débil con una excreción fraccional máxima de Na⁺ de aproximadamente el 20 %, la espironolactona puede ser administrada junto con otros diuréticos en pacientes con edema refractario⁵³.

Respecto a las reacciones adversas, la más frecuente y más seria es la hiperpotasemia. Así, en un estudio de 800 pacientes hospitalizados recibiendo espironolactona, el 9 % desarrollaron hiperpotasemia⁵⁴. Esta complicación aparece con más frecuencia en: 1) pacientes con insuficiencia renal (GFR 30 ml/min o creatinemia 2,5-3 mg/dl); 2) pacientes con diabetes mellitus, quienes además de una disminución del filtrado glomerular, pueden presentar un defecto tubular distal en la reabsorción de K⁺ o hipoadosteronismo hiporreninémico; 3) pacientes en dieta pobre en sal que consumen sustitutos de la sal que contengan K⁺ o aquellos que toman suplementos de K⁺; 4) pacientes con severa retención de sal por ávida reabsorción proximal de Na⁺, lo que limita la llegada distal de Na⁺ y, por tanto, su capacidad para estimular la secreción de K⁺, y 5) pacientes ancianos con función renal disminuida como consecuencia del envejecimiento renal³³.

Además, se han descrito reacciones menores que son frecuentemente reversibles cuando se retira el fármaco³. De éstas, las más comunes son ginecomastia, impotencia, disminución de la libido y menstruaciones irregulares⁵⁴. Distintas evidencias sugieren que estos fármacos esteroideos inhiben la síntesis de testosterona en los niños y que en los adultos antagonizan la actividad androgénica por inhibición competitiva a nivel de las proteínas receptoras del citosol⁵⁴. También se ha comprobado que la administración de 200 mg/día de espironolactona da lugar a una reducción brusca y sostenida de los niveles de andrógenos gonadales⁵⁵ y un aumento de los niveles plasmáticos de progesterona, hormona luteinizante y hormona estimulante de los folículos⁵⁶. Sin embargo, las dosis utilizadas de espironolactona no parecen alterar los niveles circulantes de testosterona y estradiol⁵⁶. Se han descrito alteraciones de la dife-

renciación sexual con feminización de los fetos machos en ratas embarazadas a las que se les había administrado espironolactona⁵⁷.

No se descarta todavía la posibilidad de que la espironolactona pueda producir crecimiento hiperplásico en algunos tejidos (por ejemplo, la mama) tras tratamientos prolongados¹.

La espironolactona, al contrario que el resto de los diuréticos, incrementa el grado de formación de líquido cefalorraquídeo alrededor de un 65 %⁵⁸.

En lo que respecta a las interacciones, la espironolactona, al igual que otros esteroides, provoca una inducción del citocromo P450 y, por tanto, posee la capacidad de alterar el metabolismo microsomal hepático de otros fármacos⁴⁵. Se ha descrito una disminución del efecto anticoagulante de la warfarina en pacientes tratados con espironolactona⁵⁹. Como posibles mecanismos de este efecto se ha postulado bien un aumento en la concentración de factores coagulantes secundaria a la contracción de volumen⁵⁹ o bien que la espironolactona induzca un aumento de la actividad enzimática hepática que daría lugar a un aumento en la inactivación hepática de los anticoagulantes orales⁵⁹. Sin embargo, los niveles en sangre de warfarina permanecen invariables tras la administración de espironolactona, aunque se ha observado una reducción significativa del efecto hipoprotrombinémico en asociación con un aumento del hematocrito⁵⁹. En pacientes en tratamiento con espironolactona sería deseable evitar el uso de aspirina como analgésico⁶⁰, pues los salicilatos pueden interferir con la secreción tubular de canrenona y, por tanto, disminuir la eficacia de la espironolactona³.

Además de su efecto a nivel del receptor citosólico en los túbulos distal y colector de la nefrona, la canrenona es capaz de actuar como un agonista parcial del receptor digitálico⁶¹. Así, en condiciones basales la administración de canrenona potencia la acción inotrópica de los digitálicos⁶¹. Por otro lado, la canrenona es capaz de proteger frente a la toxicidad cardíaca inducida por digitálicos, pues cuando la bomba de Na⁺, K⁺ está bloqueada por altas dosis de ouabaína la canrenona es capaz de reestimarla⁶¹.

Diuréticos ahorradores de K⁺ distintos de los diuréticos antagonistas de la aldosterona

Se trata de dos bases orgánicas¹. Al pH del plasma ambos se encuentran parcialmente ionizados como cationes¹. El triamterene (2, 4, 7-triamino-6 fenilpteridina)⁵ (fig. 1) es una pteridina con semejanza estructural al ácido fólico (presenta una débil actividad antifólica)¹ y a algunos de los inhibidores de la dihidrofolato-reductasa, actuando como un débil inhibidor de esta enzima *in vivo*³. La amilorida (N-amidino-3,5-diamino-6-clorpirazina carboxamida)⁵

(fig. 1) es un derivado pirazínico con un radical guanidínico¹. Los estudios sobre la relación estructura-actividad de este compuesto indican que la sustitución del radical cloro por bromo mantiene la actividad diurética ahorradora de K⁺, mientras que la sustitución del grupo amino en el carbono 5 por un cloro, o un radical hidroximetoxi, sulfidril o metilsulfide elimina o reduce su potencia⁵.

La biodisponibilidad del triamterene es superior a la de la amilorida, alcanzándose antes también el efecto máximo (alrededor de dos horas en lugar de seis)¹. El triamterene se absorbe aproximadamente en un 80 % por vía oral y permanece unido a proteínas en un 50-55 %⁴⁵. Se metaboliza con rapidez por para-hidroxilación en el hígado, siendo su vida media de dos a cuatro horas¹. El derivado p-hidroxilado se conjuga con un éster sulfato que también mantiene la actividad farmacológica^{62, 63} y se elimina por el riñón¹. Por eso, tanto la insuficiencia hepática como la insuficiencia renal prolongan la actividad del triamterene¹ (en casos de insuficiencia hepática se acumula el fármaco no metabolizado y en la insuficiencia renal se acumula la forma éster-sulfato)⁴⁵.

La amilorida, tras su administración oral, se absorbe aproximadamente en un 50 %. Su absorción disminuye de forma significativa cuando se administra junto con alimento⁴⁵. La amilorida no se une a proteínas plasmáticas y se elimina en orina sin metabolizar¹, no existiendo evidencia de excreción biliar⁵.

La acción diurética de la amilorida alcanza un pico máximo en seis horas y finaliza en veinticuatro horas⁵. Sin embargo, su efecto total puede permanecer tras varios días de tratamiento⁵.

La dosis inicial de triamterene usualmente utilizada es de 100 mg/día administrada en dos dosis³. La dosis máxima diaria es de 300 mg³. La dosis de mantenimiento debe ser individualizada para cada paciente y puede ser tan baja como de 100 mg/cuarenta y ocho horas³. La dosis usual de amilorida es de 5-10 mg/día³.

El efecto tóxico más serio de estos compuestos es la hiperpotasemia, en especial si existe insuficiencia renal, por lo que están contraindicados en esta situación¹. Pueden ocasionar molestias gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarreas; calambres en extremidades inferiores; vértigos, mareos y cefaleas³. Es relativamente común que den lugar a una ligera-moderada azotemia, que no parece estar directamente relacionada con alteraciones del balance hidroelectrolítico y que es reversible³. Ha sido descrita la aparición de anemia megaloblástica en pacientes con cirrosis alcohólica, presumiblemente debida a la inhibición de la dihidrofolato-reductasa en pacientes con depósitos reducidos y a una ingesta baja de ácido fólico³. También han sido descritas la aparición de pancitopenia y anemia hemolítica tras la administración de triamterene^{64, 65}. Si bien la aparición de

nefrolitiasis ha sido asociada al empleo de diuréticos como fenómeno secundario a la depleción de volumen extracelular inducido por los mismos, el triamterene ha recibido especial atención por la alta incidencia de asociación de su uso con nefrolitiasis⁶⁶. El análisis de los cálculos ha mostrado que el triamterene está presente en su composición en un número significativo de cálculos⁶⁷. En este sentido se han identificado dos categorías de litiasis relacionadas con la ingesta de triamterene: aquellas que contienen más del 80 % de triamterene y aquellas que son la mayoría oxalato cálcico o úrato, pero contienen algo de triamterene³³. Dado que no se conoce el papel del triamterene en esta asociación, es aconsejable evitar su uso en pacientes con antecedentes de cálculos urinarios³³. El triamterene tiene un efecto agudo. Así, se ha visto que cuando se administra durante dos a cuatro días aumenta la excreción diaria de ácido úrico aproximadamente en un 45 %⁶⁸. Sin embargo, la administración crónica de triamterene disminuye el aclaramiento urinario de ácido úrico⁶⁹ y puede producir hiperuricemia, que puede ser explicada, al menos en parte, por una reducción de la carga filtrada de ácido úrico⁶⁹. El efecto de la amilorida sobre la excreción urinaria de ácido úrico ha sido menos estudiado, pero las evidencias sugieren un efecto similar al del triamterene⁷⁰.

Dado que el empleo de amilorida se ha asociado a un aumento moderado del pH urinario, debe ser administrada con precaución en pacientes que presentan acidosis⁵.

Diuréticos acuaréticos

Todos los agentes diuréticos mencionados anteriormente aumentan la excreción de agua y electrólitos de manera indisociable. Un agente diurético capaz de aumentar solamente la excreción de agua podría ser útil en el tratamiento de situaciones en las cuales existe una excesiva actividad de la vasopresina. Tales agentes han sido denominados acuaréticos⁷¹. Los glucocorticoides adrenales tienen actividad acuarética^{72, 73}, pero su uso como agentes acuaréticos es limitado debido a sus abundantes efectos farmacológicos. La decinina, un alcaloide derivado de la familia de plantas *Lythraceae*, también ha mostrado tener un efecto acuarético en animales⁷¹. El carbonato de litio y la democlociclina fueron los primeros compuestos utilizados en la clínica humana con la finalidad de producir aclaramiento positivo de agua libre^{74, 75}. Sin embargo, ambos agentes presentan un comienzo de acción lento y efectos tóxicos serios⁷⁶. La democlociclina parece ser superior al litio como agente acuarético, tanto en lo que se refiere a su eficacia para promover la excreción de agua como en términos de sus potenciales efectos secundarios y tóxi-

cos⁷⁶. Posteriormente, fueron identificados pequeños péptidos análogos a la vasopresina (con sustituciones o-alquiltirosina en posición 2)^{77, 78} con actividad acuarética^{79, 80}. Distintos estudios sugieren que estos péptidos son capaces de antagonizar potentemente los receptores V₂ en el humano⁸¹. Se ha descrito que la administración de análogos antagonistas de la vasopresina puede asociarse a rash, flushing, hipotensión y taquicardia, como sucede al administrar dDAVP⁸². En ambos casos la administración de dosis repetidas se asocian al desarrollo de tolerancia⁷⁹. También ha sido descrita actividad acuarética en humanos con la administración del análogo de la prostaglandina E₂, la 9-desoxy, 16,16-dimethyl PGE₂ (9-metilene-PGE₂)⁸³. El empleo de 9-metilene-PGE₂ debe limitarse a varones y mujeres no fértiles, pues este compuesto es un agente abortivo eficaz⁸³.

Conclusiones

La eficacia terapéutica de los diuréticos viene determinada por el balance entre sus acciones farmacológicas y sus efectos secundarios. Para optimizar las primeras es preciso individualizar cada paciente y cada diurético. Para minimizar las segundas es preciso conocer adecuadamente la farmacocinética y la farmacodinámica de estos compuestos. Este artículo ha pretendido aportar información útil para la consecución de ambos objetivos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean expresar su agradecimiento a A. Larraga por la labor de mecanografía del manuscrito y a E. Elizalde por la realización del trabajo gráfico.

Bibliografía

1. Flórez J, Armijo JA y Mediavilla A: Fármacos diuréticos. En *Farmacología humana*. Ed. por Flórez J, Armijo JA y Mediavilla A. EUNSA, Pamplona, 622-639, 1988.
2. Brater DC: Clinical Pharmacokinetics. En *The physiological basis of diuretic therapy in clinical medicine*. Ed. by Eknayan G y Martínez Maldonado M. Grune & Stratton. Orlando, 27-55, 1986.
3. Weiner IM y Mudge GH: Diuretics and other agents employed in the mobilization of edema fluid. En *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Ed. by Goodman Gilman A, Goodman LS, Rall TW y Murad F. MacMillan Publishing Company, New York, 887-907, 1985.
4. Morrison AR, Winokur TS y Brown WA: Inhibition of soybean lipoxygenase by mannitol. *Biochem Biophys Res Commun* 108:1757-1762, 1982.
5. Ackerman DM y Hook JB: Historical background, chemistry, and classification. En *The physiological basis of diuretic therapy in clinical medicine*. Ed. by Eknayan G y Martínez Maldonado M. Grune & Stratton. Orlando, 1-25, 1986.
6. Maren TH: Relations between structure and biological activi-

- ty of sulfonamides. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 16:309-327, 1976.
7. Bratter DC, Karojaren S y Chennavisin P: Pharmacodynamics of the diuretic effects of amynophylline and acetazolamide alone and combined with furosemide in normal subjects. *J Pharmacol Exp Ther* 227:92-97, 1983.
 8. Epstein M: Use in liver disease. En *The physiological basis of diuretic therapy in clinical medicine*. Ed. by Eknoyan G y Martínez-Maldonado M. Grune Stratton. Orlando, 225-246, 1986.
 9. Kahn AM y Weinman EJ: Effect on uric acid excretion. En *The physiological basis of diuretic therapy in clinical medicine*. Ed. by Eknoyan G y Martínez-Maldonado M. Grune Stratton. Orlando, 139-152, 1986.
 10. Ayvazian JH y Ayvazian FL: A study of the hyperuricemia induced by hydrochlorothiazide and acetazolamide separately and in combination. *J Clin Invest* 40:1961-1966, 1961.
 11. Mallete LE: Acetazolamide-accelerated anticonvulsant osteomalacia. *Arch Intern Med* 137:1013-1017, 1977.
 12. Barbhayia RH, Craig WA, Corrick-West HP y Welling PG: Pharmacokinetics of hydrochlorothiazide in fasted and nonfasted subjects: A comparison of plasma level and urinary excretion methods. *J Pharm Sci* 71:245-248, 1982.
 13. Barbhayia RH, Patel RB, Corrick-West HP, Joslin RS y Welling PG: Comparative bioavailability and pharmacokinetics of hydrochlorothiazide from oral tablet dosage forms, determined by plasma level and urinary excretion methods. *Biopharm Dry Dispos* 3:329-336, 1982.
 14. Collste P, Garle M, Rawlins MD y Sjoquist F: Interindividual differences in chlortalidone concentration in plasma and red cells of man after-single and multiple doses. *Eur J Clin Pharmacol* 9:319-325, 1976.
 15. Lasser NL, Grandits G y Cagginla AW: Effects of antihypertensive therapy on plasma lipids and lipoproteins in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Med* 76 (suppl 2A):52-66, 1984.
 16. Reineck HJ y Stein JH: Mechanism of action and clinical uses of diuretics. En *The Kidney*, 2nd ed, vol 1. Ed. by Brenner BM and Rector FC Jr. WB Saunders Co., Philadelphia, pp. 1097-1131, 1981.
 17. Mallory A y Ken F: Drug-induced pancreatitis: A critical review. *Gastroenterology* 78:813-820, 1980.
 18. Rosenberg L, Shapiro S, Slone D, Kanfman DW, Miettinen OS y Stolley PD: Thiazides and acute cholecystitis. *N Engl J Med* 303:546-548, 1980.
 19. Report of Medical Research Council Working Party on Mild to Moderate Hypertension: Adverse reactions to bendrofluzide and propranolol for the treatment of mild hypertension. *Lancet* 2:539-543, 1981.
 20. Hunninghake DB y Hibbard DM: Influence of time intervals for cholestyramine dosing on the absorption of hydrochlorothiazide. *Clin Pharmacol Ther* 39:329-334, 1986.
 21. López-Ovejero JA, Weber MA, Drayer JIM, Sealey JE y Larragh JH: Effect of indomethacin alone and during diuretic or beta-adrenoceptor-blockade therapy on blood pressure and the renin-system in essential hypertension. *Clin Sci med* 55:203S-206S, 1978.
 22. Watkins J, Abbott EC, Hensbry CN, Webster J y Dolley CT: Attenuation of hypotensive effect of propranolol and thiazide diuretic by indomethacin *Br Med J* 281:702-705, 1980.
 23. Oates JA: Antagonism of antihypertensive drug therapy by anti-inflammatory drugs. *Hypertension* 11 (Suppl II):II-4-II-6, 1988.
 24. Orr LE: Potentiation of myelosuppression from cancer chemotherapy and thiazide diuretics. *Drug Intell Clin Pharm* 15:967-970, 1981.
 25. Beermann B y Grind M: Clinical pharmacokinetics of some newer diuretics. *Clin Pharmacokinet* 13:254-266, 1987.
 26. Gayer J: Eie renal excretion des neuen diureticum furosemide. *Klin Wochenschr* 43:898-902, 1965.
 27. Haussler A y Wicha H: Untersuchungen mit dem salidiuretici-cum 4-chlr-N-(furyl-methyl)-5-sulfamyl-anthamilsaure. *Arzneimittelforsch* 15:81-83, 1965.
 28. Ritter W: Pharmacokinetics of Bay g 2891 in the dog and in man. *Curr Med Res Opin* 4:564-573, 1977.
 29. Sheehan J y White A: Diuretic-associated hypomagnesemia. *Mr Med J* 285:1157-1159, 1982.
 30. Eknoyan G, Suki WN y Martínez-Maldonado M: Effect of diuretics on urinary excretion of phosphate, calcium and magnesium in thyroparathyroidectomized dogs. *J Lab Clin Med* 76:257-266, 1970.
 31. Tambyah JA y Lim MKL: Effect of furosemide on calcium excretion. *Br Med J* 1:751-752, 1969.
 32. White MG, Van Gelder J y Eastes G: The effect of loop diuretics on the excretion of Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} and Cl^- . *J Clin Pharmacol* 21:610-614, 1981.
 33. Frommer JP, Wesson DE y Eknoyan G: Side effects and complications of diuretic therapy in clinical medicine. Ed. by Eknoyan G y Martínez-Maldonado M. Grune Stratton. Orlando, 293-309, 1986.
 34. Gabow PA, Hanson TJ, Popovtzer MM y Schier RW: Furosemide-induced reduction in ionized calcium in hypoparathyroid patients. *Ann Intern Med* 86:579-581, 1977.
 35. Duarte CG: Effects of ethacrynic acid and furosemide on urinary calcium, phosphate and magnesium. *Metabolism* 17:867-876, 1968.
 36. Stein JH, Wilson C y Kinkendall W: Differences in the acute effects of furosemide and ethacrynic acid. *J Lab Clin Med* 71:654-665, 1968.
 37. Haas JA, Larson MV, Marchand GR, Lang FC, Gregor RF y Knox FG: Phosphaturic effect of furosemide: Role of PTH and carbonic anhydrase. *Am J Physiol* 232:F105-F110, 1977.
 38. Davis RR, Brummett RE, Bendrick TW y Himes DL: The ototoxic interaction of viomycin, capreomycin and polymyxin B with ethacrynic acid. *Act Otorinol (Stockh)* 93:211-217, 1982.
 39. Lyons H, Pim VW, Cartell S, Cohen JJ y Harrington JT: Allergic interstitial nephritis causing reversible renal failure in four patients with idiopathic nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 288:124-128, 1973.
 40. Ogiso T, Iwaki M y Konishy: Effect of furosemide on plasma clearance anticoagulant effect of protein binding of warfarin in rats. *J Pharmacohodyn* 5:829-840, 1982.
 41. Flórez J, Armijo JA y Mediavilla A: Interacciones de fármacos. En *Compendio de Farmacología humana*. Ed. por Flórez J, Armijo JA y Mediavilla A. EUNSA, Pamplona, 785-794, 1980.
 42. Cella JA, Brown EA y Burtner RR: Steroidal aldosterone blockers I. *J Org Chem* 24:743-748, 1959.
 43. Cella JA y Tweit RC: Steroidal aldosterone blockers II. *J Org Chem* 24:1109-1110, 1959.
 44. Kagawa CM, Cella JA y Van Arnam CG: Action of new steroids in blocking effects of aldosterone and desoxycorticosterone on salt. *Science* 126:1015-1016, 1957.
 45. Jacobson HE: Diuréticos: utilización y mecanismos de acción. *Hospital Practice* (ed. español), 3, 6:9-26, 1988.
 46. Abshagen U, Rennekanip H y Luszpinski G: Pharmacokinetics of spironolactone in man. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 296:37-45, 1976.
 47. Karim A: Spironolactone: Disposition, metabolism, pharmacodynamics, and bioavailability. *Drug Metab Rev* 8:151-188, 1978.
 48. Ochs HR, Greenblatt DJ, Bodem G y Smith TW: Spironolactone. *Am Heart J* 96:389-400, 1978.
 49. Sadee W, Dagcioglu M y Schroder R: Pharmacokinetics of spironolactone, canrenone and canrenoate-K in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 185:686-695, 1973.
 50. Abshagen U, Reunekamp H y Luszpinski G: Disposition kinetics of spironolactone in hepatic failure after single doses and prolonged treatment. *Eur J Clin Pharmacol* 11:169-176, 1977.

51. Ben-Ishay D, Viskoper RJ y Menczel J: Effect of spironolactone on urinary calcium excretion. *Isr J Med Sci* 8:495-501, 1972.
52. Roos JC, Boer P, Peuker KH y Dorhout-Mees EJ: Changes in intrarenal uric acid handling during chronic spironolactone treatment in patients with essential hypertension. *Nephron* 32:209-213, 1982.
53. Thier SO: Mecanismos de acción de los diuréticos como guía para el tratamiento. *Hospital Practice* (ed. español), 3, 2:39-56, 1988.
54. Grenblat DJ y Koch-Weser J: Adverse reactions to spironolactone. A report from Boston Collaborative Surveillance Program. *JAMA* 225:40-43, 1973.
55. Cumming DC, Yang JC, Rebar RW y Yen SS: Treatment of hirsutism with spironolactone. *JAMA* 247:1295-1298, 1982.
56. Loriaux DL, Menard R, Taylor A, Pita JC y Sauten R: Spiro-nolactone and endocrine dysfunction. *Ann Intern Med* 85:630-636, 1976.
57. Hecker A, Hasan SH y Neumann F: Disturbances in sexual differentiation of rat fetuses following spironolactone treat-ment. *Acta Endocrinol* (Copenh) 95:540-545, 1980.
58. Davson H y Segal MB: The effects of some inhibitors and accelators of sodium transport on the turnover of ²²Na in the cerebrospinal fluid and brain. *J Physiol* 209:131-153, 1970.
59. O'Reilly RA: Spironolactone and warfarin interaction. *Clin Pharmacol Ther* 27:198-201, 1980.
60. Tweedale MG y Ogilvie RI: Antagonism of spironolactone induced natriureses by aspirin. *N Engl J Med* 289:198-200, 1973.
61. Garay RP: Use of human red blood cells for the search of potent and specific inhibitors of ion transport mechanism: therapeutical implications. En *Advances in Biotechnology of Membrane Ion Transport*. Ed. by Jorgensen PL y Verna R. Raven Press. New York, 225-233, 1988.
62. Ackerman DM y De Palma PD: Further studies on the natriu-retic activity of p-hydroxytriamterene. *Arzneimittelforsch* 32:1023-1025, 1982.
63. Leilich G, Knauf H, Mutchler E y Volger KD: Influence of triamterene and hydroxy-triamterene sulfuric acid ester on diuresis and saluresis in rats after oral and intravenous appli-cation. *Arzneimittelforsch* 30:949-953, 1980.
64. Buffet C, Chaput JC, Labayle D y Etienne JP: Pancytopenia induced by triamterene: Four cases. Letter. *Gastroenterol Clin Biol* (París) 5:1197-1198, 1981.
65. Takahashi H y Tsukada T: Triamterene-induced immune he-molytic anemia with acute intravascular hemolysis and acute renal failure. *Scand J Haematol* 26:169-176, 1979.
66. Lucas C, Cukier J, Daudon M, Protat MF y Reveilland RJ: Triamterene-induced nephrolithiasis. *J Urol* (París) 88:37-42, 1982.
67. Daudon M, Protat MF y Reveilland RJ: Detection and diag-nosis of drug-induced lithiasis. *Ann Biol Clin* (París) 41:239-249, 1983.
68. Cattell WR y Havard CWH: Diuretic action of triamterene in man. *Br Med J* 2:1362-1366, 1962.
69. Walker BR, Hoppe RC y Alexander F: Effect of triamterene on the renal clearance of calcium, magnesium, phosphate and uric acid in man. *Clin Pharmacol Ther* 13:249-250, 1972.
70. Gombos EA, Fries ED y Moghadan A: Effects of MK 870 in normal subjects and hypertensive patients. *N Engl J Med* 275:1215-1220, 1966.
71. Wiebelhaus VD, Sosnowski G, Maas AR y Brennan FT: A water diuretic: How and why? En *Recent advances in renal physiology*. Ed. by Wesson LG y Farielli GM. University Park Press. Baltimore, 331-347, 1974.
72. Dingman JF, Finkelstaldt JT, Laidlaw JC, Renold AE, Denkins D, Merrill JP y Thorn GW: Influence of intravenously admi-nistered adrenal steroids on sodium and water excretion in normal and Addisonian subjects. *Metabolism* 7:608-623, 1958.
73. Morrison RS y Chalmers TC: Combined diuretic and steroid therapy in cirrhosis with ascites. *Ann NY Acad Sci* 88:907-914, 1960.
74. Forrest J, Cox M, Hong C, Morrison G, Bia M y Signer I: Superiority of demeclocycline over lithium in the treatment of chronic syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *N Engl J Med* 298:173-177, 1978.
75. Oster J, Epstein M y Ulamo H: Deterioration of renal func-tion with demeclocycline administration. *Curr Ther Res* 20:794-801, 1976.
76. Early LE: Some aquaretic agents other than vasopressin ana-logs. En *Diuretics: Basic, Pharmacological, and Clinical Aspects*. Ed. by Andreucci VE y Dal Canton A. Martinus Nijhoff Publishing USA, 188-195, 1986.
77. Manning M, Lammek B, Kolodziejczyk AM, Seto J y Sawyer WH: Synthetic antagonists of *in vivo* antidiuretic and vaso-pressor responses to arginine vasopressin. *J Med Chem* 24:701-706, 1981.
78. Sawyer WH, Pang PKT, Seto J, McEnroe M, Lammek B y Manning M: Vasopressin analogs that antagonize antidiuretic responses by rats to the antidiuretic hormone. *Science* 212:49-51, 1981.
79. Dyckes DF, Newor JJ, Ferger MF y Du Vigneaud V: (1-mercaptopropylthio)propionic acid)-8-lysine-vasopressin, a po-tent inhibitor of 8-lysine vasopressin and of oxytocin. *J Med Chem* 17:250-251, 1974.
80. Manning M, Lowbridge J, Stier CT, Halder J y Sawyer WH: (1-deaminopenicillamine, 4-valine)-8-D-arginine-vasopressin, a highly potent inhibitor of the vasopressor response to argi-nine-vasopressin. *J Med Chem* 20:1228-1230, 1977.
81. Kinter LB, Huffman W, Stassen F y Churchill S: Vasopressin antagonists: Model aquaretic agents. En *Diuretics: Basic, Pharmacological, and Clinical Aspects*. Ed. by Andreucci VE y Dal Canton A. Martinus Nijhoff Publishing USA, 196-202, 1986.
82. Kinter LB, Huffman WF y Stassen FL: Antagonists of the anti-diuretic activity of vasopressin. *Am J Physiol* 254:F165-F177, 1988.
83. Leksell LG y Wallin CJ: The anti-antidiuretic effect of a stable prostagandin-E2 analog in conscious sheep and man. En *Diu-retics: Basic, Pharmacological, and Clinical Aspects*. Ed. by Andreucci VE y Dal Canton A. Martinus Nijhoff Publishing. USA, 203-208, 1986.