

USO CLINICO DE LOS DIURETICOS

Tratamiento diurético del edema de origen cardíaco y del edema de origen renal

J. Díez

Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza y Centro de Investigaciones Biomédicas. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

Introducción

En general el edema se produce cuando la velocidad de formación del líquido intersticial libre es superior a la velocidad con que se elimina. En este desequilibrio la retención renal de sodio (Na^+) y agua desempeña un papel determinante al incrementar el volumen plasmático y facilitar así el escape transcapilar de líquido. Junto a ello, el incremento de la «compliance» (capacitancia) del espacio intersticial permitiría la acumulación de líquido, a la par que podría interferir con el flujo de linfa hacia el sistema venoso. El incremento de la transudación de líquido a través de una pared capilar anómala parece ser un proceso relevante en formas específicas de edema.

En este artículo se revisan dos situaciones fisiopatológicamente diferentes. En una la retención renal de Na^+ está desencadenada por factores hemodinámicos extrarrenales; es el caso del edema de la insuficiencia cardíaca congestiva. En otra son alteraciones intrarrenales las que producen la hiperreabsorción tubular de Na^+ ; así sucede en el edema del síndrome nefrótico y en el edema de la insuficiencia renal. Sin embargo, ambas situaciones comparten un aspecto del tratamiento: el concerniente a la utilización de diuréticos con la finalidad de facilitar la excreción renal de Na^+ y agua, facilitando así la redistribución de líquido entre los distintos compartimentos líquidos corporales y finalmente la desaparición del edema.

Tratamiento diurético del edema de la insuficiencia cardíaca congestiva

Bases fisiopatológicas

La insuficiencia cardíaca se define como aquella anomalía de la función cardíaca que hace que el corazón no bombee sangre en la cantidad necesaria

para llenar adecuadamente el sistema arterial, de tal forma que se halla disminuido el volumen circulante efectivo y las necesidades metabólicas tisulares no están adecuadamente satisfechas. Cuando esto sucede se activan una serie de mecanismos destinados a compensar el déficit del gasto cardíaco. La naturaleza y el grado de participación de esos mecanismos depende de la duración y de la severidad de la insuficiencia cardíaca¹. En la insuficiencia cardíaca congestiva el principal mecanismo compensador es la expansión del volumen del líquido extracelular que incrementa el gasto cardíaco a través del mecanismo de Starling y restaura así el volumen circulante efectivo.

La expansión del volumen del líquido extracelular es el resultado de un incremento en la reabsorción tubular de Na^+ y agua. Dicha hiperreabsorción es el resultado de la respuesta renal al descenso del volumen circulante efectivo que acompaña a la disminución del gasto cardíaco. Los mediadores de la misma son el aumento de la actividad simpática, la activación del sistema renina-angiotensina y el incremento en la liberación de ADH². La hiperactividad simpática y los elevados niveles de angiotensina II actúan sinérgicamente, alterando la hemodinámica intrarenal y favoreciendo la reabsorción de Na^+ ³. La norepinefrina y la angiotensina II causan redistribución del flujo sanguíneo renal desde las nefronas corticales hacia las yuxtamedulares, que tienen mayor capacidad para reabsorber Na^+ ⁴. Además, ambas sustancias producen constricción de la arteriola eferente, lo que estimula la reabsorción proximal de Na^+ ³. Independientemente de sus efectos hemodinámicos intrarrenales, la angiotensina II estimula la reabsorción de Na^+ en la nefrona distal a través de la aldosterona³, mientras que la norepinefrina puede incrementar directamente la reabsorción de Na^+ por las células del túbulo proximal⁵. Finalmente, la ADH favorece la reabsorción de agua actuando directamente sobre las células del túbulo colector⁶. Aún resulta controvertida la posibilidad de que la ADH estimule la reabsorción de Na^+ en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle⁷.

La perpetuación y/o intensificación de la retención

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

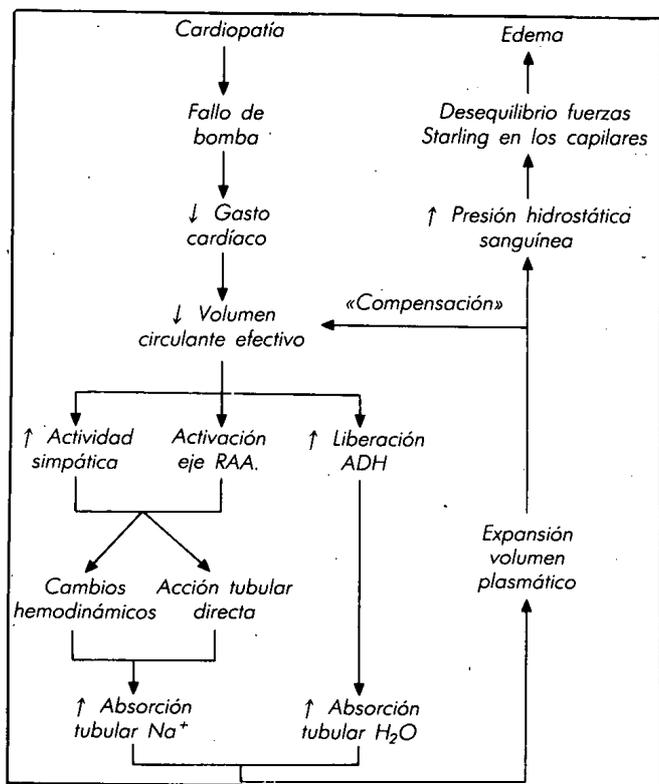


Fig. 1.—Esquema representativo de los eventos implicables en la patogenia del edema de la insuficiencia cardíaca congestiva.

de Na⁺ y agua puede conducir a edema a través del desequilibrio de las fuerzas de Starling en los capilares, debido al incremento exagerado de la presión hidrostática sanguínea secundario a la expansión de la volemia (fig. 1).

Efectos hemodinámicos de los diuréticos en la insuficiencia cardíaca

A tenor de las consideraciones fisiopatológicas expuestas, resulta evidente que el objetivo principal del empleo de los diuréticos en la insuficiencia cardíaca consiste en disminuir la reabsorción renal de Na⁺ y agua, con el fin de prevenir la expansión del volumen del líquido extracelular que está favoreciendo la formación del edema. Sin embargo, la utilidad de los diuréticos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca radica también en sus efectos hemodinámicos. Así, a partir de observaciones efectuadas en humanos, puede afirmarse que los diuréticos presentan una acción triple y escalonada en la insuficiencia cardíaca: 1) inicialmente producen una dilatación venosa que aumenta la capacitancia venosa⁸, este efecto sería el resultado de la estimulación de la síntesis venosa de PGE₂⁹; 2) en un estadio posterior lo que prevalece es su efecto natriurético-diurético¹⁰, ejercido a través de la inhibición del transporte tubular de Na⁺¹¹, y 3) finalmente se observa una disminu-

nución de las resistencias periféricas¹², probablemente secundario a la estimulación de la síntesis arterial de PGI₂¹³. Los dos primeros efectos disminuyen la precarga, en tanto que el tercer efecto disminuye la poscarga. De esta manera los diuréticos contribuyen globalmente a la restauración de un gasto cardíaco normal.

Aspectos prácticos de utilización

En el momento actual los diuréticos siguen constituyendo el tratamiento inicial de elección para la insuficiencia cardíaca congestiva¹⁴. Sin embargo, su empleo ha de hacerse en el contexto del resto de medidas no farmacológicas (reposo y restricción hidrosalina) y farmacológicas (agentes inotrópicos, vasodilatadores, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina) de la insuficiencia cardíaca.

Las tiazidas siguen siendo los diuréticos recomendados para iniciar el tratamiento, dado que presentan una menor probabilidad que los diuréticos del asa de producir diuresis excesiva con hipotensión. Sin embargo, en la insuficiencia cardíaca severa las tiazidas no son eficaces, por lo que en tales casos deberá emplearse un diurético del asa. En el caso de los pacientes refractarios a elevadas dosis de un diurético del asa, la asociación de una tiazida o de metolazona puede resolver el problema. La espironolactona es otro diurético cuya asociación con los diuréticos del asa es recomendable, por cuanto minimiza el efecto hipocalemizante de éstos y porque en los pacientes con insuficiencia cardíaca existe un hiperaldosteronismo. En la tabla I se recogen los datos relativos a la posología de estos fármacos en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Los diuréticos pueden presentar interacciones con otros fármacos habitualmente utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. La hipocalemia y la hipomagnesemia inducida por las tiazidas y los

Tabla I. Dosis y vías de administración de los diuréticos en la insuficiencia cardíaca congestiva

Diurético	Vía	Dosis/intervalo (mg/h)	
		Aislado	En asociación
Clortalidona	O	100/6-12	50/12
Hidroclorotiazida*	O		100/6-12
Furosemida	E/V	20/6-24	40/24
	O	40/8-24	
Xipamida	O	20/12	20/24
Metolazona	O	10/24	5/24
Espironolactona	O		25-100/6-8
Amilorida*	O		5/6-12

*: Se utiliza el preparado que asocia ambos compuestos.
O: Administración oral; E/V: Administración endovenosa.

diuréticos del asa pueden potenciar la toxicidad de los compuestos digitálicos, así como favorecer la aparición de arritmias ventriculares inducidas por los mismos. La instauración del tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión en pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con diuréticos puede producir hipotensión severa, sobre todo cuando existe hiponatremia. Por ello se recomienda suspender los diuréticos y tras unos días iniciar el tratamiento con los inhibidores de la enzima de conversión a bajas dosis. Los antiinflamatorios no esteroideos pueden interferir los efectos hemodinámicos de los diuréticos al inhibir la síntesis vascular de prostaglandinas.

Algunos pacientes con insuficiencia cardíaca severa pueden mostrar resistencia a dosis elevadas de diuréticos del tipo de la furosemida. El mecanismo de dicha resistencia parece radicar en una disminución de la cantidad de fármaco que alcanza su sitio activo en la célula tubular, lo que a su vez traduce un compromiso de su transporte a través del sistema de transporte de ácidos orgánicos del túbulo proximal¹⁵. En tales casos se recomienda utilizar diuréticos no del asa como los anteriormente referidos o utilizar bumetanida (1 mg de bumetanida equivale a 10 mg de furosemida por vía endovenosa o a 20 mg por vía oral), que siendo también un diurético del asa presenta una afinidad muy elevada por el sistema de transporte de ácidos orgánicos, con lo que se conserva su excreción a la luz tubular¹⁶.

Tratamiento diurético del edema del síndrome nefrótico

Bases fisiopatológicas

El síndrome nefrótico es una manifestación frecuente de distintos tipos de nefropatía, principalmente de las glomerulopatías, que se caracteriza por edema generalizado, proteinuria, hipoproteinemia, hiperlipidemia, lipiduria y otras alteraciones metabólicas.

Clásicamente se consideraba que el evento primario responsable del edema del síndrome nefrótico era la hipoalbuminemia secundaria a la pérdida urinaria de proteínas¹⁷. La disminución resultante de la presión coloidosmótica del plasma facilitaba el movimiento del agua del plasma hacia el intersticio, con lo que el volumen plasmático disminuía. La hipoperfusión renal resultante estimulaba la reabsorción renal de Na^+ y agua a través de la activación del balance glomerulotubular y del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Sin embargo, en muchos pacientes con síndrome nefrótico y retención renal de Na^+ y agua el volumen sanguíneo es normal o está aumentado y la actividad de la renina plasmática y los niveles de aldosterona

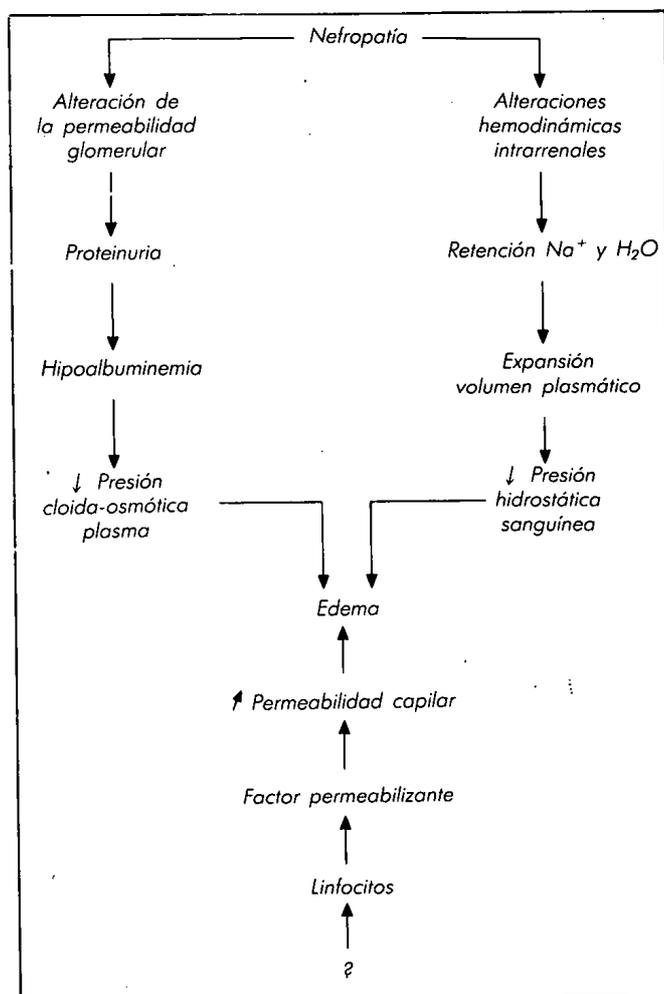


Fig. 2.—Esquema representativo de los eventos implicables en la patogenia del edema del síndrome nefrótico.

son normales o están disminuidos¹⁸. Por todo ello, actualmente se postula que la retención renal de Na^+ y agua puede ser un mecanismo primario y no secundario en la formación del edema del síndrome nefrótico. Diversos estudios han señalado el papel que podrían desempeñar algunos factores intrarrenales en la hiperreabsorción de Na^+ y agua: 1) compromiso de la hemodinámica intrarrenal (disminución del flujo sanguíneo renal con descenso de la velocidad de la filtración glomerular) en relación con las lesiones glomerulares y el estadio evolutivo de la enfermedad (mayor compromiso durante la fase proteinúrica)^{19, 20}; 2) incremento de la actividad simpática intrarrenal²¹, y 3) resistencia a la acción de la hormona natriurética²².

Así pues, la retención renal de Na^+ y agua del síndrome nefrótico sería un evento desencadenante del edema, dado que provocaría una expansión del volumen plasmático, con el consiguiente aumento de la presión hidrostática sanguínea (fig. 2). Dada la disminución de la presión coloidosmótica del plasma,

debido a la hipoalbuminemia, el exceso de presión hidrostática provocaría el movimiento del líquido intravascular hacia el espacio intersticial (fig. 2). Movimiento que estaría facilitado por una permeabilidad capilar aumentada que presentan los pacientes con síndrome nefrótico y que se atribuye a la presencia de un factor permeabilizante vascular de origen linfocitario²³ (fig. 2).

De todo lo precedente se desprende que la finalidad del empleo de los diuréticos en el tratamiento del edema del síndrome nefrótico consiste en impedir la reabsorción renal de Na⁺ y agua, para provocar así un balance hidrosalino negativo que favorezca la corrección del exceso de volumen líquido existente en el espacio extracelular. Bien entendido que el ritmo y la cuantía con que se elimina ese exceso de líquido deberán asegurar que disminuye el componente intersticial del mismo, sin menoscabo del componente vascular. De no ser así se crearía una situación de hipovolemia que facilitaría adicionalmente la retención renal de Na⁺ y agua.

Aspectos prácticos de utilización

El tratamiento más efectivo del síndrome nefrótico es el tratamiento de la nefropatía, que provoca la hiperreabsorción tubular de Na⁺ y agua y la proteinuria. De ahí que las medidas destinadas a restaurar la integridad renal sean las que más y mejor contribuyen a eliminar el edema.

No obstante, siempre se requiere la instauración de otras medidas que favorecerán la evolución del cuadro edematoso. Es el caso del reposo, la restricción de la ingesta de sal y agua y el ajuste del aporte de proteínas. Cuando ambos tipos de medidas son incapaces de provocar la desaparición del edema, es preciso recurrir a la utilización de diuréticos, siguiendo las normas recogidas en la tabla II.

Tal como se consideró anteriormente, el objetivo del tratamiento diurético del síndrome nefrótico es el de inducir un balance negativo de Na⁺ y agua. Con el fin de evitar una indeseable depleción volémica, los diuréticos tiazídicos son los recomendables para iniciar el tratamiento²⁴. Para ello se administrarán por vía oral y a dosis progresivas, a partir de las dosis usuales de entrada. Con estas pautas se consigue una disminución del edema equivalente a la pérdida de 0,5-1 kg de peso/día en los adultos y de 10-15 g/kg de peso/día en los niños. Cuando las tiazidas no producen la respuesta deseada se puede pasar al empleo de una combinación de tiazida y furosemida por vía oral. En tales casos, y dado el riesgo existente de que aparezca hipocalemia, estaría indicado asociar espironolactona. Es preciso señalar que el reposo en cama y una adecuada restricción del aporte hidrosalino (aporte de agua = diuresis + pérdidas insensibles - balance negativo deseado; aporte de sal = adultos,

Tabla II. Normas prácticas para la optimización del empleo de los diuréticos en el síndrome nefrótico

1. Asegurarse de que se cumplimenta la prescripción de reposo y de restricción del aporte hidrosalino.
2. Monitorizar los parámetros indicativos del estado de repleción de la circulación.
3. Empezar por la administración oral de tiazidas a dosis crecientes según la respuesta.
4. Asociar otros diuréticos por vía oral cuando la respuesta a las tiazidas sea insuficiente o aparezcan complicaciones metabólicas.
5. Corregir la hipoalbuminemia antes de iniciar la administración endovenosa de furosemida.
6. Utilizar la furosemida endovenosa en situaciones de refractariedad y/o de compromiso cardiocirculatorio y/o pulmonar.
7. Considerar la terapéutica expansora de la volemia en los casos más severos y de peor evolución.
8. Recurrir a la diálisis sólo en casos de severa retención nitrogenada.

2-3 g/día; niños, 2,5 g/m² superficie corporal y día) potencian la respuesta a los diuréticos en los pacientes con síndrome nefrótico, especialmente en aquellos bajo tratamiento con corticoides²⁵.

El empleo de diuréticos, furosemida, por vía endovenosa para conseguir el inicio rápido de la diuresis sólo está indicado en determinadas circunstancias²⁴: refractariedad a los diuréticos administrados por vía oral, hipertensión arterial severa, insuficiencia cardíaca congestiva, anasarca refractario con complicaciones respiratorias y cutáneas. En tales ocasiones hay que tener presente que la hipoalbuminemia existente hace que sea mayor la cantidad circulante de furosemida no ligada; por ello a partir de 250 mg de dosis total administrada endovenosamente el riesgo de ototoxicidad que presentan los pacientes con síndrome nefrótico es muy elevado²⁶. Para minimizar dicho riesgo es conveniente elevar la albuminemia en los casos en que sea inferior a 2 g/l. Para ello puede incrementarse el aporte oral de proteínas de alto valor biológico (3-4 g/kg peso ideal) o puede recurrirse a la infusión endovenosa de albúmina (1 g/kg peso a infundir en cuarenta y ocho horas).

En pacientes en los que coexisten contracción de la volemia, hipoalbuminemia e insuficiencia renal puede haber resistencia a la furosemida endovenosa. En tales casos se planteará la necesidad de añadir plasma o expansores de volumen al tratamiento.

La diálisis en el síndrome nefrótico tan sólo está indicada cuando aparece insuficiencia renal aguda. No debe olvidarse que la causa más frecuente de insuficiencia renal aguda en estos pacientes es un tratamiento diurético inadecuado que provoca hipovolemia con hipoperfusión renal²⁷.

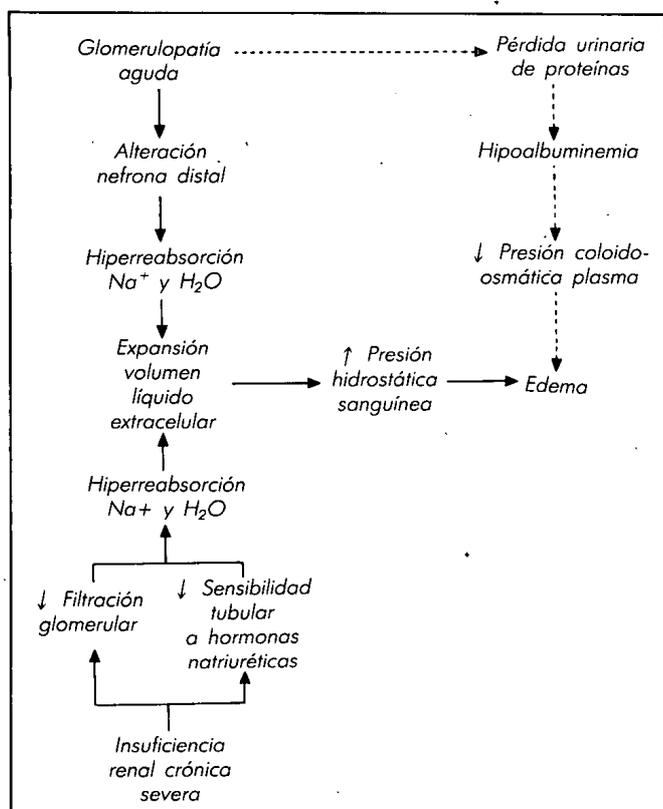


Fig. 3.—Esquema representativo de los eventos implicables en la patogenia del edema de la insuficiencia renal.

Tratamiento diurético del edema de la insuficiencia renal

Bases fisiopatológicas

La insuficiencia renal aguda que aparece en el contexto de una glomerulonefritis aguda puede cursar con edema. En la glomerulonefritis aguda existe retención renal de Na⁺ y agua, a pesar de que el volumen circulante efectivo está aumentado. No está aclarado el origen de esa retención hidrosalina. En diversos estudios experimentales se ha comprobado que la reabsorción de Na⁺ está inhibida en el túbulo proximal y que el lugar donde se produce una ávida reabsorción de Na⁺ es la nefrona distal²⁸. Dado que el sistema renina-angiotensina-aldosterona se halla suprimido, en relación con la expansión volémica existente, se ha postulado que un déficit en la producción renal de prostaglandinas y/o anomalías de las células tubulares renales secundarias al proceso lesional renal serían responsables de la hiperreabsorción distal de Na⁺^{29, 30}.

Es bien sabido que la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal crónica ligera o moderada son capaces de mantener un balance normal de Na⁺, siempre y cuando la ingesta de Na⁺ oscile dentro de unos límites razonables de 50-300 mEq/día³¹. Sin embar-

Tabla III. Posología de los diuréticos en la insuficiencia renal

Diurético	Dosis diaria (mg) según aclaramiento de creatinina (ml/min.)		
	> 50	20-50	< 20
Hidroclorotiazida	50-100	50-100	No usar
Clortalidona	25-100	25-100	No usar
Furosemida	40-80	40-240	5-20
Xipamida	10-20	20-40	5-10
Metolazona*	2,5-5	5-10	No usar
Amilorida**	5-10	5-10	No usar
Espironolactona**	25-200	25-200	No usar

* Dosis expresada en g/día.
 ** Emplear con precaución ante cualquier deterioro adicional de la función renal.

go, en los estadios en los que la velocidad de la filtración glomerular está severamente comprometida (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min), la ingesta de Na⁺ puede exceder la capacidad renal para excretarlo, con lo que se genera un balance positivo de Na⁺³². En tal situación la retención renal de Na⁺ se produce por un mecanismo doble de disminución de su filtración glomerular y de aumento de su reabsorción tubular. La hiperreabsorción tubular probablemente refleja una disminución de la respuesta de las células tubulares a sustancias como la hormona natriurética y el péptido natriurético atrial, responsables hasta entonces de mantener la excreción de Na⁺ dentro de la normalidad, a pesar del descenso del número de nefronas funcionantes^{33, 34}.

En las dos situaciones consideradas, insuficiencia renal aguda de la glomerulonefritis aguda e insuficiencia renal crónica severa, el origen del edema cabe atribuirlo al incremento de la presión hidrostática de la sangre, a su vez secundario a la expansión de la volemia producida por la retención renal de Na⁺ y agua (fig. 3). En la glomerulonefritis aguda puede haber además un componente de hipoalbuminemia por pérdida urinaria y/o por dilución, lo que facilitará la producción del edema a través de la disminución de la presión coloidosmótica del plasma (fig. 3).

Aspectos prácticos de utilización

Tanto en las glomerulonefritis agudas como en las nefropatías que evolucionan hacia la insuficiencia renal crónica no existe un tratamiento curativo específico. Las medidas de soporte son las indicadas tanto para permitir que el proceso agudo glomerular remita y se restituya la integridad histológica, como para evitar que la insuficiencia renal progrese rápidamente.

Las tiazidas pueden ser eficaces para tratar el edema de la insuficiencia renal, siempre y cuando el

aclaramiento de creatinina sea superior a 20 ml/min. Por debajo de este nivel pierden eficacia debido a su escasa potencia inhibidora del transporte tubular de Na⁺ y a que no se secretan adecuadamente a la luz tubular por hallarse desplazadas en el mecanismo secretor de ácidos orgánicos por los compuestos orgánicos endógenos retenidos a consecuencia de la insuficiencia renal.

En tales casos lo razonable es utilizar los potentes diuréticos del asa del tipo de la furosemida o de la xipamida. Estos agentes han demostrado ser útiles en el 90 % de los pacientes con insuficiencia renal crónica severa y edema^{35, 36}. En los casos resistentes a los diuréticos del asa existen distintas alternativas: intercambiar los diuréticos del asa, asociar un diurético tiazídico o utilizar metolazona. Los estudios disponibles muestran que la metolazona representa la mejor opción, por cuanto consigue un índice de respuestas del 100 % en los casos resistentes a la furosemida³⁷.

No existen estudios sistematizados sobre el empleo continuado de acetazolamida, triamterene, amilorida o espironolactona en pacientes con insuficiencia renal severa. No es de extrañar que así sea, por cuanto por las consecuencias potenciales de sus mecanismos de acción estos diuréticos están formalmente contraindicados cuando el aclaramiento de creatinina es inferior a 20 ml/min. En efecto, la acetazolamida puede agravar la acidosis metabólica de la insuficiencia renal, mientras que los diuréticos ahorradores de potasio pueden facilitar la aparición de hipercalcemia.

Los pacientes con insuficiencia renal pueden presentar los mismos efectos secundarios y las mismas complicaciones inducidas por los diuréticos que los pacientes con una función renal normal. Sin embargo, existen tres complicaciones derivadas del empleo de furosemida que aparecen preferentemente en los pacientes con insuficiencia renal³⁸: disminución de la velocidad de filtración glomerular en relación con una contracción inadecuada de la volemia, ototoxicidad y lesiones ampollasas cutáneas. El común denominador de las tres complicaciones parece ser la administración de dosis exageradas del diurético. Por ello en la insuficiencia renal se recomienda ajustar las dosis de los diuréticos empleados a la velocidad de la filtración glomerular, tal como se indica en la tabla III.

Bibliografía

- Braunwald E: En *Heart disease: A textbook of Cardiovascular Medicine*, p. 1748. Ed. por E. Braunwald. WB Saunders. Philadelphia, 1984.
- Schrier RW: 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, 1988.
- Skorecki KL y Brenner BM: Body fluid homeostasis in congestive heart failure and cirrhosis with ascites. *Am J Med* 72:323-338, 1982.
- Cannon PJ: The kidney in heart failure. *N Engl J Med* 296:26-32, 1977.
- Bello-Reuss E: Effect of catecholamines on fluid reabsorption by the isolated proximal convoluted tubule. *Am J Physiol* 238:F347-F352, 1980.
- Kelleher SP, Berl T y Schrier RW: En *Renal Endocrinology*, p. 224. Ed. por MJ Dunn. Williams & Wilkins. Baltimore, 1983.
- Sasaki S e Imai I: Effects of vasopressin on water and NaCl transport across the in vitro perfused medullary thick ascending limb of Henle's loop of mouse, rat and rabbit kidney. *Pflüegers Arch* 383:215-221, 1980.
- Dikshit K, Vyden JK, Forrester JS, Chatterjee K, Prakash R y Swan HJC: Renal and extrarenal hemodynamic effects of furosemide in congestive heart failure after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 228:1087-1090, 1973.
- Jhonston GD, Hiatt WR, Nies AS, Payne SA, Murphy RC y Geber JG: Factors modifying the early non diuretic vascular effects of furosemide in man. Possible role of prostaglandins. *Circ Res* 53:630-635, 1983.
- Kiely J, Kelly DT, Taylor DR y Pitt B: The role of furosemide in the treatment of left ventricular dysfunction associated with acute myocardial infarction. *Circulation* 48:581-587, 1973.
- Hendry BM y Ellory JC: Molecular sites for diuretic action. *TIPS* 9:416-421, 1988.
- Rader B, Smith WW, Berger AR y Eichna LW: Comparison of the hemodynamic effects of mercurial diuretics and digitalis in congestive heart failure. *Circulation* 29:328-345, 1964.
- Jahn H y Schohn D: En *Diuretics II: Chemistry, Pharmacology and Clinical Applications*, p. 325. Ed. por JB Puschett y A Greenberg. Elsevier. New York, 1987.
- Perry GJ y Oparil S: En *The physiological basis of diuretic therapy in Clinical Medicine*, p. 153. Ed. por G Eknayan y M Martínez-Maldonado. Grune & Stratton, 1986.
- Brater DC, Seiwel R, Anderson S, Burdette A, Dehmer GJ y Chennavasin P: Absorption and disposition of furosemide in congestive heart failure. *Kidney Int* 22:171-176, 1982.
- Brater DC, Fox BS y Chennavasin P: Interaction studies with bumetanide and furosemide: Effects of probenecid and of indomethacin on response to bumetanide in man. *J Clin Pharmacol* 21:647-653, 1981.
- Bernard DB: En *Nephrotic syndrome, Vol 9, Contemporary issues in nephrology*, p. 85. Ed. BM Brenner y JH Stein. Churchill Livingstone. New York, 1982.
- Dorhout Mees EJ, Geers AB y Koomans HA: Blood volume and sodium retention in the nephrotic syndrome: A controversial pathophysiological concept. *Nephron* 36:201-211, 1984.
- Berg U y Bohlin AB: Renal hemodynamics in minimal change nephrotic syndrome in childhood. *Int J Pediatr Nephrol* 3:187-192, 1982.
- Saphiro MD, Nicholls KM, Groves BM y Schrier RW: Role of glomerular filtration rate in the impaired sodium and water excretion of patients with the nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 8:81-87, 1986.
- Oliver WJ, Kelsch RC y Chandler JP: Demonstration of increased catecholamine excretion in the nephrotic syndrome. *Proc Soc Exp Biol Med* 125:1176-1180, 1967.
- Bourgoignie JJ, Hwang KH, Ipakchi E y Bricker NS: The presence of a natriuretic factor in urine of patients with chronic uremia: The absence of the factor in nephrotic uremic patients. *J Clin Invest* 53:1559-1567, 1974.
- Sobel A, Heslan JM, Brannellec A y Lagrue G: En *Advances in Nephrology. Vol 10*, p. 315. Ed. por J Hamburger, J Crossnier, JP Grunfeld y MH Maxwell. Year Book Medical Publishers. Chicago, 1981.
- Vaamonde CA, Zilleruelo G y Strauss J: En *The physiological basis of diuretic therapy in Clinical Medicine*, p. 179. Ed.

- por G Eknoyan y M Martínez-Maldonado. Grune & Stratton. Orlando, 1986.
25. Seifter JL, Skorecki KL, Stivelman JC, Hauptert G y Brenner BM: En *The kidney*, p. 343. Ed. por BM Brenner y FC Rector. WB Saunders. Philadelphia, 1986.
 26. Rane A, Villeneuve JP, Stone WJ, Nies AS, Wilkinson GR y Branch RA: Plasma binding and disposition of furosemide in the nephrotic syndrome and in uremia. *Clin Pharmacol Ther* 24:199-207, 1978.
 27. Stephens VJ, Yates APB, Lechler RI y Baker LRI: Reversible uremia in normotensive nephrotic syndrome. *Br Med J* 2:705-706, 1979.
 28. Skorecki KL, Nadler SP, Badr KF y Brenner BM: En *The kidney*, p. 891. Ed. por BM Brenner y FC Rector. WB Saunders. Philadelphia, 1986.
 29. Cambier P y Godon JP: Production and action of a natriuretic hormone in isolated rat kidneys: necessity of prostaglandins in its release. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 16:577-582, 1979.
 30. Rodríguez-Iturbe B: Nephrology forum: Epidemic poststreptococcal glomerulonephritis. *Kidney Int* 25:129-137, 1984.
 31. Slatopolsky E, Elkan ID, Weerts C y Bricker NS: Studies on the characteristics of the control system governing sodium excretion in uremic man. *J Clin Invest* 47:521-530, 1968.
 32. Kleeman CR, Okun R y Heller RJ: The renal regulation of sodium and potassium in patients with chronic renal failure and the effect of diuretics on the excretion of these ions. *Ann Acad Sci* 139:520-539, 1966.
 33. Bricker NS: Sodium homeostasis in chronic renal disease. *Kidney Int* 21:886-897, 1982.
 34. Smith S, Anderson S, Ballerman BJ y Brenner BM: Role of atrial natriuretic peptide in the adaptation of sodium excretion with reduced renal mass. *J Clin Invest* 77:1395-1398, 1986.
 35. Muth RG: Diuretic properties of furosemide in renal disease. *Ann Intern Med* 69:249-261, 1968.
 36. Knauf H y Mutschler E: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of xipamide in patients with normal and impaired kidney function. *Eur J Clin Pharmacol* 26:513-520, 1984.
 37. Schoonees R, Mostert JW, Moore RH, Stetson JB y Murphy GP: Evaluation of metolazone: New diuretic in chronic renal disease. *NY State J Med* 71:566-569, 1971.
 38. Reineck HJ: En *The physiological basis of diuretic therapy in Clinical Medicine*, p. 277. Ed. por G Eknoyan y M Martínez-Maldonado. Grune & Stratton. Orlando, 1986.