

DIURETICOS: USO CLINICO RACIONAL

*Dr. Cristóbal Santacruz

I. INTRODUCCION

En 1919, se descubrió accidentalmente la acción diurética del Merbafén, 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.

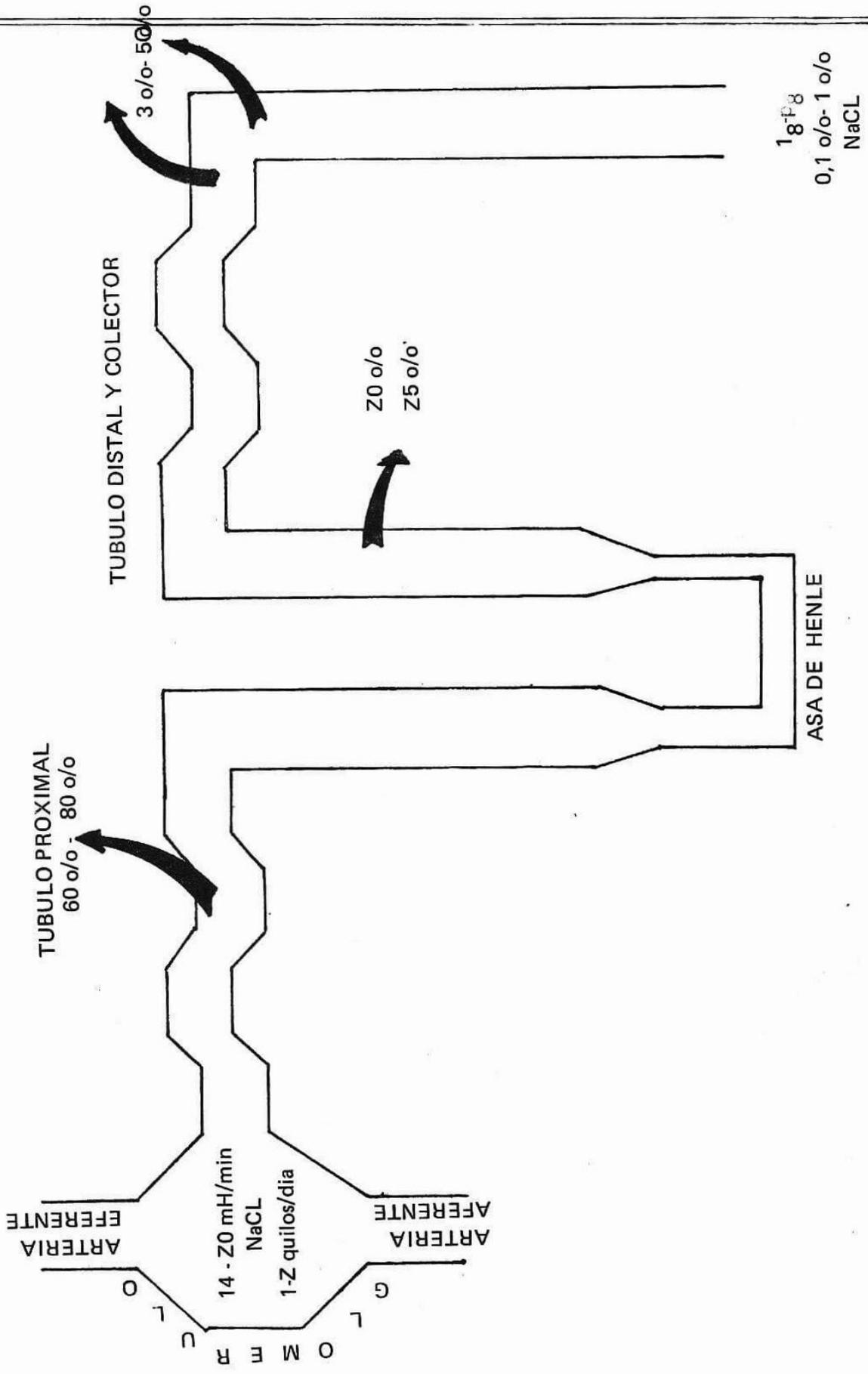
Recordando que el Nefrón, unidad anatómica y funcional del riñón, ultrafiltra unos 180 litros de plasma al día con 1 - 2 kg. de ClNa, de los cuales se eliminan como orina entre 1 - 1,5 litros de agua y 5 - 10 g de CLNA al día. Es decir que, en el riñón se reabsorven más del 99o/o de estos elementos.

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

1. Túbulo Contorneado Proximal (T.C.P.) reabsorve entre 60 - 80o/o de la carga filtrada.
2. Porción espesa, Túbulo Contorneado Distal (T.C.D.) entre 20 - 25o/o.

DIURETICOS: CLASIFICACION – CARACTERISTICAS

AGENTES	POTENCIA	ACCION	COMPLICACIONES
MANITOL	BAJA	TCP	DEPLECION DE H ₂ IC
INHIBIDORES DE LA A.C.	BAJA	TCP	ACID. METAB.
MERCURIALES	ALTA	RAAH	ALCAL. METAB. NEFROTOXICIDAD
FUROSEMIDE	ALTA	RAAH	COLAPSO VASCULAR HIPOCALEMIA HIPONATREMIA
AC. ETACRINICO	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	RETENCION DE K
TRIAMTERENE	BAJA	DC y TCD	RETENCION DE K
AMILORIDE	BAJA	DC y TCD	RETENCION DE K



FILTRACION Y REABSORCION DE NaCL POR EL NEFRON

Dr. ANTONIO ROCHA, CON AUTORIZACION.

3. Ducto Colector (D.C.) 3 - 5o/o 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 Nefrón.

Pero el riñón no solamente es capaz de reabsorber diferentes sustancias 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 efecto 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).

II. CLASIFICACION

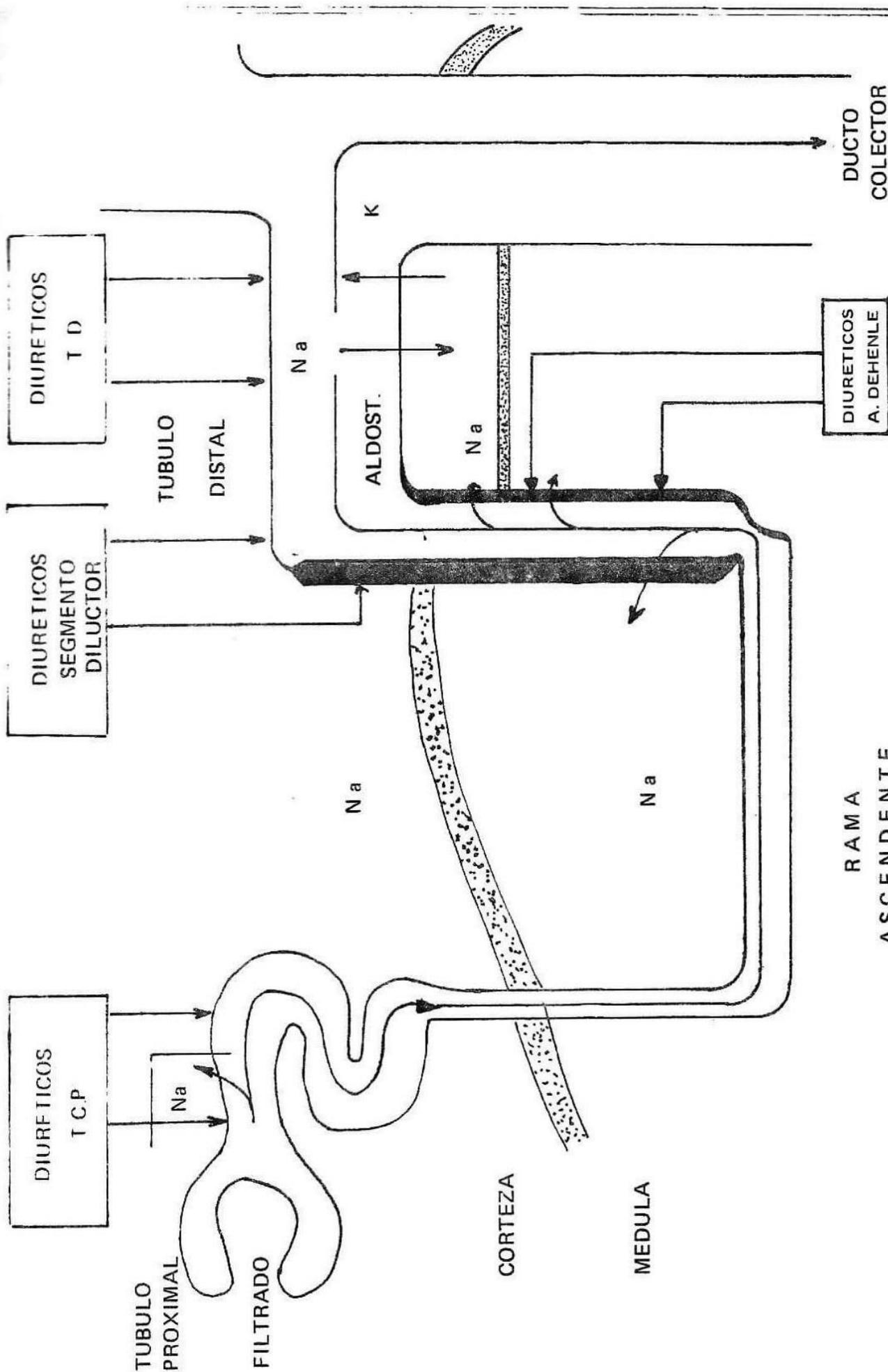
Existen una buena correlación entre la potencia natriurética y el sitio de acción de los diuréticos.

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 Manitol, úrea, glucosa
 - 1.2 Acetazolamida
2. A NIVEL DE PORCION ESPESA ASCENDENTE DEL ASA DE HENLE
 - 2.1 Mercuriales Organicos (en desuso)
 - 2.2 Furosemide, Acido Etacrínico, Bumetanida
3. A NIVEL DEL T.C.D.
 - 3.1 Tiácidas (clorotiácida, hidroclorotiácida)
 - 3.2 Clortalidona
 - 3.3 Acido Tielínico
4. A NIVEL DEL T.C.D. Y D.C.
 - 4.1 Espironoláctona
 - 4.2 Aniloride, Triamterene
5. XANTINAS
 - 5.1 Aminofilina

III. MECANISMOS 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.



DIURETICOS: SITIOS DE ACCION

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 nefrón.

Durante el pico de acción del Manitol, pueden ser excretados hasta 5-10o/o del sodio filtrado. Como produce mayor pérdida de agua que sodio, su uso prolongado puede llevar a una depleción acuosa (5).

1.2 Inhibidores del Anhidrasa Carbónica (A.C.), Acetazolamida.- Los inhibidores de la A.C. son derivados sulfonamídicos. 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 nefrón, 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 30o/o de la carga de sodio filtrada.

La forma activa "in vivo" del ácido etacrínico, probablemente es un complejo ligado a la cisteína (ectacrínico-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 ésta 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 del 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 natriuresis, 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 nefrón.

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 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 Tiácidas es moderada y actúan sobre 5 - 10o/o 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 nefrón distal, a nivel de segmento diluctor cor-

tical del T.C.D., o proximal al sitio final de secreción de potasio en el D.C.

Entre otros efectos de las Tiácidas 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 - 50o/o 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 Tiácidas para el tratamiento de litiasis renal Idiopática, asociada con hipercalcia (26, 27).

El mecanismo del efecto hipercalcémico 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 nefrón distal (30).

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

Las Tiácidas, 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 Tiácidas 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.

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 20/o 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 previenen, 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 ácido Fólico (40).

La potencia diurética de estas drogas es baja ya que actúan sobre el 2 - 30/o 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 nefrón, 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 canti-

5. OTROS: XANTINAS

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

La 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 urinario, sacan en asociación con otros diuréticos (46, 47).

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 crebral.

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 con riesgo clínico o quirúrgico alto (Furosemide), por su efecto vasodilatador que revertiría el flujo sanguíneo renal disminuído 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 disminuída, con clearances bajos, que no responden a diuréticos menos potentes.

3. TIACIDAS

Son quizás 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 hipercalciuria.

3.5 Diabetes Insípida (mecanismos no esclarecidos).

4. AHORRADORES DE POTASIO

4.1 Espironolactona.

4.1.1 Estados edematosos asociados con Hiperaldosteronismo, cirrosis con ascitis.

4.1.2 Edemas Refractarios, asociado 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 - 300mg/kg. administrados I.V. en 5 - 10 minutos, de no haber respuesta diurética podrá tentarse una última dosis adicional.

1.2 Acetazolamida - 750 - 1500mg/día, vía oral.

2. DIURETICOS DE ASA

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

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

2.3 Bumetanida - 1 - 3mg/día.

3. TIACIDAS

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

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

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

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

4. AHORRADORES DE POTASIO

- 4.1 Espironolactona - 50 - 150mg/día, vía oral.
- 4.2 Triamterene - 200 - 300mg/día, vía oral.
- 4.3 Amiloride - 5 - 10mg/día, vía oral.

VI. EFECTOS INDESEABLES.- CONTRA-INDICACIONES

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), Hipertensión postural.
- 2.2 Extremos son usados en pacientes digitalizados.

3. TIACIDAS

- 3.1 Hipocalemia, Hiperuricemia (excepto ácido tiénico), Hiperglicemia, Hipercalcemia (52), Hiponatremia, rash, actividad ectópica ventricular.
- 3.2 No usar en pacientes con gota y Diabetes, ya que pueden agravar estos procesos pre-existentes.

4. AHORRADORES DE POTASIO

- 4.1 Espironolactona - ginecomastia a veces do-

lorosa, por su acción antiandrogénica.

- 4.2 En general se contraindican en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (riesgo de Hiperpotasemia).

RESUMEN

Mucho se ha progresado desde que en 1919, una enfermera, descubrió el efecto diurético de los mercuriales orgánicos, drogas usadas en la época como antisifilíticos.

Actualmente disponemos de drogas de diferente potencia natriurética, recordando que, conforme aumenta la potencia, también aumentan los efectos colaterales y riesgos para el paciente.

Siendo el edema una manifestación clínica resultado de las más variadas etiologías, lógico es pensar que, sólo la solución de las enfermedades de base, revertirá el mecanismo fisiopatológico del edema, que por otro lado, no es más que un mecanismo homeostático de defensa del organismo.

De cualquier manera, ni siempre se consigue el resultado esperado, ni en el tiempo requerido, cuando tratamos las patologías en fondo. Entonces, surgen los diuréticos como medicamentos auxiliares valiosos, que son usados con criterio y conociendo sus limitaciones.

Más todavía, en los días actuales estas drogas han encontrado variadas aplicaciones clínicas, independen que de la acción natriurética.

Sin embargo, creemos que existe una tendencia a sobre-prescribir estas drogas, sin pensar que, en varias ocasiones será mejor tener un paciente con un ligero edema periférico, que un paciente seco, con volumen circulante disminuído y actividad ectópica ventricular.

BIBLIOGRAFIA

1. Vogel, A. *The discovery of the organic mercurial diuretics.* *Am. Heart J.* 39:881, 1950.
2. Burg, M. *Mechanisms 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 thacrynic 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., Bear, 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. Eknoyam, G., Suki, W.N., Martinez-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 Mindem, M., Saller-Herbert, C., Ekncyan, G., Martinez-Maldonado, M. *Acute treatment of hipercalcemia with furosemide.* *N. Engl. J. Med.* 283:836, 1970.
20. Riella, M. C. *Principios de nefrología y 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 bendroflumethiazide 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., Guay, G. F., Garcia, D. A. *The use of thiazides in the prevention of renal calculi. Can. Med. Assoc. J.* 102:614, 1970.
 25. Pak, C. Y. C. *Hydrochlorothiazide therapy 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 years' experience with the use of thiazides in the prevention of kidney stones. Trans. Am. clin Climatol. Assoc.* 85: 65, 1973.
 28. Popovtser, 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 mechanisms. 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 desocycorticosterone. 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 physiolo. Am. Physiol. Soc. Washington, D. C., 1973.*
 38. Benjamin, W., Singer, I. *Aldosterone-induced protein in toad urinary bladder. Science,* 186: 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. Bear, 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. Exp. Ther.* 157:472, 1967.
 43. Wieblehaus, 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. Bear, J. *ob. cit.*⁴¹
 45. Berliner, R., Orloff, J. *Carbonic anhydrase inhibitors. Pharmacol. Rev.* 8:137, 1956.
 46. Beyer, K., Bear, J. *Physiological basis for the action of newer diuretic agents. Pharmacol. Rev.* 13:517, 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.

52. 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.* Amn. Intern. Med. 77:587, 1972.

*Neurólogo. - Facultad de Medicina U. Central Quito - Hospital Militar - Quito.

+
