

Uso de Diuréticos en el tratamiento del Edema*

Br. Ramiro Coello Cortés"

Actualmente, existe una amplia variedad de agentes diuréticos, sustancias farmacológicas que directa o indirectamente aumentan la excreción renal de iones de sodio. Dichos productos, logran movilizar el edema (acumulación anormal de líquido intersticial) por medio de diversos mecanismos: aumentando la carga de iones de sodio filtrados a través del glomérulo renal —indirectos— o, bloqueando directamente el transporte de sodio a nivel de la nefrona. Muchas de estas acciones íntimas a nivel celular no han sido claramente determinadas y en algunos casos se desconocen por completo. Por ello, hoy en día se tiende a clasificar los diferentes diuréticos no en base a la similitud de su conducta química, sino de acuerdo al sitio anatómico preferencial en que actúan dentro de la nefrona. Sin embargo, no es nuestro propósito esclarecer estas discusiones citoquímicas sino exponer los conceptos más modernos en cuanto al empleo de los diuréticos en la terapéutica del edema.

PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO DEL EDEMA

El solo hecho de existir edema no es una razón suficiente para su tratamiento. Únicamente la presencia de un peligro potencial para el sistema respiratorio (edema pulmonar, compresión diafragmática por ascitis) o del sistema circulatorio (sobrecarga sanguínea sobre el corazón) y cuando el exceso de líquido intersticial limita la actividad física del individuo y su comodidad, son razones válidas para comenzar la remoción del edema.

Los principios básicos que deben recordarse para tratar el edema son:

- (1) Tratamiento del trastorno primario que causa el edema
- (2) Restricción dietética de la sal
- (3) Movilización del líquido intersticial
- (4) Empleo de agentes diuréticos.

En una gran cantidad de casos con sólo tratar el trastorno primario **junto con la** restricción de la sal han solucionado el estado edematoso sin llegar a emplear los diuréticos. (4, 10, 16, 18). Debido a la disponibilidad de estos agentes, los médicos muchas veces olvidan que el edema puede persistir por tanto tiempo como dure el trastorno primario. Por ejemplo, en pacientes con síndrome nefrótico, lo primero sería mejorar la permeabilidad glomerular e intentar reexpandir el volumen sanguíneo antes de iniciar el tratamiento diurético.

Si el edema es una acumulación excesiva de líquido intersticial, el cual en realidad es una solución de agua y sal, es lógico que el único modo de detener

* Trabajo presentado en el I Congreso Hondureño de Medicina Interna y auspiciado por la Cátedra de Medicina Interna de la Facultad de Ciencias Médicas de Honduras que sirve el Doctor Rafael Zelaya Martínez. ** Estudiante del V Curso de la Facultad de Ciencias Médicas.

esta acumulación patológica sólo puede resultar de una disminución de la dieta de sal. (4, 18). Los pacientes que se colocan en dicta de sal no pueden seguir acumulando activamente el edema desde que el ingrediente básico —los iones de sodio— son suprimidos. Como por razones alimenticias existe una habituación exagerada a una mayor ingesta de sal, es más práctico reducir la dieta de sal a 2 gramos por día ya que menos de 1 gramo diario es necesario para las funciones corporales normales (16). Sin embargo, ciertos pacientes que exhiben una anormal retención de sal, muy marcada, sólo pueden presentar diuresis cuando la ingesta se reduce drásticamente a 200 mg. o menos (100).

Los métodos empleados para movilizar el líquido intersticial y lograr su transferencia hacia el compartimiento vascular son el vendaje de las piernas y el reposo absoluto en cama. La aplicación de vendajes elásticos, desde los dedos hasta los muslos, aumenta la presión hidrostática tisular, sumándose a la fuerza para remover el edema del compartimiento intersticial y ponerlo dentro de la circulación capilar (16). Sí el edema es masivo y si en particular, el paciente tiene insuficiencia cardíaca congestiva, el vendaje de piernas debe ser evitado para no sobrecargar el sistema circulatorio y dejarlo para el momento en que se obtenga la respuesta diurética máxima, tiempo en el cual se obtendrán mejores resultados con su aplicación (10). La regulación de la actividad física es también necesaria para la óptima terapia diurética. En el hombre normal —y más en el paciente con edema— la postura erecta es *antinatriurética*, tan grande como diez veces la excreción de sodio al cambiar de la posición supina a la posición erecta. Un importante corolario es que los diuréticos trabajan mejor cuando el paciente está en la posición supina que cuando es ambulatorio. La deambulación es una combinación de la posición erecta y el ejercicio muscular y por ello hay una mayor desviación del flujo sanguíneo del lecho esplácnico renal a los músculos en ejercicio. Consecuentemente, hay una relativa disminución del flujo sanguíneo de los riñones y esto aumenta la retención de sal y agua (4, 10).

Una vez que la decisión de usar diuréticos está hecha, es necesario aplicar ciertos principios para el uso de estos agentes. Al inicio de la terapia, el médico debe decidir en qué proporción desea movilizar el edema, lo cual determinará la duración del programa. Una regla general, es que la terapia debe causar la remoción del edema en un grado comparable de la acumulación del mismo (16). Por ejemplo, si el paciente presenta edema agudo de pulmón, tratamiento agudo debe ser empleado. Si por el contrario viene un paciente con historia de cirrosis y de una lenta acumulación de ascitis de varias semanas, la terapia debe planearse para un período de varias semanas. Otro principio general es emplear preferentemente un programa *intermitente* o de *días alternos* mejor que una continua administración de drogas. La razón para esto es que este programa toma en cuenta los períodos de depleción de volumen, durante los cuales el líquido intersticial adicional no se moviliza hacia el compartimiento vascular. La contracción de volumen sanguíneo puede ocurrir el mismo día que el paciente ingiere el diurético. El día alternado que se suprime la terapia, el exceso de líquido intersticial se desplaza hacia el compartimiento vascular de tal modo, que al día siguiente, el llenado vascular está una vez más disponible. En caso contrario, en el programa continuo, hay una gran posibilidad de desarrollar una contracción de volumen sanguíneo con la cual sobreviene una reducción del gasto cardíaco, del flujo sanguíneo renal y del filtrado glomerular, con lo cual los diuréticos se hacen inefectivos (4, 16).

Igualmente, el médico siempre debe escoger el diurético menos potente que logre obtener el efecto clínico deseado. Los diuréticos extremadamente potentes en pacientes con edemas mínimos no deben ser utilizados para evitar la

depleción de volumen. Es necesario estar familiarizado con las *curvas de dosis-respuesta* del diurético empleado. Sólo así se puede conocer la dosis máxima, que cuando se excede no resulta en una mayor natriuresis. Si una dosis submáxima está siendo usada y la natriuresis no ocurre, una mayor dosis debe ser empleada, en contra de la repetición de la misma dosis a intervalos más frecuentes. Si se conoce la duración de acción, se establece como una dosis efectiva necesita repetirse. Con el conocimiento precedente del sitio de acción en la nefrona de los diversos diuréticos pueden hacerse varios *programas combinados*. Los agentes que tienen acción en diversos sitios de la nefrona tienen efectos aditivos para producir diuresis. Por el otro lado, si el paciente es refractario a un diurético dado, también lo será a los otros que tengan idéntico sitio de acción. Una combinación favorita es emplear un diurético básico junto con un agente economizador de potasio, con lo cual se disminuye la pérdida de iones de potasio que puede ser inducida por el diurético principal (4, 16, 18).

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO DIURÉTICO

Durante el tratamiento diurético pueden presentarse diversos cambios adversos que pueden clasificarse en complicaciones y efectos colaterales. Los primeros incluyen la depleción de volumen, la hiponatremia, la hipocalcemia, la hipocloremia y la alcalosis metabólica y son consecuencias de un inadecuado uso de los diuréticos. Los efectos colaterales en cambio dependen de la fórmula química específica del diurético y se dividen en molestias gastrointestinales y las erupciones cutáneas. Las molestias gastrointestinales son resultado del efecto directo del diurético en el tracto digestivo y no son razón para discontinuar el agente. Las erupciones cutáneas, por el contrario, deben interpretarse como una reacción de hipersensibilidad y dicta la omisión de la droga causante de la erupción.

DEPLECIÓN DE VOLUMEN

Es el síndrome más común asociado con el uso de los más potentes diuréticos. Cuando el grado de excreción de sodio excede el grado de movilización del líquido intersticial hacia el compartimiento vascular ocurre la depleción de volumen. Esto significa que hay una reducción del volumen de sangre circulante y el retorno venoso disminuye. Estos cambios conducen a una disminución del gasto cardíaco, del flujo sanguíneo real y del filtrado glomerular que se reflejan por la aparición de urea nitrogenada y niveles de creatinina anormales, la hipotensión postural y las constantes quejas de fatiga durante la deambulación y la actividad física. El síndrome de depleción de volumen puede ser evitado con un programa diurético intermitente o de días alternos. Si el síndrome se desarrolla es necesario discontinuar el programa e instituir un nuevo tratamiento pero de tipo alternante (16, 18).

HIPONATREMIA DILUCIONAL

Es excesivamente difícil producir una hiponatremia verdadera con el uso de diuréticos por el mecanismo de pérdida excesiva de sodio urinario por la diuresis. Esto es debido a las reservas adicionales de sodio especialmente óseas que pueden reemplazar el sodio perdido por la orina. Por ello, la hiponatremia que se refleja en estos pacientes es de tipo *dilucional*, más que por pérdida de sal. Cuando hay edema, se produce una excesiva reabsorción concomitante de agua y esto produce la hiponatremia dilucional. Al mismo tiempo se produce una menor liberación de solución salina del túbulo proximal hacia la porción aseen-

dente del asa de Henle y la porción proximal del túbulo distal lo que produce una limitación en la formación del agua libre. Un factor menoscabante puede agregarse a estos pacientes cuando se emplean diuréticos que actúan en estos sitios, como los diuréticos del asa de Henle y las tiazidas, que vienen a producir una mayor limitación en la formación del agua libre y conducir a una mayor hiponatremia dilucional. Cuando ésta se presenta, no es necesario aumentar la ingesta de sal. El tratamiento es reducir la ingesta total de líquidos del paciente a 600 ml o menos por día. Esto corregirá por sí solo la hiponatremia dilucional (4, 10, 13).

HIPOCALEMIA

La hipocalcemia refleja un déficit total del potasio del organismo. Son varios los mecanismos por los cuales se produce hipocalcemia. Si la carga de sodio presentada a los sitios de intercambio de sodio-potasio del túbulo distal está aumentada, el intercambio de iones de sodio reabsorbido por iones de potasio excretados estaría facilitado y se produciría hipocalcemia por exceso de intercambio con pérdidas urinarias de potasio. Esto sucede cuando se usan diuréticos que impiden la reabsorción de sodio en los sitios proximales al sitio distal de intercambio de sodio-potasio porque hay una mayor desviación de iones de sodio a este lugar (3, 14). En segundo lugar, la rapidez del grado de intercambio de sodio-potasio en el túbulo distal depende de los niveles de aldosterona circulantes en plasma. Cuando los niveles de aldosterona plasmática están elevados, el intercambio opera en un grado rápido. Si la depleción de volumen es el común denominador para el aumento y liberación de la aldosterona, los más potentes diuréticos que producen una mayor depleción de volumen están asociados con un mayor incremento en la concentración de aldosterona plasmática, lo que produce una relativamente mayor pérdida de iones de potasio (11). En último lugar, se piensa que las concentraciones intracelulares de iones de hidrógeno y potasio en el túbulo distal compiten por ser intercambiados por iones de sodio reabsorbidos. Si hay un relativo exceso de iones de hidrógeno (como en la acidosis metabólica) hay un intercambio preferencial de estos iones en contra de los de potasio. Si, por el contrario, la concentración de iones de hidrógeno intracelulares está reducida (como en la alcalosis metabólica) la competencia estará a favor de iones de potasio adicionales que serán secretados por iones de sodio reabsorbidos. Como corolario clínico de estos postulados es que, bajo condiciones de alcalosis metabólica, habrá un incremento de las pérdidas urinarias de potasio (16).

Si la hipocalcemia se desarrolla, puede ser corregida por una tríada de maniobras terapéuticas (4, 17, 18). Primero, la ingesta dietética de potasio puede ser suplementada por el uso de medicamentos potásicos. Pueden emplearse alimentos ricos en potasio como el jugo de naranja y los bananos. Si el suplemento de potasio es llevado a cabo, el cloruro de potasio es el agente de elección, ya que gran parte de los pacientes con hipocalcemia tienen una hipocloremia asociada. La segunda maniobra es emplear una droga capaz de causar retención de potasio en el cuerpo, tal como el triamtereno o la espironolactona. La tercera maniobra para corregir la hipocalcemia es reducir la ingesta de sodio del paciente, con lo cual menos iones de sodio serán liberados al sitio distal de intercambio de sodio-potasio. Es necesario usar prudentemente estas maniobras por la posibilidad de sobre corregir el déficit de potasio y crear un nuevo problema electrolítico, la hipercalemia, que puede ser fatal (7).

HIPOCLOREMIA

La hipocloremia es un reflejo del déficit de cloruro del organismo. Ocurre siempre que la excreción de iones cloro excede a la ingesta de los mismos, la cual corre paralela a la ingesta de los iones de sodio. La pérdida de cloruros en exceso de pérdida de iones de sodio es a menudo generada por el uso de diuréticos, ya que en el túbulo distal, la reabsorción de sodio ocurre por un proceso que no requiere la acompañante reabsorción de iones de cloro. Estos iones son rezagados en la orina tubular distal y son excretados junto con cationes secretados de potasio e hidrógeno. Esto significa que para una carga dada de cloruro de sodio que entra al área de intercambio, una mayor proporción del cloruro, en comparación con el sodio, será excretada en la orina. La terapia de la hipocloremia, si está indicada, consiste en el incremento de la ingesta de cloruro. Si se presenta junto con una alcalosis metabólica, es necesario corregir *primero* la deficiencia de cloruros (1, 9, 18).

ALCALOSIS METABÓLICA

La alcalosis metabólica que se encuentra en la terapia diurética es hipocalémica e hipoclorémica. Se ha demostrado experimentalmente que bajo condiciones de depleción de potasio hay un grado acelerado del transporte tubular proximal de bicarbonato de tal modo que la hipocalemia contribuye a una alcalosis metabólica asociada (11). De igual suerte, en la hipocloremia puede producirse un aumento de la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal para mantener el equilibrio electrolítico. Además la reducción de la carga de cloruro nitrada da lugar a una limitación del transporte proximal de sodio. Esto es debido a que el sodio para ser reabsorbido en el túbulo proximal, debe estar acompañado de una cantidad equivalente de aniones y en vista de su baja en el plasma y en el filtrado de la concentración de cloruro, está postulado que menos sodio puede ser reabsorbido por el túbulo proximal. Esto significa que una cantidad aumentada de sodio y cloro será desviada a los túbulos distales donde el sodio es intercambiado por iones de hidrógeno y potasio secretados. La secreción aumentada de iones de hidrógeno túbulo-distales representa una pérdida de hidrogeniones del cuerpo que es un factor contribuyente a la persistencia de la alcalosis metabólica (1, 9, 18).

HIPERURICEMIA

Todos los diuréticos más comúnmente usados pueden producir hiperuricemia. El ácido úrico circulante entra en la nefrona por filtración y por secreción dentro del lumen del túbulo proximal y a su vez es reabsorbido por el túbulo distal, de tal suerte que una cantidad variable es excretada en la orina. Todos los diuréticos por el mecanismo de depleción de volumen y la reducción del filtrado glomerular pueden producir hiperuricemia. Los diuréticos tiazídicos, en particular, están asociados con hiperuricemia. Cuando son administrados en dosis pequeñas causan retención de ácido úrico pero administrados en dosis altas actúan como uricosúricos. La explicación para ello es que en dosis bajas las tiazidas bloquean la secreción tubular proximal del ácido úrico, mientras que en dosis altas bloquean los mecanismos de reabsorción distal de transporte del ácido úrico y producen uricosuria (6). Un mecanismo similar ha sido demostrado para la clortilidona, lo cual depende de los niveles relativos de la droga en el plasma (5). Dichas consideraciones deben hacer pensar al médico sobre las limitaciones y peligros de usar dichas sustancias en el tratamiento de pacientes gotosos o sospechosos de gota.

HIPERGUCEMIA

Una elevación de la glicemia y algo de menoscabo a la tolerancia de los carbohidratos se ha notado en algunos pacientes con tratamiento diurético, especialmente aquellos que están recibiendo tiazidas. Tanto en el hombre como en el animal, se ha demostrado que, la hipocalemia daña la liberación de insulina en respuesta a procedimientos estándar de carbohidratos. Todos los diuréticos capaces de inducir pérdida de potasio tienen un potencial para modificar la liberación de insulina por este mecanismo. Con la depleción de potasio, hay una respuesta lenta de la insulina a las cargas de carbohidratos que se reinvierte rápidamente con la repleción de potasio. Se ha sugerido que las tiazidas puedan modificar la liberación de insulina en una base directa, actuando sobre los islotes de Langerhans, pero tal evidencia no ha sido suficientemente demostrada. Sin embargo se ha encontrado que los niveles de "serum insulin-like activity" (I.L.A.) son bajos, los niveles de potasio normales en dichos pacientes y además han respondido a la insulina exógena lo cual no estaría a favor de una inhibición a nivel periférico (8, 15). El efecto de los nuevos diuréticos en el metabolismo de los carbohidratos aún no ha sido completamente determinado.

OTROS PROBLEMAS CLÍNICOS

En muchos casos, después de un tratamiento continuado con diuréticos se presenta una cierta *refractoriedad* hacia los mismos. La causa más común es la depleción del volumen sanguíneo en la cual todos los diuréticos comienzan a ser inefectivos. Esto puede ocurrir con una respuesta marcada aguda a un diurético o con una terapia crónica. Es lógico pensar que si los diuréticos deben ser liberados a sitios específicos de transporte tubular para ser efectivos, las limitaciones de la hemodinámica renal llevarán a que menos del agente diurético pueda ser liberado a su sitio de acción, y por ello pierdan gradualmente su efectividad. Otros diuréticos son ineficaces en ciertas circunstancias de desequilibrio electrolítico. Por ejemplo, los inhibidores de la anhidrasa carbónica comienzan a ser inefectivos con el inicio de la acidosis metabólica, y los mercuriales con el desarrollo de la alcalosis metabólica. Cuando los niveles plasmáticos de aldosterona se normalizan o se suprimen, los antagonistas de la aldosterona se hacen ineficaces (2, 4, 12).

La adición de *glucocorticoides* puede ser de ayuda en la diuresis de pacientes edematosos que están empezando a ser refractarios a los diuréticos convencionales. Los glucocorticoides producen muy poca respuesta diurética en pacientes con profundo estado edematoso. Nunca deben emplearse solos y debido a sus bien conocidos efectos colaterales su uso debería limitarse a problemas clínicos aislados. Su mayor efecto diurético consiste en que aumenta la excreción de agua con lo cual se consigue la elevación del sodio sérico. Por esta razón deben ser tomados en consideración como agentes suplementarios en pacientes edematosos con hiponatremia dilucional (16).

El soporte de la terapia en pacientes con *edema idiopático* es el uso de la espironolactona. Esta droga es capaz de bloquear el hiperaldosteronismo asociado con la posición ortostática. El programa usual es emplear espironolactona (50 mg cada 6 a 8 horas) por cinco días y para ciertos pacientes se agrega clorotiazida en una sola dosis a las 3 o las 4 de la tarde administrada durante un período de reposo en cama para combatir la exagerada antinatriuresis asociada a la deambulación (16).

En el comienzo de la *insuficiencia renal* es impuesta una mayor limitación del tratamiento diurético ya que la severa reducción del grado de filtración glomerular significa que menos sodio es filtrado y en consecuencia menos sodio es aprovechable a nivel tubular para la acción diurética (18). Los pacientes con insuficiencia renal crónica pierden la habilidad de excretar una carga aguda de sal, de tal modo que la flexibilidad normalmente presente entre la expansión del líquido del compartimiento extracelular y la natriuresis inducida está perdida. Dichos pacientes, sin embargo, son capaces de excretar una carga de sal lentamente en periodos de varios días. El dilema con estos pacientes es que ellos no pueden tolerar una severa restricción de sodio, ya que exhiben un grado de consumo de sal tan severo que su restricción se asocia rápidamente con un síndrome de depleción de volumen predisponiendo al paciente a una mayor insuficiencia renal. Por ello, el médico debe preferir que su paciente tenga una más liberal ingesta de sodio y depender de los diuréticos para remover el edema excesivo. Únicamente los diuréticos del asa de Henle, ácido etacrínico y furosamida, son capaces de actuar en niveles tan bajos de filtración glomerular (de 5 a 10 ml por minuto) aunque por supuesto, deben usarse dosis mayores. Un método efectivo de uso reciente es la combinación de cualquiera de estos dos diuréticos junto con Manitol (2). Finalmente, si el paciente con insuficiencia renal demuestra ser refractario a todas las drogas diuréticas, el único recurso que queda es la reducción del líquido intersticial por medio de hemodiálisis o peritoneodiálisis.

SUMARIO

Nuevas y más efectivas drogas diuréticas han sido elaboradas para solucionar el problema del paciente edematoso. Los resultados obtenidos hasta ahora, han sido halagadores, pero el médico debe siempre recordar los principios básicos para el uso de los diuréticos, evitando su uso excesivo, teniendo un completo entendimiento de los principios de la terapéutica del edema y un conocimiento preciso del sitio y el mecanismo de acción de cada agente que emplea. Con ello evitará las complicaciones más comunes que se presentan durante el tratamiento con estos medicamentos. Los estudios experimentales descritos por la literatura médica, aún no han podido dilucidar completamente los cambios citoquímicos que se verifican a nivel de la nefrona, pero sí conocemos los resultados clínicos de tales acciones. Revisiones posteriores aclararán, seguramente, muchos de estos mecanismos natriuréticos. Por último, hay que tener presente que ciertos agentes, especialmente las tiazidas —una de las familias diuréticas más eficaces— pueden precipitar o agravar ciertas enfermedades, tales como la diabetes y la gota.

SUMMARY

New and more effective diuretic drugs have been manufactured in order to solve the problem of edematous patients. The results obtained have been promising, but physicians must have in mind some basic principles for use of diuretics, avoiding its excessive use, having a complete understanding of therapeutic principles of edema and with a precise knowledge of site and action mechanisms of every agent which they employ. That way, most common complications during treatment with these medicaments are avoided. Experimental studies, narrated by medical literature, have not yet elucidated completely biochemical changes occurring at nephron level, but we know clinical results of such actions. Posterior revision possibly will explain these natriuretic mechanisms. In addition, it is necessary to remember that certain drugs, specially thiazides —one of the more effective of the diuretic family— can precipitate diseases like diabetes and gout.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.—Atkins, E. L. y Schwartz, W. B.: "Factor governing correction of the alkalosis associated with potassium deficiency; The critical role of Chloride in the recovery process" *J. Clin. Invest.* 41: 218, 1962.
- 2.—Auger, R. G.; Dayton, D. A.; Harrinson, C. E. Jr.; Tucker, R. M. y Anderson, C. F.: "Use of ethacrynic acid in mannitol-resistant oliguric renal failure" *J. Am. Med. Ass.* 206: 891, 1968.
- 3.—Baertl, J. M.; Sancetta, S. M. y Gabuzda, G. J.: "Relation of acute potassium depletion to renal ammonium metabolism in patients with cirrosis" *J. Clin. Invest.* 42: 696, 1963.
- 4.—Berliner, R. W.: "Use of modern diuretics" *Circulation* 33: 802, 1966.
- 5.—Bryant, J. M.; Yu, T. F.; Berger, L.; Schwartz, N.; Torosdag, S.; Fletcher, L. Jr.; Fertig, H.; Schwartz, M. S. y Quan, R. B.: "Hyperuricemia induced by the administration of Cholortalidone and other Sulfonamide diuretics" *Amer. J. Med.* 33: 408, 1962.
- 6.—Demartini, F. E.; Wheaton, E. A.; Healey, L. A. y Laracagh, J. H.: "Effect of Chlorotiazide on the renal excretion of acid uric". *Amer. J. Med.* 32: 572, 1962.
- 7.—Hermán, E. y Rado, J.: "Fatal hypercalemic paralysis associated with spironolactone", *Arch. Neurol.* 15: 74, 1965.
- 8.—Johnstone, D. H. y Cornish, A. L.: "Acute pancreatitis in patients receiving Chlorotiazide" *J. Amer. Med. Ass.* 170: 2.054, 1959.
- 9.—Kassirer, J. P.; Berkman, P. M.; Laurenz, O. R. y Schwartz, W. B.: "The critical role of Chloride in the correction of hipokalemia alkalosis in man" *Amer. J. Med.* 38: 372, 1965.
- 10.—Kirkendall, W. M. y Wilson, C. B.: "Tratamiento del paciente con insuficiencia cardíaca rebelde", *Clin. Med. de N. A.* Pág. 1.157, Sepbre. 1968.
- 11.—Leaf, A. y Santos, R. F.: "Physiologic Mechanisms in Potassium Deficiency" *New Eng. J. Med.* 264: 335, 1961.
- 12.—Maher, J. F. y Schreiner, G. E.: "Studies of ethacrynic acid in patients with refractory edema". *Ann. Intern. Med.* 62: 15, 1965.
- 13.—Orloff, J. y Burg, M. B.: "The pathogenesis of hyponatremia in congestive heart failure", *Progr. Cardiovasc. Diss.* 3: 600, 1960-1961.
- 14.—Rembenschik, A. P.; Miller, Ch.; Talso, P. y Willoughby, E. O.: "Depletion of body potassium by diuretics" *Circulation* 33: 796, 1966.
- 15.—Samaan, N.; Dollery, C. T. y Fraser, R.: "Diabetogenic action of Benzothiazines: Serum insulin-like activity (I.L.A.) in diabetes worsened or precipitated by Thiazide diuretics", *Lancet*, Pág. 1.244, Dec. 1963.
- 16.—Schreiner, G. E. y Lauler, D. P.: "Edema and Diuretics". *The Therapeutic Series of Roche N° 2*, 1969.
- 17.—Surawicz, B.: "Papel del potasio en la terapéutica cardiovascular". *Clin. Med. of N. A.* Pág. 1.103, septiembre 1968.
- 18.—Weiner, I. M.: "Proper use of new diuretics" *Postgraduate Medicine*, 47: 142, 1970.