

11
2cl.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**
**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**REVISION BIBLIOGRAFICA DE LAS INTERACCIONES
FARMACOLOGICAS CON FARMACOS DIURETICOS.**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A:
ERNESTO CORTES AYALA
ASESOR: Q.F.B. MARIA EUGENIA POSADA GALARZA.

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1997



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DR. JAIME KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FEB-CUAUTITLAN
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA: Revisión bibliográfica de las interacciones farmacológicas con fármacos Diuréticos.

que presenta el pasante: Ernesto Cortés Ayala,
con número de cuenta: 8302254-6 para obtener el TITULO de:
Químico Farmacéutico Biólogo.

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
Cuautitlan Izcalli, Edo. de Mex., a de Septiembre de 1996

PRESIDENTE	<u>Dr. E. Leticia Méndez Ríos</u>	<i>Leticia Méndez Ríos</i>
VOCAL	<u>... en C. Lucre Martín Guadalupe</u>	<i>L. M. Guadalupe</i>
SECRETARIO	<u>Dr. E. M. Luciana Posada Salazar</u>	<i>Luciana Posada Salazar</i>
PRIMER SUPLENTE	<u>Dr. E. M. Antonio Guadalupe Salazar</u>	<i>Antonio Guadalupe Salazar</i>
SEGUNDO SUPLENTE	<u>Dr. E. M. Guadalupe Salazar</u>	<i>Guadalupe Salazar</i>

DEDICO ESTA TESIS A:

A DIOS

Por darme una maravillosa familia, Por darme la oportunidad de vivir,

alcanzar mis metas y por ayudarme a mantenerme siempre firme ante la vida.

A MIS PADRES

ERNESTO Y ROSITA

A quienes sin conocerme ya me amaban, guiaron mis primeros pasos, forjando en mi un carácter y sentimientos maravillosos que permiten realizarme como un mejor ser humano.

Estando a mi lado comprendiendo mis derrotas y apoyando mis triunfos.

GRACIAS por brindarme la herencia más maravillosa

que pudiera recibir " EL ESTUDIO".

DEDICATORIA ESPECIAL A LA MEMORIA DEL:

Dr. RANULFO CORTES AYALA.

Gracias por tu valiosa ayuda, sabios consejos y porque

hiciste de mí un hombre con sueños, ilusiones y retos. "MIL GRACIAS".

A MI FAMILIA

A ti Araceli, Gracias por tu amor cariño y comprensión.

A ti Luis Ernesto porque eres para mí lo más maravilloso del mundo.

A mis hermanos Jorgina, Rosalba, Alma, y Miguel.

A la gran familia Ayala, tías, tíos, primos y primas.

AGRADECIMIENTOS

A MIS SINODALES

Q.F.I. LETICIA ZUNIGA RAMIREZ

M. EN C. LUISA MARTINEZ AGUILAR

Q.F.B. MARIA EUGENIA POSADA GALARZA

Q.F.B. MARIA ESTHER REVUELTA MIRANDA

Q.F.B. EFREN HERNANDEZ BALTAZAR

MIL GRACIAS: YA QUE SU PROFESION ENGRANDECE EL ESPIRITU DEL SER HUMANO.

GRACIAS

A todos mis profesores

A la FESC -UNAM en especial al club de "MICKY".

**A mis compañeros, amigos, trabajadores y a la 13 ava de Q.F.B.
y a todos los que hicieron posible la realización de esta tesis.**

INDICE GENERAL.

	PAGINA
I- Resumen	4
1.- Introducción	5
2.- Planteamiento del problema.	8
3.- Objetivo.	9
4.- Generalidades.	10
5.- El riñón.	19
6.- Diuréticos en México.	23
7.1- Interacciones farmacológicas con fármacos diuréticos.	48
II.- Comentarios.	76
III.- Conclusiones.	78
IV.- Bibliografía.	79

INDICE DE TABLAS	PAGINA
6.2. TABLA 1.- Estructura química de los diuréticos.	23
6.3. TABLA 2.- Estructura química de los diuréticos (continuación).	24
6.4. TABLA 3.- Sitios de acción y modificaciones electrolíticas producidas por los diuréticos.	25
7.0. TABLA 4.- Interacciones e incompatibilidades medicamentosas con diversos fármacos.	47
7.1.1. TABLA 5.- Interacciones farmacológicas de la furosemida.	52
7.2.1. TABLA 6.- Interacciones farmacológicas de la bumetanida.	54
7.3.1. TABLA 7.- Interacciones farmacológicas de las tiazidas.	59
7.4.1. TABLA 8.- Interacciones farmacológicas de la espironolactona.	63
7.5.1. TABLA 9.- Interacciones farmacológicas de la clortalidona.	64
7.6.1. TABLA 10.- Interacciones farmacológicas de los fármacos inhibidores la anhidrasa carbónica.	67
7.7.1. TABLA 11.- Interacciones farmacológicas de triamtereno.	69
7.8.1. TABLA 12.- Interacciones farmacológicas del ácido etacrínico.	71
7.9.1. TABLA 13.- Interacciones farmacológicas de xantinas.	72
7.10.1. TABLA 14.- Interacciones farmacológicas de los diuréticos mercuriales.	73
7.11.1. TABLA 15.- Interacciones farmacológicas de la urea.	74

INDICE DE FIGURAS

	PAGINA
5.3.1. FIGURA 1 .-Diagrama de la nefrona del riñón.	20
5.3.2. FIGURA 2.-Anatomía e histología del riñón.	21
5.5. FIGURA 3.- Sitio de acción de los diuréticos.	22

I. RESUMEN

Los diuréticos forman un grupo de fármacos muy ampliamente usado en la terapéutica diaria, lo cuál les confiere una importancia fundamental en cuanto a su administración, dosificación y más aún en el monitoreo cuando son administrados con otros fármacos. De este hecho surge la necesidad de concentrar la información dispersa acerca de este grupo de fármacos y resaltar que la interacción con otros fármacos puede afectar de manera significativa en la salud del paciente. Por otro lado sabemos que el farmacéutico hospitalario es un integrante del equipo de salud y especialista en medicación y contando este con la información concentrada, actualizada y práctica podrá desempeñar mejor su trabajo. En esta investigación se pondrá a disposición de los integrantes del equipo de salud los descubrimientos más recientes con respecto a las interacciones farmacológicas, para brindar a los pacientes una mejor atención y evitar efectos nocivos como consecuencia de la administración de fármacos que son administrados conjuntamente con los diuréticos, ya que como sabemos algunos fármacos potencializan o antagonizan la acción de los diuréticos repercutiendo directamente sobre la salud del paciente. El Químico Farmacéutico Biólogo al tener conocimientos especiales de los medicamentos puede aconsejar a los integrantes del equipo de salud acerca de la medicación, farmacología de los diuréticos y monitorear las prescripciones médicas para detectar alguna posible interacción farmacológica, de esta manera garantizar que la medicación es correcta, efectiva e inocua. En este trabajo se revisan los aspectos más importantes de los diferentes diuréticos utilizados y de existencia en México y en otros países enfatizando respecto a las interacciones farmacológicas registradas, documentadas, investigadas y sus efectos al paciente. Para facilitar la consulta de datos en este trabajo se presenta la información a manera de tabla en forma resumida, que muestra a los fármacos con los cuales los diuréticos pueden provocar una interacción farmacológica.

1. INTRODUCCION .

En la farmacia hospitalaria el Químico Farmacéutico Biólogo juega un papel importante en el equipo de salud siendo éste un especialista en medicación, que tiene conocimientos acerca de fármacos ya que una de sus funciones es escoger, el mejor producto para el inventario del hospital, para lo cuál tiene conocimientos acerca de: su mecanismo de acción, de la farmacocinética, así como su interacción con medicamentos, alimentos y otros agentes externos. Así mismo custodia los registros de inventarios de medicamentos, sus usos, experiencias con pacientes y tratamientos. Dentro de los medicamentos, que frecuentemente se utilizan en la práctica de rutina, se encuentran los diuréticos, que se emplean a nivel clínico para aumentar el volumen de orina excretado por los riñones (16),

Esto previene o corrige la retención excesiva de líquidos en los diversos tejidos (Edema), lo cuál puede ser una manifestación de muchos padecimientos, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, embarazo, tensión premenstrual, síndrome nefrítico (33), su efectividad para reducir la presión del líquido cefalorraquídeo e intraocular, ascitis, diabetes insípida, (16) ha sido comprobada. Igualmente sabemos que los diuréticos más activos y útiles son los natriuréticos (excretadores de sodio) (31).

El riñón es un elemento de las vías urinarias con importantes funciones hemostáticas con regulación del volumen y composición de los líquidos corporales lo que da como resultado final formación de orina en la cuál van el exceso de agua y electrolitos del organismo (12), eliminación de productos de desecho y regreso a la sangre de los metabolitos útiles (33), mantenimiento de balance, ácido-básico (33), producción de sustancias que estimulan la eritropoyésis (12), regulación de presión arterial general y mantenimiento de un adecuado balance electrolítico el cual gobierna la cantidad de líquidos retenidos por el organismo (12).

Los diuréticos pueden afectar uno o varios de los productos que intervienen en el flujo urinario; por ejemplo, aumentan la velocidad de la filtración glomerular, disminuyen la velocidad de reabsorción de sodio filtrado glomerular por parte de los túbulos renales, así también favorecen la excreción de sodio por el riñón, los fármacos diuréticos pueden aumentar la función renal normal, pero no pueden estimular un riñón dañado para que funcione. De acuerdo a su modo de acción y a la estructura química, los diuréticos se dividen en las siguientes clases (31).

Las tiazidas (benzotiadiazida), los inhibidores de la anhidrasa carbónica, los diuréticos órgano-mercuriales, los diuréticos osmóticos, Xantinas, las furosemidas y el ácido etacrínico y los fármacos que retienen potasio. Existen varias clasificaciones ésta es una de ellas, para este trabajo se escogió una clasificación basada en la estructura química de los fármacos lo cuál se relaciona con su potencia, diuréticos de cima elevada, diuréticos de potencia moderada y diuréticos menores (31).

Los diuréticos pueden clasificarse según su estructura química, Modo de acción, sitio de acción, mecanismo de acción. En este trabajo la clasificación utilizada está basada de acuerdo a su estructura química. La medicación con otros fármacos tiene una gran importancia en la terapéutica moderna ya que la acción de uno o de ambos interactuantes pueden aumentar, disminuirse, o no modificarse y como consecuencia modificar la terapia (3). Los diuréticos son fármacos que aumentan el volumen de orina excretada actuando sobre el riñón, para ser activos y útiles deben ser saluréticos o natriuréticos (excretores de sodio) (31).

Ejemplos de diuréticos potentes tenemos a la furosemida, la bumetanida; los cuales son derivados del ácido antranílico y de la metanilamida, los diuréticos de potencia moderada provienen principalmente de la familia de las tiazidas, la isoindolina, de la

bencenodisulfonamida y por último los diuréticos menores incluyen a los inhibidores de la anhidrasa carbónica, los diuréticos osmóticos como el manitol (3).

Los diuréticos son un grupo de fármacos muy ampliamente utilizados en la terapéutica moderna los cuales en muchos casos son administrados conjuntamente con otros fármacos hecho por el cual puede surgir una interacción farmacológica, si se aumenta el número de "fármacos" utilizados simultáneamente, la posibilidad de interacciones farmacológicas aumenta en proporción geométrica (3).

Es difícil valorar la importancia clínica de las interacciones farmacológicas individuales ya que se reconoce solo a una fracción de los casos más impresionantes porque en la mayoría de los casos no hay un punto final del efecto farmacológico que pueda medirse fácilmente y hay una variación entre los niveles sanguíneos y la respuesta terapéutica ulterior a los regímenes de dosificación estándar, además suele ser muy difícil predecir la respuesta del paciente a la polifarmacia ya que los fármacos pueden actuar en más de un sitio de acción o por más de un mecanismo (3).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El Químico Farmacéutico Biólogo dentro del desempeño de sus actividades en la formación clínica es considerado un especialista en fármacos, esto es, el profesional capacitado para analizar desde el punto de vista farmacológico el contenido de las prescripciones médicas.

Dentro de los aspectos más importantes que se deben tomar en cuenta para el análisis de una prescripción son las interacciones farmacológicas, siendo los diuréticos un grupo farmacológico de extenso uso y de frecuente administración. En este trabajo se revisarán las interacciones farmacológicas que pueden presentarse con los diuréticos, de manera que se concentre en ésta investigación una revisión actualizada del tema ya que en forma general ésta información se encuentra dispersa.

3. OBJETIVO

Llevar a cabo la revisión bibliográfica de las interacciones farmacológicas que se presentan con los diuréticos.

4.0 GENERALIDADES

4.1 INTERACCION FARMACOLOGICA.

Definición: Una interacción farmacológica se presenta cuando la acción profiláctica, terapéutica o diagnóstica de un fármaco se modifica dentro o en la superficie del organismo. Por acción de una sustancia química llamada interactuante el cual puede ser otro fármaco o cualquier material químico de la dieta o del medio ambiente (3).

4.2 ASPECTOS GENERALES DE LAS INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

Este tópico se relaciona con la modificación de un fármaco por la presencia de otro ya sea por medios directos o indirectos, las interacciones pueden afectar la absorción, distribución, acción sobre receptores metabolismo y excreción pueden ser benéficos o peligrosos, pueden variar de persona a persona y de especie a especie, pueden ser de importancia clínica (31).

Las interacciones farmacológicas constituyen un problema potencialmente importante en vista de que en la actualidad existen muchos pacientes que reciben más de un agente farmacológico. De hecho además de tener su efecto terapéutico específico deseado, los fármacos también pueden influir en otros sistemas fisiológicos, es posible administrar concomitantemente dos agentes que interactúan entre sí, **más no siempre las interacciones farmacológicas son adversas, en algunas ocasiones son aprovechadas terapéuticamente**, el estudio de las interacciones farmacológicas se están convirtiendo rápidamente en una complicada especialidad de la farmacología. En ésta tesis se pretende explicar de la forma más sencilla posible los aspectos de las interacciones farmacológicas, frecuentemente éstas requieren un ajuste en la dosificación de uno o de ambos medicamentos o la suspensión de uno de ellos (33).

4.3. CLASIFICACION DE LAS INTERACCIONES FARMACOLOGICAS.

4.3.1. INTERACCIONES QUIMICAS ANTES DE LA ADMINISTRACION DEL PACIENTE

Se presentan cuando interactúan por mecanismos químicos, los componentes de una mezcla observándose cambios de color, formación de gas, de precipitado o disminución de la potencia, a éstas se les llama más frecuentemente incompatibilidades farmacológicas (3).

4.3.2. CAMBIO EN LA ABSORCION DEL TRACTO GASTROINTESTINAL.

La absorción de la mayoría de los medicamentos en el estómago o tracto gastrointestinal depende del pH, por lo que el uso concomitante de un agente que lo altere puede variar la velocidad de absorción y así aumentar o disminuir el efecto del medicamento. Por ejemplo, el uso de antiácidos que aumentan el pH del estómago ocasionará una disminución de la absorción de aspirina, la cuál se absorbe con mayor rapidez mientras más bajo sea el pH. En la absorción de medicamentos también influye el tiempo que permanecen en el tracto gastrointestinal, por lo que aquellos agentes que afectan su motilidad también afectan la absorción. Habitualmente el efecto neto de los purgantes es una absorción disminuida (efecto disminuido), ya que el medicamento que debe absorberse en el tracto gastrointestinal permanece en él por un periodo menor. Por otro lado, los agentes que provocan estreñimiento frecuentemente dan lugar a un aumento de la absorción (efecto aumentado) (33).

Existen fármacos que alteran la rapidez del vaciamiento gástrico o la motilidad del intestino, debido a esto puede aumentarse o disminuirse la absorción de un segundo fármaco, además al demorarse el paso del fármaco por las vías gastrointestinales puede observarse excesiva toxicidad. La alteración o la eliminación de la microflora del huésped, puede potencializar la acción de ciertos fármacos, por ejemplo, los

anticoagulantes ingeribles como el metotrexato, el cuál es metabolizado normalmente por microorganismos intestinales hasta transformarlo en un metabolito tóxico (3).

4.3.3. ALTERACION DE LA FLORA GASTROINTESTINAL.

Para antibióticos y otros fármacos antimicrobianos que con frecuencia matan la flora intestinal responsable de la síntesis de vitamina K. Una disminución en la concentración de vitamina K, que está relacionada con la coagulación, hace que aumente el efecto de los anticoagulantes, lo que a su vez aumenta la posibilidad de hemorragias(33). Otro ejemplo es la presencia de alimentos ya que también puede modificar la absorción de medicamentos en el tracto gastrointestinal, ya que, la presencia de productos lácteos (leche, queso) inhibe la absorción de tetraciclinas, ya que el calcio presente en estos alimentos se une al medicamento (33).

4.3.4. INTERACCIONES FARMACOLOGICAS QUE PRODUCEN ALTERACIONES EN LAS PROPIEDADES FISICOQUIMICAS DEL CONTENIDO INTESTINAL.

Las alteraciones inducidas por fármacos, modifican los gradientes ácido-básicos en el organismo cambiando la ionización, la solubilidad, la estabilidad de un medicamento, la rapidez y la magnitud de la absorción al influir en el grado de ionización. Los componentes de los alimentos pueden activamente quitar o adsorber los fármacos en el interior del intestino. Las vitaminas liposolubles A, D, E, K, son secuestradas por fármacos oleosos (31).

4.3.5. INTERACCIONES FISICOQUIMICAS.

Pueden tener importancia terapéutica ya que algunos laxantes salinos alteran la absorción de fármacos por formación de sales, algunas estables, solubles a menos absorbibles que los agentes originales (31).

4.3.6. INTERACCIONES FARMACOLOGICAS RELACIONADAS CON ALTERACIONES EN LA MUCOSA.

Algunos fármacos, por ejemplo, la neomicina, la fenolftaleina producen varios grados de atrofia en las vellosidades intestinales, lo que origina mal absorción generalizada o absorción excesivamente rápida del fármaco (31).

4.3.7. INTERACCIONES FARMACOLOGICAS Y MECANISMOS DE TRANSPORTE.

La alteración de los mecanismos de transporte activos y pasivos gastrointestinales inducida por fármacos, puede influir en grado extraordinario en la absorción de los medicamentos; los aminoácidos fenólicos primarios compiten por el mismo mecanismo de transporte que interviene en la absorción de la metildopa. Los barbitúricos, la difenil hidantoína, la nitrofurantoina, la glutetimida y los anticonceptivos ingeribles impiden que la conjugasa del ileon pueda separar el monoglutamato de los poliglutamatos, la tiramina en los alimentos no será destruida después de su absorción en los pacientes que ingieren inhibidores de la monoaminooxidasa y esto se puede dar como resultado una crisis hipertensiva (31).

4.3.8. ADMINISTRACION TOPICA O LOCAL.

Los fármacos administrados por vía sistémica y local pueden interactuar, los glucocortides aplicados por vía sistémica pueden modificar las cutirreacciones con antígenos, los jabones pueden disminuir las propiedades antibacterianas de la polimixina B (1,3).

4.3.9. FLUJO SANGUINEO HEPATICO.

La mayor parte de los fármacos no polares son metabolizados en el hígado (15), por lo tanto, cualquier medicamento que se administre simultáneamente y que influya en el flujo sanguíneo hepático, puede alterar la respuesta de otro fármaco (31).

4.3.10. TRANSPORTE A TRAVES DE MEMBRANAS.

Casi todos los fármacos después de su absorción tienen que cruzar una serie de membranas que actúan como barreras para llegar a su receptor, también se sabe que otros fármacos pueden alterar dicho paso, por ejemplo, el agente antihipertensivo guanetidina, es captado en la terminación nerviosa adrenérgica por la bomba de noradrenalina, los antidepressivos tricíclicos, las fenotiacidas y algunos antihistamínicos, al bloquear la bomba de noradrenalina, pueden anular o revertir la acción de la guanetidina (31).

4.3.11. INTERACCIONES FARMACOLOGICAS EN SITIOS RECEPTORES Y ACEPTORES.

- a) Alteración en la liberación de un compuesto endógeno. La tiramina y la anfetamina se potencian una a la otra con liberación resultante de noradrenalina.
- b) Alteración en la concentración de un compuesto endógeno en el receptor. La desmetil imipramina y la cocaína bloquean la captación de noradrenalina.
- c) Alteración en la sensibilidad de un receptor a un fármaco. La tiroxina aumenta la sensibilidad de los receptores a las cumarinas; finalmente los fármacos pueden interactuar con los mismos receptores (31).

4.3.12. INTERACCIONES FARMACOLOGICAS EN RELACION CON EL METABOLISMO.

La intensidad y la duración del efecto farmacológico de muchos fármacos depende de su metabolismo (7), estos fármacos o sus metabolitos pueden acelerar 1.-(inducción enzimática) o aminorar 2.-(inhibición enzimática). Las enzimas microsómicas que participan en la inducción y la inhibición son aquellas que median la desalquilación, la hidroxilación aromática, la desaminación, la sulfoxidación, la reducción ligada al azo y la glucoronidación (31).

a) INDUCCION ENZIMATICA

El fenobarbital es el inductor más amplio, ya que intensifica el metabolismo de más de 60 agentes diferentes incluyendo la difenilhidantoína, la griseofulvina, el digital, el cortisol y los anticoagulantes ingeribles (1,3). Si el tiempo de protombina en un paciente que recibe dosis diarias de bishidroxycumarina se controla debidamente, la administración de fenobarbital se acompañará de un mayor riesgo de trombosis, por otro lado, si el paciente ingiere fenobarbital mientras se ajusta la dosis de bishidroxycumarina puede ocurrir una hemorragia mortal, dos a tres semanas después de que se ha interrumpido la dosis de bishidroxycumarina como método de ajuste (31).

b) INHIBICION ENZIMATICA.

El fenobarbital y la fenitoína aumentan el metabolismo del cortisol, estrógenos, progestágenos y andrógenos y puede ocasionar enfermedades, la griseofulvina al inducir la acción de la sintetasa del ácido alfa-aminolevulinico, puede desencadenar porfiria intermitente aguda (31).

Muchos fármacos o metabolitos de fármacos inhiben las enzimas microsómicas ya sea por inhibición competitiva o por inducción al daño funcional, la deshidroxicumarina, el feniramidol, la fenilbutazona y algunas sulfonamidas inhiben la transformación metabólica de la tolbutamida en carboximetil e hidroximetil tolbutamida, potenciando así el efecto hipoglucemiante de la sulfonil urea. La inhibición enzimática puede originar fracaso terapéutico, la insoniada, la bishidroxicumarina, el disulfiram, el metilfenidato, la fenil butazona, la butazona, el feniramidol y las sulfonamidas deprimen el metabolismo hepático de la fenil hidantoína. La inhibición de las enzimas no microsómicas por los fármacos, es común. La azatiprina y la 6 mercaptopurina se metabolizan hasta dar compuestos menos tóxicos, por acción de la Xantinodasa puede presentarse grave toxicidad por los antimetabolitos. Las interacciones que surgen con los inhibidores de la monoaminooxidasa son clásicos, su uso concomitante con las aminas simpaticomiméticas producirá síntomas de exceso de catecolaminas. La glutetimida inhibe la síntesis del cortisol al disminuir la hidroxilación del colesterol (31).

4.3.13. INTERACCIONES FARMACOLOGICAS DURANTE LA ELIMINACION.

La interacción de los fármacos puede alterar la excreción de otros fármacos por la orina, al aumentar o disminuir la filtración glomerular, la secreción tubular o la resorción tubular activa o pasiva (31). Los mecanismos más importantes que participan en estas interacciones son las alteraciones en el flujo sanguíneo glomerular, los cambios en los gradientes osmóticos, cambios del pH dentro de los túbulos o la competencia por los sistemas de transporte (31).

a) **ALTERACION EN LA EXCRECION URINARIA Y EFECTOS DEL pH.**

La velocidad con la que los medicamentos se absorben está íntimamente relacionado con la velocidad a la que son eliminados por la orina o reabsorbidos del filtrado glomerular. Los medicamentos que son eliminados más lentamente gracias al efecto de otro agente administrado en forma conjunta, permanecen más tiempo en el organismo, aumentando así el efecto (33). Los alcalinizantes urinarios diuréticos tiazídicos (acetazolamida, citrato de potasio, bicarbonato, citrato o lactato de sodio) permitirán la ionización de los fármacos ácidos aumentando su eliminación y no ionizarán fármacos alcalinos aumentando la absorción de éstos (31). La solubilidad de muchos fármacos en la orina depende fundamentalmente del pH, ejemplo, las sulfonamidas se precipitan fácilmente en orina ácida (31).

b) **MECANISMOS TUBULARES.**

Muchos fármacos ácidos como aspirina, sulfonamidas, sulfonil úreas, metotrexato, acetazolamida, diuréticos tiazídicos, probenecid, fenilbutazona, indometazina y las penicilinas son secretadas activamente por los túbulos renales; las interacciones de los fármacos pueden surgir al competir por los sitios de transporte (31). Por ejemplo, el probenecid bloquea la secreción de las penicilinas, de algunas cefalosporinas y de la indometacina; el efecto hipoglucemiante de la acetohexamida es intensificado por la fenilbutazona, la cuál, inhibe la secreción tubular de la hidioxihexamida, un metabolito activo; además, la aspirina al bloquear la secreción del metotrexato, puede producir rápidamente síntomas graves de toxicidad (31).

4.3.14. ALTERACIONES DE LAS CONCENTRACIONES DE ELECTROLITOS.

Los fármacos que provocan la pérdida (como el potasio) o retención (como el calcio) de electrólitos, pueden ocasionar la sensibilización del corazón a los efectos tóxicos de los digitálicos. Esta interacción ha sido observada en el uso concomitante de diuréticos tiazídicos (que producen pérdida de potasio) y digitálicos (33).

4.3.15. DESPLAZAMIENTO DE FARMACOS A SU SITIO DE ACCION A PROTEINAS.

Unión plasmática: Las proteínas tienen un número limitado de sitios de unión disponibles, por ello un fármaco puede desplazar a otro si la afinidad del agente que desplaza es mayor que la del agente unido, el aumento en la fracción activa del fármaco originará un aumento en la respuesta terapéutica y paradójicamente aceleración de la vida media ya que hay más fármaco libre capaz de metabolizarse y excretarse. Los fármacos muy ácidos son los que se unen a proteínas plasmáticas y desplazan a otros fármacos, por ejemplo, la warfarina está en un 98% de su concentración; si el paciente ingiere un agente ácido, la fracción unida de warfarina disminuye en un 96%; este pequeño cambio se acompaña de la duplicación de la fracción activa libre, ello equivale a duplicar la dosis de warfarina y esto trajo muchas muertes antes de que se detectara esta interacción. Las sulfonamidas y la aspirina pueden desplazar a la tolbutamida, produciendo hipoglucemia mortal y diversos fármacos ácidos pueden desplazar el metotrexato, aumentando su toxicidad en un grado extraordinario, existen interacciones farmacológicas que alteran la distribución de los fármacos al efectuar su unión plasmática, el flujo sanguíneo o el transporte del mismo a través de las membranas (31).

5.0 EL RIÑÓN

5.1. FISILOGIA RENAL.

5.2. FUNCIONES DEL RIÑÓN. El riñón es un órgano complejo que lleva a cabo 3 funciones principales:

5.2.1) La eliminación de los productos de desecho, y el regreso a la sangre de los metabolitos útiles.

5.2.2) El mantenimiento del balance ácido-base.

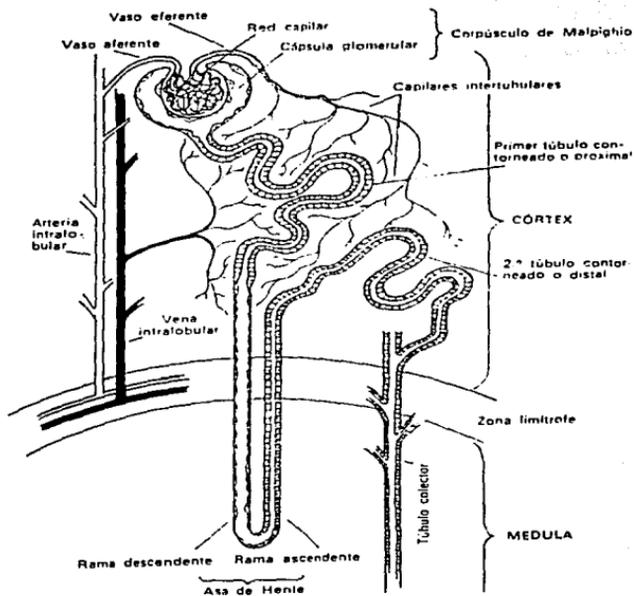
5.2.3) El mantenimiento de un adecuado balance electrolítico, el cual gobierna la cantidad de líquidos retenidos (33).

Los diuréticos pueden afectar una o varias de las funciones que intervienen en el flujo urinario, los efectos más importantes son:

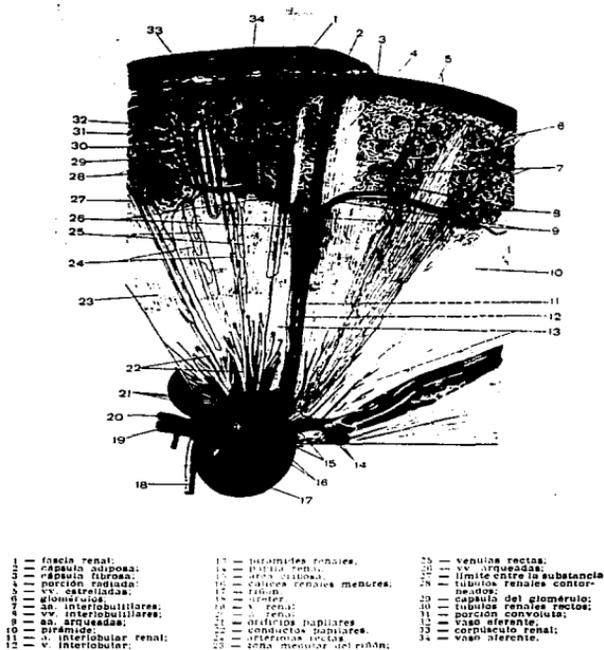
- a) Aumentar la velocidad de filtración glomerular.
- b) Disminuir la velocidad de reabsorción de sodio del filtrado glomerular por parte de los túbulos renales.
- c) Favorecer la excreción de sodio por el riñón (33).

Los riñones son dos, izquierdo y derecho, están situados a los lados de la columna vertebral a la altura de las dos últimas vértebras dorsales y de las dos primeras lumbares, se hallan aplicados a la pared posterior del abdomen por detrás del peritoneo y por delante de las costillas undécima y duodécima de la parte superior del cuadro lumbar, el riñón tiene una longitud de 12 cm, una anchura de 7 ó 8 cm y un espesor de 4 cm (42).

5.3.1. FIGURA 1: Diagrama de la nefrona del riñón (3)

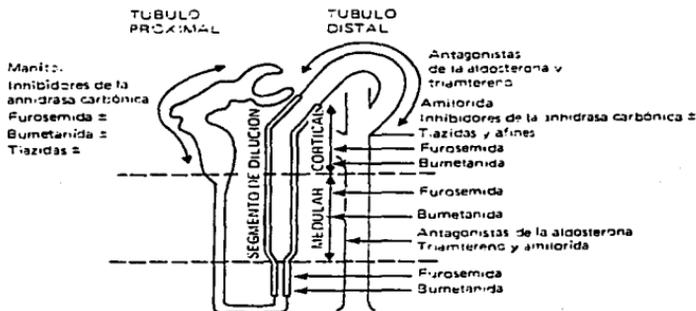


5.3.2. FIGURA 2 Anatomía e histología del riñón.(30)



5.4. DEFINICION DE DIURETICO. Adjetivo: Proviene del Griego diourein que significa "orinar". Los diuréticos se definen clásicamente como fármacos que aumentan el volumen de orina excretada actuando sobre el riñón, para ser activos y útiles deben de ser saluréticos o mejor dicho natriuréticos excretores del sodio (32).

5.5. FIGURA 3 Sitio de acción de los diuréticos (32).



6.4. TABLA 3 Sitio de acción de los diuréticos (32).

DIURÉTICOS	LOCALIZACIÓN DE ACCIÓN						MODIFICACIÓN EXCRECIÓN				AGUA LIBRE		FACTORES QUE INHIBEN DIURÉSIS	
	Glomerular	Tubulo Proximal	RAMA ASCENDENTE DE NEFLE			Tubulo Distal	Sedle	ELECTROLITOS URINARIO			Clearance	Reabsorción	Acidosis	Alcalosis
			Modular Inerme	Modular Estremo	Cartilad			Fosforo	Cloruro	Bicarbonato				
FURSEMIDA	++	+	-	++	++	0	++	+	++	++	-	-	0	0
ACIDO ETACRINICO	++	++	-	++	++	0	++	+	++	0	-	-	0	0
TIACIDAS	0	+	0	0	+	0	-	+	-	++	-	0	0	0
MERCURIALES	0	0	0	-	0	++	++	++	++	0	-	-	0	+
INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA	0	-	0	0	0	++	+	-	++	+	+	0	-	0
OSMOTICOS	0	-	0	0	0	0	++	++	++	0	-	-	0	0
ANTAGONISTAS DE ALDOSTERONA	0	0	0	0	0	+	-	-	+	+	0	0	0	0

SIMBOLOGIA

++ Acción alta;

+ Acción normal

+ - Acción leve

- Acción baja

0 sin acción

6.5. DIURETICOS POTENTES DERIVADOS DEL ACIDO ANTRANILICO Y DE LA METANILAMIDA.

Se trata de los diuréticos más potentes conocidos y se denominan también diuréticos de cima elevada (32).

a) Derivados del ácido antranílico (furosemida) posee un grupo benceno sulfamilo halogenado pero deriva del anillo fundamental del ácido antranílico con una cadena lateral con un anillo de furano (32).

b) Derivados de la metanilamida. La bumetanida posee un núcleo de benceno sulfamilo con una amina secundaria como el anterior y el halógeno se ha reemplazado por el grupo fenóxido, lo cual le confiere una potencia superior a la de la furosemida (32).

6.5.1. ACCION FARMACOLOGICA.

La furosemida y bumetanida administradas por vía intravenosa intramuscular o vía bucal producen copiosa diuresis en el hombre normal o con edema pudiendo llegar a 10 litros diarios, la acción de estos diuréticos es rápida y de corta duración. (32).

La furosemida y la bumetanida producen una extensa excreción de sodio (natriuresis), cloruresis, kaliuresis, con una mayor eliminación del anión cloruro que del catión sodio; estudios comparativos demuestran que la bumetanida es 40 veces más potente en cuanto a excreción hidroelectrolítica que la furosemida a dosis usual de 40 mg, de furosemida que corresponde a 1 mg para la bumetanida.(32).

6.5.2. MODO Y MECANISMO DE ACCION.

Estos fármacos actúan directamente sobre el riñón, (acción renotrópica), aumentando el volumen urinario y la eliminación de sodio; no modifican la filtración glomerular y ejercen su acción disminuyendo la reabsorción tubular de agua y electrolíticos, se

comprobó mediante experimentos de perfusión que estos diuréticos disminuyen la resistencia vascular y aumentan el flujo sanguíneo renal por vasodilatación arterial en el riñón (32). Su mecanismo de acción indica que disminuyen el transporte activo de cloruro en la rama ascendente gruesa del asa de Henle (32).

6.5.3. OTRAS ACCIONES FARMACOLOGICAS.

Estos diuréticos poseen acción antihipertensiva, disminuyen la diuresis en diabetes insípida, elevan la concentración de ácido úrico en la sangre, lo que puede desencadenar un ataque de artritis gotosa aguda (3).

6.5.4. FARMACOCINETICA.

La furosemida y la bumetanida se absorben por todas las vías, se combinan con todas las proteínas y se distribuyen por todos los órganos; se excretan por bilis al intestino y por el riñón (32).

6.5.5. REACCIONES ADVERSAS.

La furosemida y la bumetanida son capaces de provocar reacciones adversas por desequilibrio electrolítico, por acción tóxica directa y por sensibilización alérgica. hipokalemia, apatía muscular, mareos, anorexia, trastornos cardíacos, hiponatremia, en pacientes con edema, insuficiencia cardíaca congestiva, calambres, descenso en la presión arterial que puede llegar al colapso azoemia (reducción de la filtración glomerular) (32). Otras de sus acciones producen depleción de electrolitos, deshidratación severa, gota y alcalosis metabólica. Diversos tipos de dermatitis, visión borrosa, náuseas, vómito, diarrea, debilidad, fatiga, vértigo, calambres musculares, sed, espasmos en la vejiga urinaria y frecuencia urinaria son otros de los síntomas que se han reportado (33).

6.6. DIURETICOS DE POTENCIA MODERADA.

a) Tiazidas y derivados de la benzotiadiazina. Estos compuestos poseen el radical sulfamilo o sulfanomida libre, por lo cuál tiene acción inhibitora sobre la anhidrasa carbónica, pero no es muy potente, por lo que los efectos diuréticos no obedecen a este mecanismo (32).

b) La clorotiazida derivada de la benzotiadiazina por ser poco liposoluble no se absorbe adecuadamente através del intestino humano y penetra muy poco a células renales, de manera que su potencia es relativamente baja (32).

c) La hidroclorotiazida, la cuál no posee doble enlace en el anillo heterocíclico de la benzotiadiazina por ser liposoluble, se absorbe en mayor cantidad y experimenta una mayor potencia (32)

d) La bendroflumetiazida y la triclormetiazida que deriva de la hidroclorotiazida por sustitución en las posiciones 5 y 6, el primero posee un grupo fluorado en vez de cloro en 6, siendo muy liposoluble y diuréticos muy potentes (32).

e) Este grupo comprende la politiazida que se diferencian de los diuréticos anteriores por poseer un complejo radical en la posición 3, alifático sulfurado y fluorado por ser muy liposoluble es más potente que las del grupo anterior (32).

f) Ftalimidias o derivado de la isoindolina, el fármaco principal es la clortalidona con su grupo sulfamilo y el halógeno como las tiazidas (32).

g) Derivados del benceno disulfonamida (32).

h) El fármaco principal es la mefrusida, la cuál posee una cadena lateral derivada del furano, en el organismo es transformado en dos metabolitos activos, que son los que poseen la acción diurética, un derivado láctona y otro ácido hidroxicarboxílico (32).

6.6.2. ACCION DIURETICA.

Las tiazidas, ftalimidas derivadas del benceno; disulfonamida administrados por vía intravenosa, intramuscular o vía bucal tienen una importante acción diurética en el hombre, desaparece el edema y produce descenso de peso. Además de la pérdida acuosa producen saluresis con incremento en la excreción de sodio, cloruro y potasio, pero en general y en analogía con la furosemida y la bumetanida provoca una excreción mayor del ion cloruro de manera que puede desarrollarse una alcalosis hipoclorémica con todos estos diuréticos, estos fármacos son capaces de provocar hipokalemia por pérdida de potasio (32). La diferencia de acción de los preparados son especialmente de carácter cuantitativo como lo demuestran las curvas dosis respuesta. Dentro de las tiazidas la hidroclorotiazida es 10 veces más potente que la clorotiazida y su duración es de 6 a 12 horas, la bendroflumetiazida y la triclorometiazida son 100 veces más activas que la clorotiazida y su acción dura de 18 a 24 horas, la politiazida es 500 veces más potente que la clorotiazida y su duración es de 24 a 36 horas (32).

6.6.3. MODO DE ACCION.

Estos diuréticos actúan directamente sobre el riñón para producir la diuresis y saluresis descrita, no aumentan la filtración glomerular sino que su modo de acción diurética consiste en una disminución de la reabsorción tubular de sodio, cloruro, agua (acción osmótica), como sucede con la furosemida y la bumetanida, cuya acción renotrópica de eliminación hidrosalina es similar. Estos fármacos poseen como acción fundamental la de inhibir la reabsorción de cloruro y sodio en el segmento cortical de difusión de la rama ascendente gruesa de la asa de Henle, por lo tanto, se elimina agua pasivamente, la excreción aumentada de potasio se debe al intercambio con el exceso de sodio que llega a los segmentos distales del nefrón que al reabsorberse produce un potencial eléctrico negativo que atrae el catión de potasio hacia la luz tubular (32).

6.6.4. OTRAS ACCIONES FARMACOLOGICAS.

Como sucede con la furosemida las tiazidas y fletimidinas disminuyen la poliuria en la diabetes insípida, todos los diuréticos al igual que la furosemida y la bumetanida, por el mismo mecanismo son capaces de producir una elevación de la concentración de ácido úrico en la sangre, así mismo, las tiazidas y diuréticos afines son capaces de elevar la glucemia en personas normales y diabéticas; reducir la tolerancia a la glucosa (32).

6.6.5. FARMACOCINETICA.

Las tiazidas y diuréticos afines se absorben por todas las vías, incluyendo la correspondiente al tracto gastrointestinal, por ejemplo la clortalidona se absorbe lentamente en el intestino, por otro lado la mefrusida se absorbe prácticamente en su totalidad en el tracto gastrointestinal, a su vez absorbidos pasan a la sangre donde se combinan con proteínas del plasma para pasar luego a los órganos. Las tiazidas pasan a las células tisulares, especialmente del hígado y riñón, sobre todo en este último, donde se concentran éstas por su liposolubilidad y eso explica parcialmente la diferente potencia diurética de las mismas. La mefrusida es la única que sufre biotransformación importante en el organismo; por oxidación forma dos metabolitos activos, un derivado lactónico y otro ácido hidroxilado, los cuales, son los que poseen la acción diurética, estos diuréticos se excretan por bilis pero la mayor parte por el riñón (32).

6.6.6. REACCIONES ADVERSAS.

Como sucede en los diuréticos de cima elevada, las tiazidas y diuréticos afines son capaces de provocar reacciones adversas por desequilibrio electrolítico por acción tóxica directa y por sensibilización alérgica. La hipokalemia es el trastorno más fuerte y es de temer en los pacientes digitalizados y en los casos de cirrosis hepática en la que la hipokalemia puede precipitar la encefalopatía hepática (32).

Por acción directa tóxica, puede provocar malestar epigástrico, vómitos y diarrea en pacientes con insuficiencia renal, así mismo, se puede presentar leucopenia, púrpura trombocitopénica y agranulocitosis, también se observa hiperuricemia e hiperglicemia. Los trastornos alérgicos consisten en manifestaciones cutáneas de tipo urticaria, fiebre y algunas veces púrpura no trombocitopénica, en todos los casos de reacciones adversas, se reducirán la dosis del medicamento o se suprimirá su administración (32).

6.6.7. TRASTORNOS ELECTROLITICOS

Hipocalcemia (la más frecuente), caracterizada por arritmias cardiacas, alcalosis hipocalémica, hiponatremia (síndrome de bajos niveles de sal), caracterizada por debilidad letárgica, malestar epigástrico, náuseas y vómitos. Produce igualmente hiperglicemia y agrava la diabetes mellitus preexistente. Hiperuricemia que da como resultado la gota en los paciente susceptibles, cólico renal, hematuria, cristaluria, aumento del amoniaco sanguíneo, episodios de hipotensión durante la cirugía, discracias sanguíneas, reacciones alérgicas, hipersensibilidad, fotosensibilidad, erupciones cutáneas, vasculitis necrotizante de piel y riñón, púrpura alérgica (33).

Además produce pancreatitis, ictericia, coma hepático y ulceración en el intestino delgado cuando se administra con un suplemento de potasio con capa entérica (33).

6.7. DIURETICOS MENORES INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBONICA. (ORIGEN Y QUIMICA).

La acción inhibitoria sobre la anhidrasa carbónica, enzima que cataliza la combinación del dióxido de carbono con el agua para formar ácido carbónico se debe al grupo sulfonamida libre, éstos fármacos son de origen sintético (32).

a) La acetazolamida con el grupo sulfamilo colocada sobre un anillo heterocíclico el tiadiazol (32).

b) La etoxilamida con un núcleo heterocíclico más complicado el benzotiazol de potencia 2 veces mayor que el anterior (32).

c) La diclorfenamida con 2 grupos sulfamilos y por lo tanto su potencia es mucho mayor que los anteriores (32).

6.7.1. ACCION FARMACOLOGICA.

Administrados los fármacos por vía bucal producen una diuresis algo abundante con descenso de peso tanto en animales como en el hombre normal y en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva; la acetazolamida produce un aumento de la diuresis que puede llegar hasta el 220%, estos fármacos tienen el inconveniente de que su efecto disminuye a 3 y 4 días al establecerse la acidosis-tolerancia rápida. Junto con la eliminación de agua se produce un aumento de la excreción de sodio y de bicarbonato con el aumento del pH urinario, (orina alcalina). Siendo menor la eliminación con cloruro con respecto al sodio que se excreta, unido también al bicarbonato, además existe un evidente incremento de la eliminación de potasio como consecuencia de la pérdida renal de bicarbonato de sodio, con disminución de la excreción del ion hidrógeno se produce un estado de acidosis hipoclorémica (reemplazo del ion bicarbonato por el cloruro) (32).

6.7.2. MODO Y MECANISMO DE ACCION.

La acción diurética y salurética de la acetazolamida depende enteramente de su capacidad de inhibir la anhidrasa carbónica a nivel de los túbulos renales, esta enzima al catalizar la formación de ácido carbónico da lugar a la producción de iones hidrógeno, debido al intercambio de los cationes hidrógeno y sodio de los túbulos renales con reabsorción de este último y excreción del primero (32).

La acetazolamida al inhibir la anhidrasa carbónica en los túbulos provoca (32).

- a) Pérdida de sodio con la orina.
- b) Mayor eliminación de agua arrastrada por el ion sódico.
- c) Pérdida de bicarbonato por la orina.
- d) Disminución de la acidez urinaria por falta del ion hidrógeno.
- e) Disminución del amonio urinario.
- f) Pérdida de potasio en la orina por intercambio de sodio en el túbulo distal y tubo colector por falta de competición con el ion hidrógeno para dicho intercambio.
- g) Disminución de la reserva alcalina (bicarbonato) en el plasma con la correspondiente acidosis, lleva a un exceso del ion hidrógeno en las células tubulares, utilizable para el intercambio con sodio que en esta forma no se elimina en la orina, con cese de la acción diurética al cabo de unos días de establecida la medicación.

La acción principal de la acetazolamida se realiza en el túbulo proximal, lugar donde la anhidrasa carbónica se encuentra mucho más abundante, ya que este fármaco aumenta la eliminación de agua libre, lo que explica la escasa potencia natriurética de estos

inhibidores, también tiene cierta acción sobre el túbulo distal, disminuye la acidez titulable y el amonio urinario que depende de la función (32).

En cuanto al mecanismo de acción de la inhibición de la anhidrasa carbónica por la acetazolamida como la reacción que cataliza dicha enzima, es de carácter reversible. hidratación-deshidratación se acepta que el fármaco por su grupo sulfamilo semejante en su estructura química al ácido carbónico, entra en competición con éste, ocupando el centro activo de la enzima, lo que impide el acceso del sustrato a dicho centro o lo desplaza si estaba unido (32).

6.7.3. FARMACOCINETICA.

Estos fármacos se absorben fácilmente por todas las vías, la concentración plasmática así como la máxima acción diurética ocurre a las 2 horas de la ingestión y desaparece a las 8 a 10 horas, se excretan rápidamente por el riñón en forma inalterada, por filtración glomerular y secreción tubular (32).

6.7.4. REACCIONES ADVERSAS.

Trastornos electrolíticos: Acidosis metabólicas caracterizada por náuseas, mareos, adormecimiento de los labios y de los dedos de manos y pies, fatiga, somnolencia, cefalea, resequeidad de la boca, irritabilidad, diarrea, tinnitus, desorientación, ataxia pérdida de peso, hipersensibilidad. Como las demás sulfonamidas, estos fármacos pueden producir discrasias sanguíneas, erupciones cutáneas y fiebre. además cristaluria y cálculos renales (33).

Las reacciones adversas pueden estar relacionadas con la dosis y a menudo se alivian disminuyéndola. La terapia por días alternos o con periodos de descanso permiten que el riñón se recupere (33).

6.8. DIURETICOS OSMOTICOS.

La diuresis osmótica representa la excreción forzada de agua, debido a la presencia en el filtrado glomerular y en la orina tubular de una sustancia no electrolítica, osmóticamente activa que no es reabsorbida, tal efecto no produce una natriuresis efectiva, se consideran estas sustancias diuréticas menores (33).

6.8.1. ACCION DIURETICA.

El manitol por vía intravenosa al igual que la inulina se filtran por el glomerulo y no es reabsorbido ni excretado por los túbulos renales, su eliminación es prácticamente igual al de la inulina por lo tanto a nivel de dichos túbulos retiene agua por acción osmótica eliminándose así en la orina (diuresis osmótica) esta diuresis no sólo es acuosa, sino que también se acompaña de excreción de sodio y cloro (saluresis) pero es poco acentuado, por lo cuál, el manitol no puede emplearse en el tratamiento del edema. El manitol tiene la propiedad de aumentar la eliminación de agua libre bajo diuresis acuosa lo que indica que el fármaco actúa esencialmente en el túbulo proximal, la disminución de la reabsorción de sodio a ese nivel provoca la sobrecarga iónica (cloruro y sodio) en la rama ascendente gruesa del asa de Henle con aumento de la reabsorción electrolítica de la zona (32).

6.8.2. FARMACOCINETICA.

El manitol no se absorbe en el tracto gastrointestinal pudiendo causar diarrea; inyectado por vía intravenosa se metaboliza muy poco y se excreta prácticamente en su totalidad en la orina por filtración glomerular (33).

6.8.3. INDICACIONES TERAPEUTICAS Y ADMINISTRACION.

Se utiliza en casos de oliguria y anuria en la insuficiencia renal aguda, shock, quemaduras graves, incompatibilidad sanguínea, intoxicación mercurial aguda, necrosis tubular.

hipertensión intracraneana, intoxicación por salicilatos y barbitúricos de acción prolongada (32). Los diuréticos osmóticos (manitol y urea) aumentan la presión osmótica del filtrado glomerular dentro de los túbulos renales. Esto disminuye la cantidad de líquido y electrolitos que se reabsorben en los túbulos, aumentando por lo tanto la pérdida de líquido, cloruros, sodio y en menor grado, potasio. Los diuréticos osmóticos son efectivos aún cuando la tasa de filtración glomerular esté reducida, como en el shock hipovolémico, traumatismo y deshidratación. También son efectivos cuando la circulación renal está afectada en forma aguda. Otros diuréticos pierden su eficiencia bajo estas circunstancias (33).

Los diuréticos osmóticos pueden prevenir la insuficiencia renal aguda durante la cirugía prolongada o los traumatismos. También son útiles para disminuir las presiones intracraneal, cerebroespinal e intraocular, anormalmente altas (33).

6.8.4. USOS.

En la prevención de la insuficiencia renal aguda durante o después de cirugías prolongadas. En casos especiales de edema, para reducir o prevenir el exceso de presión intracraneal, cerebroespinal o intraocular durante la cirugía, en traumatismo o enfermedades. para prevenir la insuficiencia renal asociada a intoxicación medicamentosa (secobarbital, imipiramina, aspirina) o por tetracloruro de carbono, en episodios agudos de glaucoma (33).

6.8.5. CONTRAINDICACIONES.

En insuficiencia renal o cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, sangrado intracraneal activo, deshidratación severa. El manitol no debe utilizarse durante el embarazo, ni en lactantes o niños, la urea no debe inyectarse en las extremidades inferiores de los ancianos (17).

6.9. UREA.

Es un producto del metabolismo de las proteínas, se excreta en la orina humana, la urea se emplea por vía intravenosa como diurético osmótico para la reducción de la presión intraocular también se emplea en forma tópica para rehidratar y eliminar el exceso de queratina de la piel seca (16).

Sus reacciones adversas son: Cefalea, náuseas, vómitos, síncope, desorientación confusión transitoria y depleción de electrolitos (hiponatremia e hipokalemia) (16).

Estudios recientes en pacientes revelan que la urea administrada concomitantemente con anticoagulantes potencia el efecto de éstos por mecanismos no dilucidados (33).

También se demostró que al utilizar urea conjuntamente con carbonato de litio ésta aumentó el efecto del litio por registrarse un aumento a la excreción renal provocado por el uso de los dos fármacos (33).

6.10. DIRURETICOS ECONOMIZADORES DE POTASIO O ANTICALIURETICOS. ANTAGONISTA DE LA ALDOSTERONA Y AFINES: Estos diuréticos aparte de producir una natriuresis que es poco importante provoca una disminución de la eliminación de potasio, por lo cuál, son anticaliuréticos antagonizando la acción de la aldosterona que posee acciones opuestas, son pues antagonistas de la aldosterona existiendo además fármacos afines del grupo de las pirazinas de efecto similar pero de distinto modo de acción (32).

6.10.1. ORIGEN Y QUIMICA. (Espironolactonas y derivados). Como la aldosterona desempeña un importante papel en ciertos pacientes edematosos, en el cuál, se secreta en exceso, se introdujeron las espironolactonas esteroideas que por ser una estructura química semejante a dicha hormona puede entrar en competición con la misma a nivel de los segmentos distales del nefrón, lugar de acción de la hormona especialmente en el túbulo colector. Las espironolactonas se caracterizan por poseer un anillo Gama-Lactónico en el carbono 17 y de todas las estudiadas resultó la más conveniente, la espironolactona (aldactone A) que posee un grupo tioacetilo en posición 7, a lo que le confiere al compuesto fácil absorción en el tracto gastrointestinal, ésta espironolactona se transforma en el organismo, en el metabolito activo canrenona por apertura del anillo lactónico, se obtuvo un derivado hidrosoluble, el canreonato de potasio, que también se transforma en canrenona en el organismo (32).

6.11. PIRAZINAS.

De los compuestos derivados de las pirazinas sistema anular heterocíclico, no esteroide se tiene la amilorida que contiene un grupo guanidina y el triamtereno derivados de la pteridina, ambos poseen estructura química similar y los dos poseen propiedades antagonistas con la aldosterona pero su modo de acción es diferente al de la espironolactona (3).

6.11.1. ACCION FARMACOLOGICA. (ACCION RENOTROPICA).

La espirolactona y el canreonato potásico inhiben las acciones mineralocorticoides en animales de experimentación, la espirolactona antagoniza la retención de sodio y la excreción de potasio, la espirolactona no tiene acción farmacológica independiente pero al administrarse con mineralocorticoides se observa su acción en todos los casos, o bien, en el aldosteronismo con edema, éste fármaco provoca un aumento de la excreción urinaria de sodio (natriuresis), junto con cloruro y agua, acción diurética y una disminución de potasio e hidrógeno por lo que la orina se hace alcalina, la excreción de bicarbonato aumenta y la relación sodio-potasio urinaria aumenta, por tal efecto se produce la disminución y aun desaparición del edema con pérdida considerable de peso. Las acciones diuréticas y natriuréticas de los fármacos que no son muy potentes son reforzados por los diuréticos como las tiazidas pero las acciones sobre la excreción de potasio son antagónicas, las tiazidas provocan pérdida de dicho catión mientras que la espirolactona y derivados producen retención del mismo, de manera que éste fármaco restaura el nivel de potasio en el organismo (32).

6.11.2. MODO Y MECANISMO DE ACCION.

Estudios de microperfusión de túbulos renales aislados han demostrado que los mineralocorticoides estimulan la reabsorción activa del sodio en el túbulo colector demostrando que el aumento del potencial negativo del borde luminal del epitelio, el potencial negativo creado lleva una secreción pasiva de potasio e hidrógeno en el citado tubo, respecto a la excreción urinaria de sodio y potasio, la espirolactona actúa en el túbulo colector en forma contraria a la aldosterona, disminuyendo la reabsorción de sodio y la secreción de potasio, sin embargo, no puede excluirse alguna acción en el túbulo distal (32).

6.12. AMILORIDA Y TRIAMTERENO.

La acción farmacológica de éstos fármacos es claramente inferior a las de las tiazidas pero existen sinergismos con las mismas y con los diuréticos de cima elevada en lo que se refiere a la excreción de sodio y agua, la administración conjunta de una tiazida, espironolactona y triamtereno o amilorida llevan a un sinergismo aún más manifiesto con gran eliminación de sodio y agua, sin mayor excreción de potasio que puede aún disminuir, diuréticos economizadores de potasio al igual que la amilorida y triamtereno pueden producir hiperkalemia asociadas con tiazidas (32).

6.12.1. MODO Y MECANISMO DE ACCION.

La acción diurética y natriurética de la amilorida y el triamtereno se debe a la disminución de la reabsorción tubular, no modifican la eliminación de agua libre ni tampoco la reabsorción de agua libre, no actúa sobre el túbulo proximal ni sobre el asa de Henle como la mayor reabsorción de sodio y cloro se realiza a estos últimos niveles donde los citados diuréticos no actúan, puede explicarse así su potencia natriurética inferior a la de las tiazidas y diuréticos de cima elevada, según lo anterior deben actuar sobre los segmentos distales del nefrón, por otro lado se ha observado que si se administra espironolactona junto con amilorida o triamtereno la respuesta natriurética es mayor que la máxima obtenida con éstas últimas, lo que indica la acción sobre distintos receptores renales tal como corresponde al antagonismo no competitivo (32).

6.12.2. FARMACOCINETICA.

La espironolactona y el canrenoato potásico se absorben por todas las vías en forma muy completa, ambos fármacos se transforman en el organismo en canrerona y las tres sustancias son antagonistas activas de la aldosterona.

6.13. TRIAMTERENO.

Diurético conservador del potasio. El triamtereno actúa directamente en el transporte tubular de los electrolitos produciendo la excreción de cantidades aproximadamente iguales de sodio y de cloruro. También se excreta un volumen correspondiente de líquidos, a diferencia de muchos otros diuréticos, no aumenta la excreción de potasio e incluso puede disminuirla. Aumenta el pH urinario al favorecer la excreción del ion bicarbonato. El triamtereno es de mayor valor cuando se combina con otros diuréticos (32,33).

La diuresis empieza a las dos horas de su administración, pero su efecto máximo del medicamento solamente se puede alcanzar después de varios días de uso. Esto hace que el fármaco no sea adecuado para iniciar el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa (32,33).

Suspender el medicamento lentamente ya que se puede presentar una excreción excesiva de potasio con la suspensión violenta. Los pacientes con cirrosis hepática y ascitis son más susceptibles a la hipokalemia (3). Se deben realizar pruebas de laboratorio periódicas de nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina y electrolitos séricos (33).

6.13.1. USOS.

Insuficiencia cardíaca congestiva, edema idiopático, edema asociado a cirrosis hepática, síndrome nefrótico, terapia con esteroides, embarazo avanzado e hiperaldosteronismo secundario. Hipertensión (con las tiazidas) (32).

6.13.2. REACCIONES ADVERSAS.

Trastornos electrolíticos incluyendo hiponatremia, hiper e hipokalemia y aumento en los niveles séricos de ácido úrico, especialmente en pacientes con predisposición a la gota (33,34).

Trastornos gastrointestinales: Náuseas, vómito y diarrea. Ocasionalmente se han reportado mareos, somnolencia, hipotensión, debilidad, calambres musculares, resequedad de boca, cefalea, discrasias sanguíneas, fotosensibilidad e hipersensibilidad (33).

6.14. CLORURO DE AMONIO.

Se usa como diurético, acidificante sistémico y expectorante, este compuesto es una combinación de un catión lábil y un anión fijo (16).

6.14.1. MODO DE ACCION.

Cuando el ión amonio es convertido a urea el ion hidrógeno liberado reacciona con el bicarbonato y con otros buffers del organismo, el resultado es que el ion cloruro desplaza al bicarbonato y éste último es convertido en CO_2 , así aumenta la carga de cloruro, de los riñones y una cantidad apreciable escapa a la reabsorción junto con una cantidad equivalente de cationes (predominantemente sodio) y una cantidad isosmótica de agua, este es el mecanismo básico, por el cuál, el cloruro de amonio provoca una pérdida neta del líquido extracelular y promueve la movilización del líquido del edema (16).

Regularmente el cloruro de amonio se emplea como diurético único por su acción diurética pero usualmente se administra junto con diuréticos mercuriales debido a su potencia y acción (16).

6.15. MERCURIALES.

La mercaptomerina sódica, meretoxilina procaínica, el mersatil con teofilina conocidos como los diuréticos mercuriales, favorecen la diuresis al deprimir la reabsorción de sodio y aniones en los túbulos renales. Estos medicamentos pueden aumentar la excreción de potasio aunque su efecto no es tan severo como el que producen la tiazidas durante la diuresis, la orina contiene aproximadamente la misma cantidad de sodio y de cloruro. En vista de que favorecen la excreción de iones cloruro, los diuréticos mercuriales en ocasiones originan la alcalosis hipoclorémica (32).

Los diuréticos organo-mercuriales son excretados rápidamente por los riñones, esto disminuye el peligro de envenenamiento por mercurio. La diuresis generalmente se instala en 1-2 horas después de la administración y alcanza su máximo a las 6-9 horas, por lo tanto, el fármaco debe administrarse por la mañana. La diuresis se termina generalmente entre 12 y 24 horas (32).

La respuesta al fármaco varía, pero el promedio de la pérdida de peso es aproximadamente el 2.5% del peso corporal (47).

Si la diuresis no se instala en un periodo de tiempo razonable, deberán discontinuarse los diuréticos mercuriales (32).

El efecto refractario a la droga se refleja en una velocidad de filtración glomerular baja, o en alcalosis hipoclorémica ésta última puede deberse a los diuréticos mercuriales (32).

La administración de xantinas puede elevar la velocidad de la filtración glomerular (32). Las sales acidificantes como el cloruro de amonio potencian a los diuréticos mercuriales en presencia de alcalosis (32).

6.15.1. CONTRAINDICACIONES.

Absoluta: Hipersensibilidad a la droga (ion mercurio), nefritis aguda, colitis ulcerativa e hipertensión maligna. Se debe tener extrema precaución en otros padecimientos con insuficiencia renal y en pacientes con arritmias cardíacas, bajo tratamiento con digitálicos y después de un reciente infarto al miocardio. Usese con extrema precaución durante el embarazo y la lactancia. La administración debe reservarse para urgencias extremas (16).

6.15.2. REACCIONES ADVERSAS.

Reacciones fatales inmediatas (muy raras): Caída brusca de la presión arterial, irregularidades cardíacas, cianosis, disnea y respiración jadeante irregular (16).

Reacciones inmediatas no fatales: rubor, prurito, urticaria, dermatitis y en raras ocasiones neutropenia y agranulocitosis(16).

Envenenamiento sistémico por mercurio: se caracteriza por arritmias cardíacas, aspecto gris cenizo de boca y faringe, dolor gástrico, vómitos, diarrea sanguinolenta, estomatitis, aliento fétido, y salivación excesiva. Otros efectos adversos: Trastornos electrolíticos, (acidosis hipoclorémica, hiponatremia, hipocalcemia). Se caracterizan por debilidad, somnolencia, dolor muscular, shock, trastornos cardíacos, deshidratación, retención urinaria aguda (16).

6.15.3. USOS.

Principal: Edema cardíaco, asma cardíaco, pacientes descompensados con distensión edematosa del tracto gastro intestinal. También en nefrosis crónica, estadios nefróticos de la glomerulonefritis y ascitis debidas a cirrosis hepática u obstrucción porta (33).

6.16. TEOBROMINA.

La teobromina ha sido empleado como diurético dado que su acción sobre el riñón es más duradero que la de otras xantinas, actúa inhibiendo la reabsorción de sodio y cloruro en los túbulos renales(32).

Carece prácticamente de toxicidad por lo tanto, puede ser empleado en ocasiones donde los diuréticos más tóxicos están contraindicados, por ejemplo en función renal deteriorada la amplia posibilidad de elección entre diuréticos más efectivos ha limitado el uso de la teobromina aún con éste propósito (33).

Las sales de teobromina se han utilizado para dilatar las arterias coronarias sobre la base de que aumentan el flujo sanguíneo coronario, sin embargo, también estimulan el corazón y aumentan la demanda de oxígeno del músculo cardíaco, lamentablemente ésta última acción compromete severamente el efecto sobre las arterias coronarias (33).

6.16.1. OLEATO MAGNESICO DE TEOBROMINA.

El efecto diurético de las xantinas es bien conocido desde hace mucho tiempo. Aunque su mecanismo exacto de acción se desconoce, se cree que éstos compuestos aumentan la función cardíaca y actúan directamente sobre los túbulos renales produciendo un aumento en la excreción de sodio y cloruro(33).

El potasio y el pH urinario no son afectados. En la actualidad éstas drogas se usan poco (33). La teofilina es por mucho el diurético más potente del grupo de las xantinas, aunque la única xantina que se usa actualmente es el oleato magnésico de teobromina (33).

6.16.2. USOS.

En edema asociado con insuficiencia cardíaca congestiva y edema pulmonar agudo asociado con presión arterial elevada. En arteriosclerosis y los trastornos vasculares

periféricos resultantes. Las xantinas con frecuencia se usan en combinación con otros diuréticos. Estos medicamentos también se usan en el asma bronquial (34).

6.16.3. CONTRAINDICACIONES.

Angina de pecho y otros padecimientos en los cuales puede ser peligroso la estimulación cardíaca, (ulcera péptica) (33).

Reacciones adversas: Trastornos gastrointestinales (frecuentes); náuseas, vómitos, diarrea, cólicos abdominales e irritación de la mucosa gástrica, cefaleas, nerviosismo, insomnio, erupciones cutáneas, palpitaciones, mareos, vértigo. Se puede desarrollar tolerancia al fármaco para lograr un beneficio máximo, los fármacos se deben alternar con otros agentes (32).

Sobredosificación: Signos iniciales; insomnio, inquietud, irritabilidad, alternando con somnolencia, tinnitus, extrasístoles y anorexia. Signos tardíos; fiebre, delirio, espasmos extensores tónicos alternando con convulsiones crónicas, apatía, estupor y coma. Aumento de los vómitos, éstos pueden estar teñidos con sangre, viscosos o tener la apariencia de asientos de café debido a la estimulación ácida del estómago inducida por los fármacos (33).

La gran acidez de los vómitos pueden causar ulceración, perforación esofágica y daño a las membranas mucosas de labio y boca. Pueden seguirle después de 18 horas, aumento de la presión arterial, edema cerebral, colapso cardiovascular y respiratorio, shock cianótico y finalmente la muerte (33). Los niños son especialmente susceptibles a las xantinas (33).

En la tabla 4 se muestran las incompatibilidades farmacológicas de diuréticos con diferentes fármacos.

7.0. TABLA 4: Interacciones e incompatibilidades medicamentosas de diuréticos con diferentes fármacos (19,33,32).

DIURETICOS	FARMACOS
FUROSEMIDA	ATROPINA, NAPROXEN, PARALGINA, HIDRATO DE CLORAL, CORTICOSTEROIDES, CARBONATO DE LITIO, TUBOCURARINA, INDOMETAZINA, DIGITALICOS, CEFALOSPORINAS, PROPRANOLOL, FENILBUTAZONA, ANTIBIOTICOS, KANAMICINA, GENTAMICINA, NEOMICINA, ESTREPTOMICINA, ANTICOAGULANTES, HIPOGLUCEMIANTES, PARALGINA, SALICILATOS, SUCCINIL COLINA.
BUMETANIDA	PROBENECID, KANAMICINA, SALICILATOS, CLOROTIAZIDA.
TIACIDAS	COLESTIRAMINA, METOTREXATO, LITIO, QUETANCERINA, XANTINAS, INDOMETAZINA, ANFETAMINAS, ANTICOAGULANTES ORALES, AGENTES HIPOGLUCEMIANTES, CORTICOSTEROIDES, DIAZOXIDO, DIGITALICOS, GUANETIDINA, QUINIDINA, RESERPINA, VASODEPRESORES.
ESPIRONOLACTONA.	CARBENOXOLONA, CANREONONA, LITIO, DIGITALICOS, CLORURO DE POTASIO, ANTICOAGULANTES ORALES, ANTIHIPERTENSIVOS, NOREPINEFRINA, SALICILATOS, TRIAMTERENO

7.0.1. TABLA 4: Interacciones e incompatibilidades medicamentosas de diuréticos con diferentes fármacos (19,32,33). (viene de la hoja anterior).

CLORTALIDONA	CARBENOXOLONA, ACETAZOLAMIDA, CORTICOSTEROIDES, ANFETAMINAS.
ACETAZOLAMIDA	ANFETAMINAS, EFEDRINA, LITIO, SALICILATOS, ANTIDEPRESORES TRICICLICOS, HIPOGLUCEMIANTES, ERITROMICINA, METENAMIDA, NITROFURANTOINA, PROCAINAMIDA, QUINIDINA.
TRIAMTERENO	INDOMETAZINA, POTASIO, CIMETIDINA, HIPOGLUCEMIANTES, ANTIHIPERTENSIVOS, DIGITALICOS, ESPIRONOLACTONA.
ACIDO ETACRINICO	LITIO, ALCOHOL, ANTIBIOTICOS, GENTAMICINA, KANAMICINA, ESTREPTOMICINA, ANTICOAGULANTES, HIPOGLUCEMIANTES, BARBITURICOS, CORTICOSTEROIDES, DIGITALICOS, FUROSEMIDA, LITIO, NARCOTICOS.
XANTINAS	ACIDIFICANTE, ALCALINIZANTES, ANTICOAGULANTES, ESTIMULANTES DE SNC.
DIURETICOS MERCURIALES	ANTIHIPERTENSIVOS, CORTICOSTEROIDES, DIGITALICOS, ACIDO ETACRINICO
UREA	ANTICOAGULANTES, CARBONATO DE LITIO

7.1. INTERACCIONES FARMACOLOGICAS CON FARMACOS DIURETICOS

FUROSEMIDA.

La furosemida interacciona con el hidrato de cloral al competir por la albúmina plasmática esta interacción en la distribución de este fármaco trae como consecuencia: mareos, disnea y variación en la presión arterial con el clofibrato, también compete por la albúmina del plasma y sitios activos provocando síntomas musculares como dolor, contracturas y aumento de la diuresis debido a la alta concentración de fármaco libre incrementándose cuando hay hipoalbuminemia. La furosemida es excretada por el tubulo renal, lo cual puede ser inhibido por la concomitante terapia con probenecid, estudios demostraron que éste fármaco reduce considerablemente la filtración de furosemida a nivel renal, sin embargo, la capacidad de la furosemida para incrementar la excreción de sodio urinario fue mínimamente afectada, ésta interacción en la excreción provoca aumento en la concentración del diurético en el organismo (19).

Debido a que los corticosteroides y los diuréticos provocan pérdida de potasio, la administración conjunta puede llevar a una grave disminución del catión (19). La furosemida al usarse con diuréticos tiazidicos provoca una pérdida de calcio la cual puede llevarnos a una osteoporosis en pacientes mayores de 60 años (52,49).

La excreción con carbonato de litio disminuye por la disminución de sodio producida por la terapia con furosemida, el efecto de éste diurético en presencia de carbonato de litio es muy importante ya que se ha observado intoxicación con litio y se observa disminución de sodio lo cual nos indica que la furosemida es la responsable de esta intoxicación en los pacientes enfermos, en pacientes sanos no se observó esta interacción tan marcadamente, es la interacción farmacológica generada por la excreción de potasio, provoca el aumento de la toxicidad del fármaco antimaniaco (19).

Pacientes a los cuales se les administró tubocurarina durante la cirugía, desarrollaron bloqueo neuromuscular seguido de la administración de furosemida, estudios en animales indican que la dosis de furosemida para provocar bloqueo neuromuscular por tubocurarina y succinil colina tiene que ser tan alta como una dosis de 4mg/kg de peso: el antagonismo de la furosemida es antagonismo neuromuscular su mecanismo no está dilucidado (19).

La furosemida interactúa con la indometazina que como sabemos induce la síntesis de prostaglandinas, la indometazina inhibe los efectos de antihipertensivos diuréticos de la furosemida en sujetos normales y pacientes hipertensos. En pacientes con falla cardíaca congestiva que son mantenidos con furosemida empeoraron después de la administración de terapia con indometazina, también se sabe que otros fármacos que tienen efectos similares de inhibición al efecto de la furosemida como el naproxen, Ibuprofeno y grandes dosis de salicilatos, el sulindac, en estudios posteriores se observó que estos fármacos inhiben el efecto diurético y antihipertensivo de la furosemida (19).

La hipokalemia producida por los diuréticos puede predisponer a la intoxicación digitálica. Se deben tener precauciones al asociar diuréticos con fármacos diuréticos ya que se produce un sinergismo entre ambos (32).

La furosemida inhibe la resorción de cloruro en la porción proximal del asa de Henle en el riñón, interacciona con antibióticos aminoglicósidos potencializando la ototoxicidad de éstos, por lo consiguiente, se recomienda no usarlos conjuntamente (6,45).

La furosemida favorece la nefrotoxicidad de cefalosporinas por lo consiguiente no se debe emplear dicha combinación (32), la furosemida reduce el metabolismo del propranolol (27,6,50) y en contraste el clorfibrato amplifica los efectos de la furosemida por lo cual, las combinaciones deben evitarse (6). Estudios realizados indican que el uso

concomitante del propanol, furosemida y ácido etacrínico pueden producir anomalías en el metabolismo de los carbohidratos (6,27).

El antagonismo entre los agentes antiinflamatorios no esteroideos y la furosemida en la falla cardíaca, se analizan en este trabajo demostrándose que los agentes antiinflamatorios no esteroideos interfieren con el tratamiento de la falla cardíaca (42).

De tal manera que está bien documentado que la mayoría de los fármacos pueden causar retención de los fluidos, con una consecuente reacción adversa en el control de la falla cardíaca, la fenilbutazona, la oxifenbutazona como un ente causan retención de los fluidos utilizados en otros como el ibuprofeno, ocurre solamente en forma infrecuente pero cuando hay falla cardíaca cualquiera de los fármacos diuréticos que sean empleados pueden precipitar o exacerbar esta situación (42).

Consideramos que hay que tener precaución cuando se considere el uso de agentes antiinflamatorios no esteroideos en pacientes con riesgo de falla cardíaca o que actualmente tengan falla y usar lo menos posible la administración concomitante de furosemida con fármacos no esteroideos antiinflamatorios (42).

La torasemida usada con furosemida aumenta la actividad de la renina plasmática y la concentración de la aldosterona, la torasemida inhibe la unión de la aldosterona a sus receptores debido a la diuresis producida (50).

La furosemida y el 2,3-dibenzilbutane-1,4-diol producen hipocalemia, hiponatremia e hipocloremia (23).

La furosemida interactúa con la digoxina ya que potencia su efecto sobre el corazón (35).

En la tabla 5 se muestran las interacciones farmacológicas de furosemida con diferentes fármacos en forma resumida.

7.1.1 TABLA 5 INTERACCIONES FARMACOLOGICAS DE FUROSEMIDA CON DIFERENTES FARMACOS (33).

Interactor	Interacción
Antibióticos aminoglicósidos gentamicina, kanamicina, neomicina, estreptomycinina y también cefalosporinas.	Otorotoxicidad y nefrototoxicidad aditivas (33).
Anticoagulantes	↑ el efecto de los anticoagulantes debido a la ↓ de la unión a proteínas plasmáticas (33).
Indometazina, naproxen , ibuprofeno.	↓ su efecto diurético y antihipertensivo (19).
Agentes hipoglucemiantes	Antagoniza el efecto de los antidiabéticos (33).
Tiazidas	↑ el riesgo a padecer osteoporosis (52,49)
Corticosteroides	Aumento en la pérdida de K debido a la excreción de potasio inducida por ambos (33).
Glicósidos digitálicos	La furosemida produce pérdida excesiva de K y Mg con ↑ en la posibilidad de toxicidad digitalica (33).
Acido etacrínico, propranolol	La combinación puede producir hipocalcemia y anomalías en el metabolismo de carbohidratos (33).
Litio	↓ el aclaramiento renal del litio que conduce al ↑ del riesgo de toxicidad (33).
Inhibidores del Mono Amino Oxidasa, paragilina, tranilcipromina	La combinación puede producir hipotensión severa con posibilidad de shock (33).
Salicilatos	↑ el riesgo de toxicidad por los salicilatos debido al ↓ en la excreción renal (33).
Succinil colina Tubocurarina	↑ el efecto de succinil colina y tubocurarina (33)
Hidrato de cloral	Provoca mareos, disnea, y varía la presión arterial (33).

7.2. BUMETANIDA.

La bumetanida inhibe la síntesis de prostaglandinas tendiendo los pacientes a retener sodio, la indometazina interactúa con la bumetanida reduciendo la respuesta diurética y natriurética, otros fármacos como el probenecid y antiinflamatorios no esteroides pueden tener un efecto de reducción en la respuesta diurética de la bumetanida (19,33). La ototoxicidad como bumetanida y antibióticos como aminoglicósidos como la kanamicina provoca disminución de la capacidad auditiva y trastornos gástricos (45,14).

La bumetanida inhibe la resorción de sodio y cloruro en la porción proximal del asa ascendente de Henle se utiliza en insuficiencia cardiaca congestiva enfermedades hepáticas y renales interactúa con antibióticos aminoglicósidos, potenciando la ototoxicidad de estos y su efecto es inhibido por fármacos como la indometazina por lo cual se recomienda usar este fármaco con precaución (19). Pero la atropina inhibe el efecto cronotrópico de la bumetanida en mayor escala y en menor escala por el propranolol y atenolol (20).

La bumetanida es capaz de elevar la concentración de ácido úrico cuando es administrada conjuntamente con aspirina o probenecid, ya que el ácido úrico es eliminado por el riñón por un triple proceso de filtración glomerular, reabsorción tubular proximal y secreción tubular proximal es posible que estos fármacos al excretarse por el túbulo proximal entren en competición con los enzimas que rigen la secreción del ácido úrico disminuyendo su eliminación renal y aumentando por lo tanto la concentración sanguínea (19) La bumetanida al administrarse con la furosemida aumenta la glucosa en sangre y produce un síndrome hiperosmolar no cetónico, pero al administrarse con ácido etacrínico y diuréticos tiazídicos altera el metabolismo de carbohidratos (9).

En la tabla 6 se muestran las interacciones farmacológicas de bumetanida con diferentes fármacos en forma resumida.

7.2.1. TABLA 6.INTERACCIONES FARMACOLOGICAS DE BUMETANIDA CON DIFERENTES FARMACOS (33).

Interactor	Interacción
Indometazina	disminuye respuesta diurética y natriurética (33).
Antibióticos, Kanamicina, Gentamicina, Neomicina, Estreptomina.	Aumentan la ototoxicidad y disminuyen la capacidad auditiva (53).
Aspirina y probenecid	Aumentan el ácido úrico sanguíneo(33).
Furosemida	aumenta la glucosa sanguínea (9).
Acido etacrínico y tiazidas	Produce disfunción y altera el metabolismo de carbohidratos (9).
Atropina, atenolol y propanolol	altera el efecto cronotrópico de la bumetanida (20).

7.3. TIAZIDAS.

Los diuréticos tiazídicos usados concomitantemente con captopril y metolazona inducen falla renal y se debe suspender la administración cuando se observan los síntomas de anorexia, náuseas y malestar gástrico (22,29). La intoxicación con agua es peligrosa y además produce dolor de cabeza, anorexia, debilidad y visión borrosa (29). El captopril interactúa bloqueando la natriuresis y disminuyendo la presión sanguínea (22). Los pacientes pueden desarrollar lupus cutáneo al ser tratados con diuréticos tiazídicos (5).

Clorotiazida: Aumenta la eliminación urinaria de sodio y agua inhibiendo la resorción de sodio cortical de dilución de la nefrona (16).

La combinación de triamtereno e hidrocortotiazida puede reducir la excreción renal de amantadina. Un paciente adulto desarrolló evidencia de toxicidad por amantadina caracterizada por ataxia, agitación y alucinaciones una semana después de comenzar la terapia con diazida. No hubo síntomas después de la suspensión del fármaco cuando la amantadina fue reiniciada. No ocurrieron síntomas hasta que fue reincorporada la diazida, ésta fue también asociada en la reducción de la excreción renal de la amantadina y hubo un incremento de amantadina sérica de 156 a 243 mg/ml, así mismo la diazida fue probablemente responsable de que la toxicidad de la amantadina se incrementa en estos pacientes; ésta es una interacción farmacológica a nivel excreción que trae consigo el aumento de amantadina (19). La hidrocortotiazida aumenta el efecto del enalapril y afecta la hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, tos y deteriora la función renal que puede ser irreversible (26).

La clorotiazida interacciona con la colestiramina y producir acidosis medicamentosa (19,34), también interactúa con el colestipol ya que estos disminuyen la absorción intestinal de tiazida esta interacción en la absorción afecta la concentración de clorotiazida en plasma y minimiza su efecto terapéutico (6).

El diazóxido por otro lado incrementa los efectos antihipertensores, hiperglucémicos e hiperuricémicos. (6).

Estudios en 6 sujetos sanos a los cuales se les administró 8 mg. de colestiramina se observó reducción en la excreción urinaria total y con una dosis única de 75 mg. de hidroclorotiazida el 85% demostró reducción en la concentración de hidroclorotiazida plasmática, de tal manera que la colestiramina reduce substancialmente los efectos de otros diuréticos tiazídicos; otro fármaco es el colestipol, que también inhibe la absorción gastrointestinal de la clorotiazida, esto es observado en el caso siguiente de 10 pacientes con hiperproteinemia, el colestipol dado al mismo tiempo que la clorotiazida 1 hora después dio como resultado un decremento considerable en la absorción de la hidroclorotiazida y en medidas acumulativas de la excreción urinaria, en seis sujetos sanos que se les administró 10 mg de colestipol, hubo reducción total de la excreción urinaria con una dosis de 75 mg de hidroclorotiazida; en 43% hubo reducción de las concentraciones plasmáticas del diurético, esto nos da como consecuencia que tanto la colestiramina como el colestipol inhiben la respuesta diurética de las tiazidas y esto es debido a una interacción farmacológica a nivel de absorción, lo cual nos reduce la concentración del diurético en el plasma y nulifica su efecto (19).

Los diuréticos tiazídicos reducen la excreción del metotrexato; en 14 mujeres con cáncer de pecho que recibieron quimioterapia tiazídica disminuyeron sus efectos mielosupresivos; es posible esta interacción farmacológica a nivel renal, resultado de los efectos tiazídicos sobre uno de los componentes del metotrexato, sin embargo puede suceder con los agentes citotóxicos en general; se debe estar alerta en caso de que la médula ósea sea tratado con tiazidas para ajustar la dosis del metotrexato (19).

El tratamiento prolongado con tiazidas causa un incremento compensatorio en la reabsorción a nivel del túbulo proximal de sodio y resulta aumentada por el litio (19).

La bendroflumetiácida no afecta la excreción urinaria de litio en cortos periodos, pero en largos periodos de terapia tiazídica se ha presentado decremento considerable en la filtración renal del litio, esta terapia tiazídica arroja como resultado la disminución de la filtración del litio en un 24%, lo cual no es suficiente, dándonos como resultado un incremento en los niveles del litio sérico y toxicidad, ya que por medio del litio se han tenido intoxicaciones severas al usarlos conjuntamente con fármacos tiazídicos; en varios pacientes el litio y la tiazida son capaces de incrementar los niveles de calcio sérico, a su vez nos da la posibilidad de que esta terapia puede desarrollar hiperkalemia (19).

Para pacientes con hipertensión se ha observado que los diuréticos tiazídicos y los B bloqueadores han incrementado el riesgo de los pacientes para desarrollar arteriosclerosis coronaria o arritmias letales (40). El efecto metabólico de los diuréticos tiazídicos incluyen disturbios electrolíticos, como hipokalemia, hipomagnesemia, hiponatremia, dislipidemia, incrementos de los triglicéridos, anormalidades en el metabolismo de la glucosa tales como hiperglicemias, hiperinsulinemia, resistencia periférica a la insulina y metabolismo anormal a la glucosa (4,11,37). Cuando diuréticos tiazídicos y Beta-bloqueadores son utilizados en terapia antihipertensiva pueden producir normotensión en niveles de presión sanguínea, esto se observó en pacientes mayores a 30 años (37).

Se han realizado estudios en pacientes que tomaron quetancercina conjuntamente con diuréticos, se reportó que la interacción de quetancercina y los diuréticos perdedores de potasio incrementan el número de muertes en pacientes que tomaron éstos fármacos. (34). Las tiazidas incrementan la eliminación de potasio especialmente cuando son usados concomitantemente con espironolactona principalmente y con amilorida y triamtereno pueden provocar osteoporosis con consecuencias fatales en pacientes mayores de 60 años (49,52).

Existen evidencias y datos que demuestran que los diuréticos osmóticos, inhibidores de la anhidrasa carbónica y xantinas actualmente incrementan la excreción de litio, usando

durante un largo periodo diuréticos eliminadores de potasio como la espiranolactona, triamtereno o amilorida puede haber retención de sodio (52), sin embargo cuando se administró furosemida a razón de 40mg/día se dio en voluntarios normales y no hubo cambios en los niveles séricos de litio. Después de dos semanas se sugirió que la interacción de los diuréticos con el litio es muy diferente al que se lleva a cabo con las tiazidas (25). Los diuréticos tiazídicos tipo metolazona tienen un efecto sinérgico con la furosemida e inducen una potente diuresis que en casos llegó de 2.5 a 3.5 lt/día en un paciente, el cuál también tenía falla congestiva cardiaca: se le continuó administrando la metolazona durante 5 días después de la diuresis y los signos de falla congestiva cardiaca fueron reduciéndose ampliamente sin embargo el paciente presentaba náuseas anorexia y malestar general, esto se atribuyó a la falla renal con resultante en el incremento de la digoxina en plasma, pero se detectó una interacción entre captopril y metolazona, se discontinuaron los fármacos con el subsecuente retorno de la función normal, durante la administración de la metolazona la presión sanguínea del paciente y el sodio sérico disminuyeron (22). Cuando la indometazina fue administrada con la hidroclorotiazida el peso corporal y los niveles de potasio en plasma incrementaron y la actividad de la renina en plasma disminuyó, la cinética de la hidroclorotiazida no fue influenciada, en contraste el sulindac ocasionó un decremento de eliminación renal de la hidroclorotiazida e incrementó la hidroclorotiazida en plasma (34). Los resultados sugieren que una interacción entre indometazina e hidroclorotiazida es causada por los mecanismos dinámicos, los cuales tienden a inhibir la síntesis de prostaglandinas renal, así que el sulindac puede alterar la eliminación renal de la hidroclorotiazida (28).

En la tabla 7 se muestran las interacciones farmacológicas de tiazidas y diuréticos relacionados con diferentes fármacos en forma resumida.

7.3.1. TABLA 7 INTERACCIONES FARMACOLOGICAS DE TIAZIDAS Y DIURETICOS RELACIONADOS CON OTROS FARMACOS (33).

interactor	interacción
Anfetaminas	↑ el efecto de las amfetaminas por ↑ en la reabsorción tubular renal (33).
Anticoagulantes orales	↓ el efecto de los anticoagulantes y ↑ de la síntesis de los factores de la coagulación en el hígado (33)
Agentes hipoglucemizantes	Las tiazidas antagonizan el efecto hipoglucemizante de los agentes antidiabéticos (33).
Colestiramina (Coemid, Questran).	↓ el efecto de las tiazidas por ↓ en la absorción del tracto gastro intestinal (19).
Corticosteroides	Aumenta la pérdida de K por las propiedades que tienen los dos fármacos para secretar el catión (33).
Diazóxido	Aumenta el efecto hipotensor, ↑ la respuesta hiperglicémica (33).
Glicosidos digitálicos	Las tiazidas producen ↑ en la pérdida de K y Mg con ↑ de las posibilidades de intoxicación digitalica (33).
Galamina, tubocurarina y amantadina	↑ la relajación muscular (33), y produce toxicidad, ataxia y alucinación
Glucetidas, reserpina	Efecto hipotensor aditivo (33).
Litio	Aumenta el riesgo de toxicidad por el litio (19)
Quinidina	↑ el efecto de la quinidina por ↑ en la reabsorción tubular renal (33)
Captopril, metolazina	Produce falla renal, síncope y náuseas (22,29)
Colestipol, colestiramina	Disminuyen la absorción de las tiazidas (6)
Vasopresores (nifedipina/quinidina)	Las tiazidas ↓ la respuesta de las arterias a los vasopresores (33).
Metotrexato	Aumenta su concentración plasmática por disminución en la excreción del fármaco (19).
Indometacina	Inhibe síntesis de prostaglandinas (29).
Espironolactona, amilorida y triamtereno	↑ el riesgo de cataratas en personas mayores de 60 años (52,49)
Fármacos beta bloqueadores	↑ el riesgo de cataratas en personas mayores de 60 años (49,52).

7.4. ESPIRONOLACTONA.

Se ha observado que la inhibición de la aldosterona por la espironolactona puede afectar la capacidad del riñón para secretar ácidos y la presencia de dosis acidificantes por la administración de clorhidrato de amonio en combinación puede producir acidosis sistémica, un paciente tratado con espironolactona, clorhidrato de amonio y clorhidrato de potasio padeció acidosis, la combinación anterior fue parcialmente responsable (18).

La hiperkalemia causada por la espironolactona y clorhidrato de amonio pueden también contribuir a la acidosis, en estudios posteriores de cuatro sujetos normales voluntarios se demostró que la combinación de espironolactona y clorhidrato de amonio producen acidosis (19).

Otra interacción farmacológica de la espironolactona es la estimulación del metabolismo hepático de la antipirina, basado en un estudio con nueve pacientes sanos a los cuales se les administró espironolactona a razón de 100 mg/día durante catorce días resultó en un decremento de la vida media de la antipirina, esto nos hace pensar que la espironolactona puede estimular el metabolismo de otros medicamentos utilizados, esta interacción en el metabolismo de fármacos nos puede traer como consecuencia reducción en algo, los efectos de la espironolactona se estudian en experimentos posteriores (19).

Estudios en pacientes con úlcera gástrica crónica tratados con carbenoxolona demostraron que la espironolactona inhibe el sitio de efecto y la cicatrización de la úlcera, debido a estas evidencias clínicas se propone evitar la espironolactona en pacientes que reciben tratamiento con carbenoxolona (19).

La espirolactona también puede interactuar con los alimentos ya que estos al retrasar el vaciamiento gástrico mejoran la disolución de los compuestos, así la solubilidad de la espirolactona puede ser aumentada por los ácidos-cólicos secretados en respuesta a la alimentación; un estudio en 8 hombres demostró que los alimentos aumentan la disponibilidad de la espirolactona por evidente incremento en la concentración plasmática y en grandes áreas bajo la curva de canreonona la mayor actividad metabólica de la espirolactona (18,19).

Debido a lo anteriormente mencionado es útil conocer la dosis de espirolactona ya que los alimentos aumentan su disponibilidad. (19).

El litio también interactúa con la espirolactona ya que varios pacientes con una dosis de espirolactona de 100 mg/día han mostrado incremento de los niveles séricos de litio, estudios con pacientes que necesitan el tratamiento clínico han experimentado éstas alteraciones (19).

La espirolactona reduce la excreción renal de la digoxina y produce interferencias con algunas pruebas séricas de éste digitalico, también provoca acumulación de este fármaco en el organismo (28).

La espirolactona conserva potasio y aumenta la hiperkalemia la que puede ser más comprometedor si dan suplementos de potasio; la hiperkalemia severa o fatal ha sido reportada en pacientes quienes están recibiendo concomitantemente espirolactona y cloruro de potasio especialmente productor de hiperkalemia; en un estudio donde se observaron pacientes con azoemia severa y con la administración de cloruro de potasio y espirolactona concomitantemente la incidencia de hiperkalemia fue del 42%, en otro estudio se pudo apreciar que la combinación de espirolactona y cloruro de potasio ocurrió en 104 pacientes durante 2 años, el 52% presentaron hiperkalemia de un total de 25 pacientes (18,19).

La combinación de espironolactona y cloruro de potasio ha sido utilizada frecuentemente, en disminuciones severas de potasio sin embargo los pacientes tratados de esta manera deben de ser monitoreados para detectar hiperkalemia, si se presenta azoemia el beneficio de la combinación de la terapia puede quedar en entredicho, porque el riesgo es mayor en estos pacientes (19).

La aspirina por un mecanismo no aclarado es capaz de antagonizar la acción natriurética de la espironolactona, se supone que se trata de una competencia entre ambos fármacos sobre los receptores de la aldosterona (19).

La espironolactona y derivados específicos competitivos de la aldosteronanos sugieren que si no existe dicha hipersecreción de aldosterona los fármacos carecen de acción diurética (33).

Los alimentos tienen una influencia en la biodisponibilidad de la espironolactona antes y después de los alimentos durante 24 horas, después de la dosis los alimentos promueven la absorción de la espironolactona y la posibilidad decrece en su primera fase metabólica (33).

En la tabla 8 se muestran las interacciones farmacológicas de espironolactona con diferentes fármacos en forma resumida.

7.4.1. TABLA 3 INTERACCIONES FARMACOLOGICAS DE ESPIRONOLACTONA CON DIFERENTES FARMACOS (33).

Interactor	Interacción
Anticoagulantes orales	Señ inhibidos por la espirolactona (33).
Antihipertensivos	Potenciación del efecto hipotensor de ambos agentes, especialmente de los bloqueadores ganglionares (33)
Litio	Aumenta la concentración plasmática de litio (19).
Digitálicos	El efecto conservador de potasio de la espirolactona puede disminuir la eficacia de los digitálicos, aunque se han presentado consecuencias severas en pacientes con alteración en la función renal, ↑ su acumulación por ↓ en su excreción (33).
Clorhidrato de amonio, aldosterona y potasio	Produce acidosis sistémica (19).
Furosemida	A menudo se administran simultáneamente por el efecto conservador del potasio de la espirolactona. Se puede presentar hiponatremia severa (33).
Norepinefrina	↓ la respuesta a la norepinefrina (33).
Sales de potasio	Se puede presentar hiperkalemia porque la espirolactona conserva el potasio en exceso (33).
Salicilatos (Aspirina).	A grandes dosis pueden ↓ los efectos de la espirolactona (33).
Digoxina	Aumenta su acumulación en el organismo (28).
Triamtereno	Se puede presentar azohemia peligrosa
Aldosterona	Inhibe su acción diurética (33).
Alimentos	Disminuye el vaciamiento gástrico (19).
Aminopirina y carbenoxolona, antipirina	Aumentan el metabolismo de espirolactona (19).

7.5. CLORTALIDONA.

La clortalidona y la carbenoxolona pueden tener efectos aditivos hipokalémicos, se observó que un paciente que está recibiendo carbenoxolona y clortalidona sin una suplementación de potasio puede desarrollar una severa deficiencia del mismo con rhabdomiolisis asociada, una necrosis tubular aguda lo mismo puede suceder en la combinación de carbenoxolona con cualquier diurético eliminador de potasio llegando a producir efectos similares especialmente en ausencia de suplementación potásica, por lo consiguiente una suplementación de potasio puede ser necesaria en éstos casos. Los diuréticos eliminadores de potasio como la clortalidona puede provocar una pérdida excesiva de potasio usados concomitantemente con corticosteroides esta interacción se basa principalmente en observaciones clínicas que han sido controladas pero se observó que esta combinación da como resultado disminución de potasio acentuándose más cuando el paciente tiene un ingesta inadecuada de potasio (19). Se determinó una interacción en los sitios de unión de la clortalidona y la acetazolamida dos fármacos transportados por los glóbulos rojos, debido a que cuando la clortalidona se administró oralmente, el total de recuperación de fármaco radioactivo cerca del 75% y junto con el excremento fue del 100%. La acetazolamida puede inhibir y desplazar a la clortalidona de las células sanguíneas además hay muchas evidencias que indican que la clortalidona es transportada unida a la anhidrasa carbónica de los eritrocitos (2). En la tabla 9 se muestran las interacciones farmacológicas de clortalidona con diferentes fármacos en forma resumida.

7.5.1. TABLA 9 INTERACCIONES FARMACOLOGICAS DE CLORTALIDONA CON DIFERENTES FARMACOS (33).

Interactor	Interacción
Carbenoxolona	Deficiencia de potasio y necrosis tubular (19).
Corticosteroides	Depleción de potasio(19).
Acetazolamida	Inhibe y desplaza a la clortalidona (19).

7.6. ACETAZOLAMIDA.

Este fármaco tiende a cambiar la orina alcalina incrementándose la porción de una anfetamina libre no ionizada, esta reabsorción tubular de la anfetamina se incrementa y más porción de este fármaco es eliminado por metabolismo hepático (19,2). Esta interacción farmacológica a nivel de la excreción tiene gran importancia ya que la eliminación de esta anfetamina libre es extremadamente pequeña cuando la orina llega a una alcalinidad alta, esto potencia el efecto de las anfetaminas; los reportes médicos indican que hay psicosis anfetaminica indicada por una alcalinidad en la orina (13). Otro caso importante es que la acetazolamida no puede desplazar a la clortalidona de las células sanguíneas pero si la acetazolamida reduce el contenido de clortalidona en las células sanguíneas, esta interacción a nivel de unión plasmática reduce considerablemente la vida media de la clortalidona en el plasma (19). La alcalinización que induce la ionización de la efedrina a nivel de excreción aumenta su reabsorción tubular, estudios realizados en sujetos normales han mostrado que la excreción urinaria de efedrina es reducida cuando hay alcalinidad urinaria; a corto plazo es improbable que tenga importancia clínica pero la toxicidad por efedrina es posible si ésta alcalinidad permanece por días o más tiempo, los parámetros de toxicidad de la efedrina son nerviosismo, insomnio y excitabilidad si continúa la alcalinidad urinaria por más de un día o dos es necesario ajustar la dosis de efedrina. (2,8,19). La acetazolamida afecta la reabsorción de iones litio, esta interacción a nivel de túbulo proximal incrementa la excreción del litio y estudios realizados demuestran que esta excreción de litio afecta la respuesta terapéutica sobre todo si se utiliza carbonato de litio a largo plazo (19). La acetazolamida interacciona con los salicilatos ya que la anhídrido carbónica inhibe a la acetazolamida por la disminución del pH sanguíneo y puede producir salida de los salicilatos del plasma al interior de los tejidos, estudios en animales indican que la acetazolamida puede inducir intoxicación por salicilatos debido a salida de estos al interior de los tejidos; también los pacientes que reciben dosis antiartríticas de salicilatos deben estar prevenidos porque pueden presentar

evidencias de salicismo tóxico a nivel de sistema nervioso tales como vértigo, letargo desorientación, durante la terapia con inhibidores de la anhidrasa carbónica, tales como la acetazolamida. (8,19). La anfetamina base débil por encontrarse no ionizada en su mayor parte en la orina alcalina producida por la acetazolamida, se reabsorbe por los túbulos renales aumentando su concentración sanguínea y sus efectos, antidepressivos tricíclicos por un mecanismo análogo al anterior pueden exagerar su acción aunque no en gran escala ya que esos fármacos se metabolizan en el organismo; al igual que en los casos anteriores la acetazolamida puede aumentar la acción y toxicidad de la quinidina y la procainamida(19). La metenamida antiséptico urinario actúa en medio ácido lo que es antagonizado por la acetazolamida que origina orina alcalina (25).

1.-)Interacción tóxica entre la acetazolamida y los salicilatos. Pacientes tratados concomitantemente con aspirina desarrollarán letargo e incontinencia después de la dosis administrada conjuntamente con acetazolamida, la concentración plasmática de la acetazolamida estuvo alejada y las proteínas reducidas en su disponibilidad, esto sugiere una interacción con la aspirina in vitro; los estudios demostraron una concentración dependiente de los efectos de salicilatos en la acetazolamida con referencia a las proteínas séricas en un nivel terapéutico de acetazolamida; estudios farmacocinéticos demostraron que las proteínas del plasma y la eliminación renal de la acetazolamida se redujo significativamente durante la aplicación de salicilatos; en forma crónica los salicilatos parecen competir inhibiendo la reabsorción de la acetazolamida, la unión de acetazolamida y también en forma simultánea inhibe la secreción de la acetazolamida en el túbulo renal, por lo consiguiente se aconseja no usar salicilatos conjuntamente con acetazolamida (8).

En la tabla 10 se muestran las interacciones farmacológicas de los inhibidores de la anhidrasa carbónica con diferentes fármacos en forma resumida.

7.6.1. TABLA 10 INTERACCIONES FARMACOLOGICAS DE INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBONICA CON DIFERENTES FARMACOS (33).

Interactor	Interacción.
Anfetaminas, efedrina	↑ el efecto de las amfetaminas y efedrina por ↑ en la reabsorción tubular renal y alcalinidad de la orina (19,13).
Antidepresores tricíclicos	↑ el efecto de los tricíclicos por en la reabsorción tubular renal (33).
Agentes hipoglucemiantes	La acetazolamida aumenta la glucosa sanguínea en los prediabéticos y en los diabéticos bajo tratamiento con hipoglucemiantes orales (33).
Eritromicina	↑ el efecto de eritromicina por ↑ en la reabsorción tubular renal (33).
Carbonato de litio	↓ el efecto del litio por ↑ en la excreción renal (33).
Compuesto de metenammina	↓ el efecto de los compuesto de metenammina por en la excreción renal (33).
Nitrofurantoína Procainamida	↓ el efecto de la nitrofurantoína por ↑ en la excreción renal. El efecto de la procainamida por ↑ en la reabsorción tubular renal (33).
Quinidina	↑ el efecto de la quinidina por ↑ en la reabsorción tubular renal (33).
Salicilatos	↓ Eliminación de acetazolamida y ↑ su toxicidad (8).
Clortalidona	Desplaza fármacos de células sanguíneas (19).

7.7. TRIAMTERENO.

La indometazina inhibe la síntesis de prostaglandinas que normalmente son secretadas para proteger contra nefrotoxicidad inducida por triamtereno, reportes indican que sujetos sanos que recibieron dosis de 150 mg/día de indometazina y 200 mg de triamtereno, 2 sujetos desarrollaron reducción en un 62 y 72% en la eliminación de creatinina después de la administración de éste fármaco (13).

El triamtereno fue asociado entre un 60 y 69% en la reducción de la excreción urinaria de indometazina, pero al parecer el triamtereno no afecta a la indometazina sobre todo en los ensayos para la obtención de creatinina sin embargo la magnitud de la reducción de la función renal en los 2 pacientes afectados nos da como resultado no utilizar el triamtereno concomitantemente con la indometazina en la práctica (19).

No se produce nefrotoxicidad cuando la indometazina se combina con la furosemida, hidroclorotiazida o espironolactona, se sugiere que los agentes pueden ser usados en pacientes que reciben indometazina sin embargo hay que recordar que la indometazina inhibe la respuesta antihipertensiva de la furosemida y las tiazidas reducen la natriuresis; es probable que la espironolactona disminuya la interacción del triamtereno y la indometazina, pero esto no ha sido establecido clínicamente (19). El triamtereno es un natriurético que conserva potasio y la hiperkalemia se puede presentar si se administra al mismo tiempo con suplementos de potasio (19,53).

Significancia clínica. El resultado de la administración del triamtereno ha producido hiperkalemia cuando a la ingesta de suplementos de potasio es elevada y hay que tomar en cuenta este efecto, ya que ha sido reportada una falla en un paciente con marcapaso por hiperkalemia, siendo resultado de la combinación del clorhidrato de potasio y triamtereno o hidroclorotiazida. En pacientes con azoemia probablemente nos den manifestaciones de hiperkalemia, esto es resultado de la combinación del triamtereno y

sales de potasio (19). La cimetidina redujo significativamente la eliminación del triamtereno por hidroxilación al 32% y el 28% no tuvo cambios en su potencial de unión. (38). La eliminación del sulfato activo para conjugarse del triamtereno no fue alterado por la cimetidina hubo reducción en la recuperación del triamtereno y sus metabolitos en orina después de la aplicación de cimetidina, esto sugiere un decremento en la absorción resultado a la inhibición del citocromo P450 por la cimetidina a nivel de las enzimas en el hígado y también a la competitividad con el triamtereno por secreción tubular renal a pesar de la interacción farmacocinética; la cimetidina causa mínimas alteraciones en los efectos natriuréticos y antikaliuréticos del triamtereno. Esta interacción farmacológica se presenta a nivel de absorción y se recomienda evitar el uso concomitante de los fármacos mencionados (38).

En la tabla 11 se muestran las interacciones farmacológicas de triamtereno con diferentes fármacos en forma resumida.

7.7.1. TABLA 11 INTERACCIONES FARMACOLOGICAS DE TRIAMTERENO CON DIFERENTES FARMACOS (33).

Interactor	Interacción
Cimetidina	Inhibe al citocromo P 450(19).
Antihipertensivos.	Se potencian con el triamtereno (33).
Digitálicos, hipoglucemiantes orales.	Se inhiben y antagonizan con el triamtereno (33).
Espironolactona.	No se debe usar concomitantemente (33).
Clorhidrato de potasio, hidroclorotiazida	Aumenta el riesgo a hiperkalemia (19).
Indometazina	Inhibe síntesis de prostaglandinas y ↑ nefrotoxicidad (19).

7.8. ACIDO ETACRINICO.

La excreción de litio decrece con la disminución de sodio, eso puede ser ocasionado por la terapia con ácido etacrínico; se ha demostrado falta de excreción de litio por efectos del ácido etacrínico sin embargo un caso de intoxicación de litio ha sido reportado debido probablemente a la furosemida administrada, aunada a la restricción de sodio en la dieta, esto es razonable sabiendo que el ácido etacrínico tiene similares efectos. El ácido etacrínico interactúa con el alcohol o barbitúricos aumentando la hipotensión ortostática, y usado con antibióticos aminoglicósidos o cefaloridina produce ototoxicidad y nefrotoxicidad (33).

El ácido etacrínico antagoniza el efecto hipoglucemiante de los antidiabéticos, cuando es administrado concomitantemente con barbitúricos y narcóticos se observa un aumento en la hipotensión ortostática y nefrotoxicidad (33).

Este diurético cuando es administrado con corticosteroides aumenta la pérdida de potasio por la excreción de este ion inducida por inducida por los dos fármacos, algo similar sucede con los glicósidos digitálicos pero además existe una pérdida de magnesio con posibilidad de intoxicación digitálica. El ácido etacrínico también antagoniza el efecto de los hipoglucemiantes y aumenta el efecto de anticoagulantes (33).

Usando furosemida y ácido etacrínico se puede producir hipokalemia, taquicardia, sordera, e hipotensión, por lo cuál no deben administrarse juntos; usando litio con el fármaco mencionado se provoca una intoxicación debida a la disminución del aclaramiento renal (33).

En la tabla 12 se muestran las interacciones farmacológicas de ácido etacrínico con diferentes fármacos en forma resumida.

7.8.1. TABLA 12 INTERACCIONES FARMACOLOGICAS DE ACIDO ETACRINICO CON DIFERENTES FARMACOS (33).

Interactor	Interacción
Alcohol	↑ la hipotensión ortostática (33).
Antibióticos, aminoglicósidos, Gentamicina, Kanamicina, Neomicina y Estreptomycinina	Ototoxicidad y nefrotoxicidad aditivas (33).
Antidiabéticos	antagoniza efecto hipoglucemiante(33).
Anticoagulantes orales	↑ el efecto de los anticoagulantes por ↓ de la unidos a proteínas plasmáticas (33).
Agentes hipoglucemiantes	El Ácido etacrínico antagoniza el efecto hipoglicemiante de los antidiabéticos (33).
Barbitúricos	↑La hipotensión ortostática (33).
Cefalondina	↑El riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad (33)
Corticosteroides	Aumenta la pérdida de K debido a la excreción de K inducida por ambas drogas(33).
Glicósidos digitálicos	El ácido etacrínico produce pérdida excesiva de K y Mg con ↑ en la posibilidad de intoxicación digitálica (33).
Furosemida	La combinación puede producir hipokalemia.
Litio	↑ el riesgo de toxicidad por litio debido a la ↓ del aclaramiento renal (33).
Narcóticos	↑ la hipotensión ortostática (33).

7.9. XANTINAS.

La cafeína y la teofilina bloquean los efectos vasos dilatadores de la adenosina y pueden actuar aumentando la descarga simpática adrenal y activando el sistema renina angiotensina. Una dosis de cafeína de 259 mg reduce el flujo plasmático hepático en un 19% en cambio la teofilina intravenosa a razón de 4.3 mg/kg reduce el flujo plasmático del hígado en un 15%, esta metil xantina disminuye el flujo plasmático hepático y se ha observado que altera la disposición de fármacos utilizados concomitantemente debido a que el uso de estas sustancias está generalizado en sociedades como la occidental (48). Los agentes acidificantes disminuyen el efecto de las xantinas debido a su excreción renal aumentada (33). Por el contrario los agentes alcalinizantes aumentan el efecto de las xantinas por disminución de su excreción renal (33). Los anticoagulantes orales disminuyen su efecto con las xantinas por aumento de éstas en la protombina plasmática y el factor V (33). En la tabla 13 se muestran las interacciones farmacológicas de xantinas con diferentes fármacos en forma resumida.

791. TABLA 13 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE XANTINAS CON DIFERENTES FÁRMACOS (33).

Interactor	Interacción
Agentes acidificantes	↓ el efecto de las xantinas por ↑ de la excreción renal.
Agentes alcalinizantes	↑ el efecto de las xantinas por ↓ de la excreción renal.
Anticoagulantes orales	↓ el efecto de los anticoagulantes por ↑ en la protrombina plasmática y del Factor V.
Estimulantes del SNC	El uso concomitante puede dar por resultado la estimulación excesiva del SNC.
Adenosina	Se inhibe su efecto vasodilatador, aumentan la respuesta simpática adrenal y el sistema renina angiotensina (33)

7.10. DIURETICOS MERCURIALES.

Estudios han demostrado que los diuréticos mercuriales al usarse concomitantemente con los corticosteroides producen una disminución excesiva de potasio (hipokalemia) y aumentan su efecto cuando son usados con ácido etacrínico con riesgos para el paciente. Los diuréticos mercuriales potencian el efecto de los antihipertensivos regularmente, a su vez potencian los efectos tóxicos de los digitálicos, lo cual puede producir arritmias severas (33).

En la tabla 14 se muestran las interacciones farmacológicas de diuréticos mercuriales con diferentes fármacos en forma resumida.

7.10.1. TABLA 14 INTERACIONES FARMACOLOGICAS DE DIURETICOS MERCURIALES CON DIFERENTES FARMACOS (33) .

Interactor	Interacción
Antihipertensivos	Efecto antihipertensor aditivo (33).
Corticosteroides	Pueden conducir a la disminución excesiva de potasio (33) .
Digitálicos.	Los diuréticos mercuriales potencian los efectos tóxicos de los digitálicos por la pérdida de potasio. Pueden conducir a arritmias severas (33).
Acido etacrínico	↑ el efecto de los diuréticos mercuriales (33).

7.11. DIURETICOS OSMOTICOS.

En la tabla 15 se muestran las interacciones farmacológicas de diuréticos osmóticos con diferentes fármacos en forma resumida.

Estudios médicos han demostrado que los diuréticos osmóticos potencian el efecto de los anticoagulantes y por otro lado disminuyen el efecto del litio por aumento en la excreción renal de este (33).

El Manitol cuando se combina con la kanamicina puede provocar sordera (33).

7.11.1. TABLA 15 INTRERACIONES FARMACOLOGICAS DE UREA Y MANITOL CON DIFERENTES FARMACOS (33).

Interactor	Interacción
Anticoagulantes	↑el efecto de los anticoagulantes (33).
Carbonato de litio	↓el efecto de litio por ↑ en la excreción renal (33).
Manitol	Cuando se combina con kanamicina puede provocar sordera (33).

7.12. CONSIDERACIONES COMPLEMENTARIAS EN LAS INTERACCIONES FARMACOLOGICAS DE DIURETICOS.

Cuando un diurético crea resistencia por uso indiscriminado o por otra causa y este afecta a una parte del nefrón, al usar un segundo diurético con efecto en otro sitio de acción éste puede actuar sinérgicamente con la primera dosis del otro fármaco y bloquear el proceso de adaptación que elimina la efectividad de los diuréticos. En la base de un mecanismo de diuresis esta la adaptación y la resistencia, los regimenes de tratamiento pueden ser designados a un bloque específico de mecanismo y a un tipo específico de terapia diurética (43). Se han estudiado casos interesantes como el metabolito activo de sulfato de cicletanida, el cual presenta acción natriurética importante (44). Resultados encontrados confirman que el tratamiento de presión alta y agentes bloqueadores como agentes de primera línea, pueden usarse si no están contraindicados, ya que estos pueden interactuar farmacológicamente o pueden no ser tolerados (40).

Estudios suponen como factores de riesgo para células renales cancerosas la unión de diuréticos y analgésicos, La coexistencia de células renales cancerosas y enfermedades cardiovasculares puede ser común para la asociación antes mencionada (36).

Las más frecuentes reacciones adversas después de la administración de un nuevo diurético desarrollado por Parke Davis llamado C1997 kappa opoid son fatiga, parestesia, dolor de cabeza, vasodilatación y sucesos anormales; la frecuencia y la intensidad se incrementa con la dosis (46).

Se confirmó que un péptido en estudio llamado OP31260 potencia el efecto de diuréticos acuosos en hombres, éstos fármacos son usados para mantener un estado de bloqueo en receptores de vasopresina 2 en pacientes con exceso de agua debido a hiponatremia hipotónica (39).

II COMENTARIOS.

De acuerdo a la información obtenida en este trabajo observamos que el Químico Farmacéutico Biólogo juega un papel fundamental dentro del equipo de salud ya que las interacciones farmacológicas afectan en gran número de ocasiones al paciente; en algunas de las interacciones sólo tenemos conocimiento o detectamos los casos más impresionantes, pero en la mayoría de éstos no es posible medir el punto final del efecto farmacológico, debido a que cuando se administran fármacos conjuntamente éstos pueden actuar en más de un sitio de acción o por más de un mecanismo.

La importancia de recopilar información bibliográfica actualizada en este caso de fármacos diuréticos, nos da la pauta para garantizar una mejor atención al paciente, debido a las importantes funciones que realiza el riñón es básico tomar en cuenta las investigaciones realizadas a los diuréticos y no propiciar una interacción farmacológica que no podemos controlar. El Farmacéutico, como miembro del equipo de salud debe conocer esta información para el uso correcto de fármacos diuréticos y evitar en la medida de sus posibilidades una interacción farmacológica y garantizar que la terapia del paciente no fracase o lo dañe.

El médico, apoyándose en su equipo de salud y trabajando en conjunto con el Químico Farmacéutico Biólogo puede tener esta información a la mano y consultarla de manera muy sencilla actualmente, ayudándonos de los programas computacionales en los cuales la información estaría disponible incluyendo datos y experiencias de otros países para su consulta y en general tópicos farmacológicos importantes para la mejor atención del paciente. Un campo en el cual el Químico Farmacéutico Biólogo puede desarrollarse es la investigación, debido a la formación y preparación de éste profesional del equipo de salud, podemos inferir y reconocer que la investigación de las interacciones farmacológicas es una rama extensa en la cual falta mucha atención y también trabajo para poder descifrar los mecanismos de acción de fármacos administrados en la polifarmacia.

Al analizar la investigación realizada nos damos cuenta que debemos tener a la mano esta información, de manera rápida, eficiente y de fácil consulta, debido que en la mayoría de las ocasiones no es posible obtener más información de los fármacos usados en la terapia diaria que la indicada en los folletos o diccionarios de especialidades farmacéuticas los cuales nos proporcionan un mínimo de información sobre este rubro. Debemos comentar que debido a la complejidad de las interacciones farmacológicas tenemos que documentarnos adecuadamente ya que la dosis, vehículos, aditivos, alimentos, alteraciones en la flora gastrointestinal, en la mucosa, alteraciones en el metabolismo etc., incrementan generalmente las posibilidades de tener una interacción farmacológica severa que afecte la salud del paciente y que en muchos casos puede llegar a desencadenar un efecto letal en el ser humano.

Pienso que el Químico Farmacéutico Biólogo debido a la formación profesional recibida y los conocimientos adquiridos de farmacología, farmacodinamia, farmacocinética y biofarmacia entre otros, debe de tener una participación muy activa dentro del equipo de salud en este rubro, a la hora de recomendar y elegir el mejor fármaco del anaquel para el tratamiento del paciente, debemos mencionar que debe existir una estrecha relación entre el médico y la enfermera para evitar que estos casos dañen al paciente, trabajando con el equipo de salud en una farmacia hospitalaria o trabajando el farmacéutico por separado en una farmacia comunitaria teniendo siempre la responsabilidad de contribuir a evitar interacciones farmacológicas detectándolas en las prescripciones médicas. Sabemos que el médico tiene una gran responsabilidad la cuál puede ser compartida con el farmacéutico ya que contando con ésta información puede evaluar en sus terapias el grado de beneficio cuando por las circunstancias deba utilizar la combinación de diuréticos o fármacos, los cuales puedan interactuar farmacológicamente.

III CONCLUSIONES

1.- Se llevó acabo la revisión biblio-hemerográfica de las interacciones farmacológicas con fármacos diuréticos.

2.- Los grupos de fármacos que interactúan frecuentemente con los los grupos de diuréticos descritos en el trabajo son corticosteroides, digitálicos, anticoagulantes, antibióticos aminoglicósidos, e hipoglucemiantes.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Alexander S, Farage. Hazards of Medication. J. B. Lipincolt Co. Phil. 1971 :pp 10-70.
- 2.- Bermam Bjorn, Kjell Hellstrom, Bjorn Lindstrom. Bindig-site interaction of clortalidone and acetazolamide two drugs transported by red blood cells. Clinical Pharmacology Therapeutics 1975; April 17 :pp 424-432.
- 3.- Bevan John A. Fundamentos de Farmacología. 2a. Edición. Editorial Sagitario; 1982 :pp 34-41, 400-413, 733-737.
- 4.- Black Henry R. Metabolic considerations in the choice of therapy for the patient wity hypertension. American Heart Journal 1991; February 121 No. 2 part 2 :pp 707-715.
- 5.- Brown Deng. Tiazide diuretics induce cutaneus lupus like adverse reactions. Journal of Toxicology 1995; 33 :pp 729-733.
- 6.- Carsulia Pacheco Rosario. Guía Profesional de los medicamentos. 3a. Edición Editorial Manual Moderno. 1989 :pp 421-437.
- 7.- Craig Robert, Charles R. Stitzel. Farmacología Médica. Editorial Interamericana Méx. D.F. 1984 :pp 323-357.
- 8.- Chapron Dennis J, Devin R. Sweeney. Toxic Interaction between acetazolamida and Salicylate. Case repots and a pharmacocinetic explanation; Clinical Pharmacology Therapeutics 1986; Nov 40 :pp 518-524.
- 9.- Chaudhuri M Datta. A comparison of the effects o bumetanide (Nurinex) and furosemide on carbohydrate metabolism in the elderly. The Brithis Journal of Clinical Practice 1988; October 42 No. 10 :pp 427-429.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 10.- Choudry Nozhat B. JAN, Anders Kallsson. A comparison of the effect of inhaled diuretics on airway reflexes in humans and guinea pigs. *Journal of applied physiology* 1992; 72 :pp 434-438.
- 11.- Friedman Ruby. Mark Clarfield. Diuretics, potassium and Ventricular arrhythmias *JAMA* 1992; 268 No. 1 :pp 61-66.
- 12.- García Monroy Leopoldo. Sistema Urogenital. U.N.A.M. Escuela Nacional de Estudios Profesionales Iztacala 1a. Edición. 1988 :pp 20-60.
- 13.- Gardin Julius M. Jean I. Drayer. Changes in ventricular septal thickness during diuretic therapy. *Clinical Pharmacology Therapeutics* 1982; 32 :pp 55-60.
- 14.- Gatenby P. Jasbury S.O. Sullivan. Bumetanide Potent New Loop "Diuretic". *British Medical Journal* 1972; 1 :pp 211-213.
- 15.- Gath Andres. *Farmacología Médica Principios*. Ed. Doyma 1984 :pp 667-673.
- 16.- Gennaro Alfonso. *Farmacía (Remington 2)*. 17a. Edición, Editorial Panamericana 1987 :pp 127-1291.
- 17.- Goodman and Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica* 7a. Edición Editorial Panamericana 1986 :pp 807-880.
- 18.- Hans W. P. M. Overdick, Frans Merkus. Influence of food on the bioavailability of espirolactone. *Clinical Pharmacology Therapeutics* 1986; 40 :pp 531-536.
- 19.- Hansten Philip D. *Drug Interactions*. 15a. Edición Philadelphia 1990 :pp 286-303.
- 20.- Harper A. Chronotropic actions of Na, Cl, K, cotransport inhibition in the insolate rat heart. *European Journal of Pharmacology* 1995; 3 :pp 299-305.

- 21.- Harper Harold A. Manual de Química Fisiológica. 6a. Edición, Editorial El manual moderno 1978 :pp 679-705.
- 22.- Hogs K. J. W.S. Hillis . Captopril/metolazone induced renal failure. Lancet 1986; 1 :pp. 500-502.
- 23.- Homma Masato, Toshihirohirano. ION sparin diuresis by 2,3 dibenzy 1 butane 1, 4 diol a Syntetic mamalian lignan derivative. Life Sciences 1991; 49 :pp 1871-1878.
- 24.- Humprey S.J. Effects of KATP bloking guanidine diuretics during experimental kaliuresis in rats an dogs. Clinical Pharmacology 1995; 17 :pp 519-528.
- 25.- Jefferson J.W. Diuretics are dangerous with lithium. British Med. Journal 1981; 281 :pp 1217.
- 26.- Kasuya Yutaka . The effect of hidroclorothiazide on the enhaced coughing associate whit enalapril. European Journal of pharmacology 1992; 213 : pp 137-139.
- 27.- Katzung Bertram G. Farmacologia Básica y Clinica. 3a. Edición Editorial El manual moderno 1987; pp 176-189.
- 28.- Koopmans Peter .M. Kateman. Effects of indomethacin and sulindac on hidroclorothiazide Kinetics. Clinical Pharmacology Therapeutics 1985; 37 :pp 625-628.
- 29.- Levine M.D, Stewart Brian Blackbourne. Fatal water Intoxication, Schizophrenia and Diuretic, Therapy for sistemic Hipertension. The American Journal of Medicine 1978; 82 :pp 153-155.
- 30.- Lisenkov N. M Prives. Anatomia humana. Tomo I 3a. Edición, Editorial MIR Moscu 1978 ; pp 546-600.
- 31.- Litter Manuel. Compendio de Farmacologia. Ed. El ateneo 1984 :pp 298-316.

- 32.- Litter Manuel. Farmacología Experimental y clínica. Sexta Edición, Ed. El Ateneo 1975 :pp 287-871.
- 33.- LoebI Suzanne, Gorge Spratton, Estelle Heckheimer. Manual de Farmacología. Ed. Orientaciones S.A. de C.V. Ed. Limusa Tomo 1,2,3,4 1991 :pp 51-57, 661-682.
- 34.- Lowenfel Albert B. Prolonged Q.T. thiazides and sudden .Death Arch Intern Med 1991; 151 :pp 401-409.
- 35.- Malcom, Alasdair D. Fred y Leung Ph. D. Digoxin Kinetics during furosemide administration. Clinical Pharmacology Therapeutics 1977; 21 :pp 567-574.
- 36.- Mellergard A. Risk factors for renal cell carcinoma in Denmark role of medication and medical history. Journal Epidemiol 1988; 23 5 :pp 546-551.
- 37.- Moser Marvin. Relative efficacy of, and some adverse reactions to different antihypertensive regimens. Journal of Cardiology 1989; 63 :pp 2B-7B.
- 38.- Murray R. Muihead. Effect of cimetidine on renal and hepatic drug elimination studies with triamterene. Clinical Pharmacology Therapeutics 1986 ; 40 :pp 400-407.
- 39.- Onhishi A. Aquaretics effects of a potent orally active non peptide V antagonist in men: Journal Pharmacol Experimental Therapeutics 1995; 272 2 :pp 546-551.
- 40.- Psaty Bruce M. The risk of myocardial infaction asociate with antihipertensive drugs therapies. JAMA 1995; 274 8 :pp 620-625.
- 41.- Quiroz Gutierrez Fernando. Anatomía Humana. Trigésima Edición, Editorial Porrúa S.A. Tomo III 1981 :pp 218.
- 42.- Raynol D. K. Non-Steroidal anti-inflammatory drugs and furosemide induced diuresis. Brithis Medical Journal 1981; 283 :pp 988-989.

- 43- Rössen Andersen. Bases fisiológicas del sinergismo de los diuréticos su papel en el tratamiento a la resistencia de estos. *Annals of Internal Medicine* 1991; 114 :pp 886-894.
- 44.- Rossaty C. Evidence of cicletanide sulfate is an active natriuretic metabolite of cicletanide in the rat. *European Journal Pharmacol* 1995; 274 1-3 :pp.175-180.
- 45.- Rybark L.P. Ototoxicity in developing mammals. *Brian Research* 1995; 20 :pp 60-91.
- 46.- Sedman A.J. Diuretic effects, pharmacokinetics an safety and new centrally acting kappa-opioid agonist in humans. Department of Clinical Pharmacology. Parke Davis Pharmaceutical Research 1995. *J Clin Pharmacol*. 1994; 34. 11 :pp 48106-48147.
- 47.- Scherer Jeanne C. Introduccion a la Farmacologia clinica. 2a. Edición, Editorial Harla 1988 :pp 125-150.
- 48.- Shaheen Omar, Jack Onrot . Reduction of liver plasma flow by caffeine and therapeutics. *Clinical pharmacology therapeutics* 1986 : 40 :pp 506-510.
- 49.- Stergachis, Fred E. Heidrich. Diuretic Drug use and the risk for fracture. *Annals of Internal Medicine* 1992; 115 :pp 1-6.
- 50.- Uchida Takeshi, Katsumi M. Antialdosteronergic effect of Torasemide. *European Journal of pharmacology* 1991; 20 :pp 145-150.
- 51.- Vander Artur J. Fisiologia Renal. 2a. Edición, Ed. Mc Graw Hill 1986 :pp 4-17
- 52.-Wayne A. Thiazide Diuretics on Osteoporosis. *Annal of Internal Medicine* 1991; 115 :pp 64-65.
- 53.- Winkel Joan S. Albert W. Pruitt M.D. Varians in the fate of triamterene *Clinical Pharmacology Therapeutics* 1977; 21 :pp 610-618.