

IGNACIO CHÁVEZ RIVERA *

La medicación diurética es de indiscutible utilidad en el tratamiento sindromático de la insuficiencia cardíaca, ya que mediante su efecto renotropico contrarresta una de las consecuencias indeseables de dicho síndrome, la de un aumento en la reabsorción tubular de sodio y consiguientemente de agua, mecanismo que resulta de un intento homeostático del organismo para compensar la disminución del volumen sanguíneo circulante efectivo, pero que, por ser ciego y no autolimitado, remata en la producción de un cuadro hidrópico intersticial y visceral deletéreo para el organismo.

El efecto de los diuréticos es, pues, paliativo, ya que trata la consecuencia sin corregir la causa.

Para comprender sus formas de acción y sus efectos, importa recordar cuál es el mecanismo de producción del cuadro hidrópico en la insuficiencia cardíaca, a la luz de los conocimientos actuales.

Trastornos hemodinámicos y neurohumorales en el insuficiente cardíaco

El sistema cardiocirculatorio normal presupone la capacidad del mismo, tanto del corazón en su función de bomba como de los vasos en su función de distribución sanguínea e intercambio metabólico, de mantener un adecuado aporte sanguíneo en relación con las demandas metabólicas del organismo. Así, una eficaz contracción sistólica rendirá un gasto cardíaco de 4 900 ml. \times minuto, resultante de un volumen latido de 70 ml. repetido 70 veces por minuto, en condiciones basales de reposo. Corregidas las cifras de gasto cardíaco en relación a la superficie corporal, o sea expresado como "índice cardíaco", implica 3 l./min./m². Del gasto señalado, 1 200 ml., constituyen el flujo sanguíneo renal o sea, que el 25 por ciento del gasto cardíaco fluye al riñón para el proceso de formación de orina. La filtración glomerular es sólo de 120 ml. y la fracción de filtración, que es la relación entre flujo sanguíneo renal y filtración glomerular tiene un valor de 10 por ciento. De los 19 ml. de oxihemoglobina que hay en cada 100 ml. de sangre arterial a su salida del

* Académico numerario. Instituto Nacional de Cardiología.

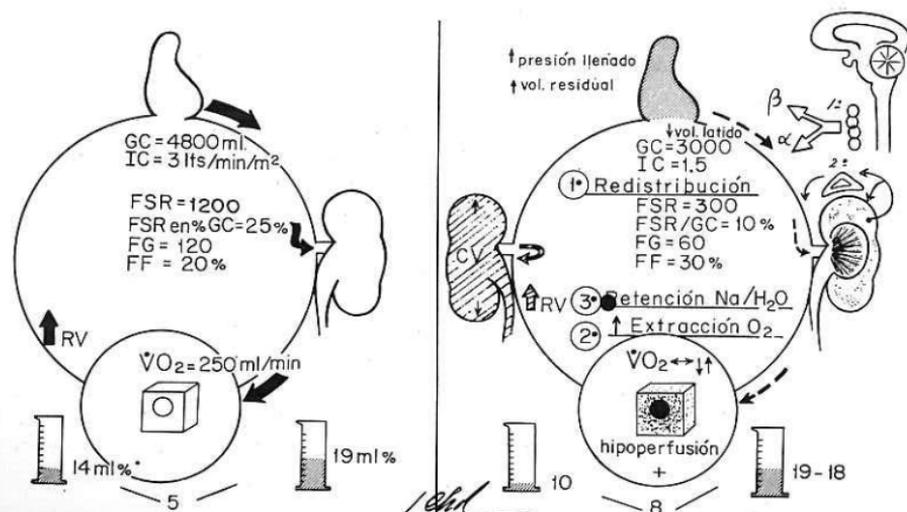
DIURETICOS EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA. FISIOPATOLOGIA DEL SINDROME

RESUMENES DE DIAGNOSTICO Y TERAPEUTICA

capilar pulmonar van a ser consumidos cinco, lo que quiere decir que la sangre venosa contendrá solamente 14 ml. por ciento poco antes de su ingreso al pulmón para sufrir nueva saturación de oxígeno. Las demandas metabólicas basales, medidas como consumo de oxígeno ($\dot{V}O_2$) son un promedio de 250 ml./min. o 135 ml. \times min. \times m². Así, cuando hay adecuado gasto cardiaco en relación a las demandas, habrá adecuada perfusión tisular y adecuado retorno venoso al corazón derecho (fig. 1).

Cuando cualquiera de los dos ventriculos sufre una lesión anatómica, sea inflamatoria, degenerativa o de sobrecarga, que agota con su reserva sus mecanismos defensivos, da lugar a un trastorno de la contracción, trastorno inotrópico. Este se

1 Gasto cardiaco. Izq. Normal: equilibrio aporte-demanda. Der. Insuficiencia cardiaca: desequilibrio aporte-demanda.



expresa por déficit en la contracción sistólica, con disminución del gasto por latido y consiguientemente del flujo sanguíneo anterógrado a la cavidad que falló, lo cual deja un remanente volumétrico intracavitario después de cada expulsión sistólica y produce obligadamente congestión e hipertensión intracavitaria e intracavitaria retrógrada. Así, el gasto cardíaco puede caer de 5 000 a 3 000 ml. \times minuto (índice cardíaco de 1.5 l. \times minuto \times m²). Se establece un desequilibrio aporte-demandas o sea una hipoperfusión tisular generalizada, generalmente de magnitud tolerable a través del tiempo, pero no por ello poco deletérea. Tanto la hipoperfusión tisular anterógrada como la congestión visceral retrógrada son claramente lesivas al organismo y forman parte del síndrome de insuficiencia cardíaca, uno de los grandes constituyentes del gran síndrome de insuficiencia circulatoria generalizada.

Ante la baja del gasto, el organismo pone en juego mecanismos homeostáticos, unos inmediatos y otros tardíos, para contrarrestar la disminución del volumen circulante efectivo. Es mecanismo temprano la hipersecreción de catecolaminas alfa y betamiméticas, provenientes del sistema nervioso autónomo tóraco-lumbar, lo que contribuye a una mejor redistribución del disminuido flujo sanguíneo. Así, los órganos más ávidamente aeróbicos, como son el cerebro, el miocardio y los músculos estriados, mantienen flujos mayores a los basales a expensas de la vasoconstricción de aquellos que no lo son, como es el caso del riñón, el sistema esplácnico, el hígado, la piel, etc. La lentitud circulatoria hace que aumente la extracción de oxígeno al paso de la sangre por los tejidos vasoconstrañidos, por lo que la diferencia final arteriovenosa se incrementa y en vez de cinco ml. por ciento llega a siete o 10 ml. por ciento. Entre los órganos hipoperfundidos por este reflejo se encuentra el riñón cuyo flujo sanguíneo disminuye importantemente, al recibir ahora sólo 300 ml. o sea el 10 por ciento del gasto cardíaco en vez del 25 por ciento. La filtración glomerular disminuye igualmente a 60 ml., aunque en forma menor si se le compara al flujo sanguíneo renal, gracias a vasoconstricción de la arteriola eferente del glomérulo, hecho que incrementa la disminuida presión hidrostática de ese sitio y aumenta la ultrafiltración de plasma. Esta desproporción entre FSR y la FG explica el aumento de la fracción de filtración resultante, ahora de 30 por ciento. Ello constituye un factor de retención de sodio y agua. En forma más tardía este meca-

nismo homeostático se incrementa, ya que la secreción reno-humoral de renina, proveniente de un riñón con presión disminuida, condiciona la liberación de aldosterona, potente mineralocorticoide antinatriurético. Los mecanismos defensivos anti-insuficiencia cardiaca han sido así, tres: a) redistribución de flujo a los diversos órganos; b) aumento en la extracción de oxígeno a nivel tisular, y c) retención renal de sodio y agua (fig. 1).

Trastornos hemodinámicos y neurohumorales en el pseudo-insuficiente cardiaco

No sólo la hiposistolia es capaz de disminuir el gasto cardiaco y dar lugar a un cuadro hidrópico. Existen cuando menos tres mecanismos cardiogénicos y algunos más microvasogénicos o hemogénicos con igual resultante. Nos concretaremos a señalar los producidos a nivel del corazón.

1) Las cardiopatías avanzadas de cualquier etiología producen una disminución del gasto cardiaco que pudiéramos llamar primaria. Esta consiste en la disminución del vaciado cardiaco por hiposistolia, que hemos analizado en líneas previas. Así, la disminución en la contracción sistólica es responsable de disminución en el vaciado cavitario. Ello da como expresión clínica un síndrome hipocontráctil o "congestivo".

2) Como segundo mecanismo hay que señalar el que producen las pericardiopatías, endocardiopatías y miocardiopatías o cardiomiopatías cuando dan lugar a disminución secundaria del gasto con la consiguiente disminución del vaciado cardiaco, pero no por hiposistolia sino por hipodiastolia, por disminución en la relajación diastólica, con disminución del llenado cavitario. Su expresión será un síndrome restrictivo.

3) Finalmente, la que podríamos llamar disminución terciaria del gasto cardiaco con disminución del vaciado, pese a que hay normosisto-diastolia o sea que no hay disminución en la contracción ni en la relajación miocárdica, sino que la disminución del llenado o el vaciado es debida a hipocapacidad intracavitaria, por ocupamiento mecánico de dicha cavidad. Tal es el caso de masas intracardiacas

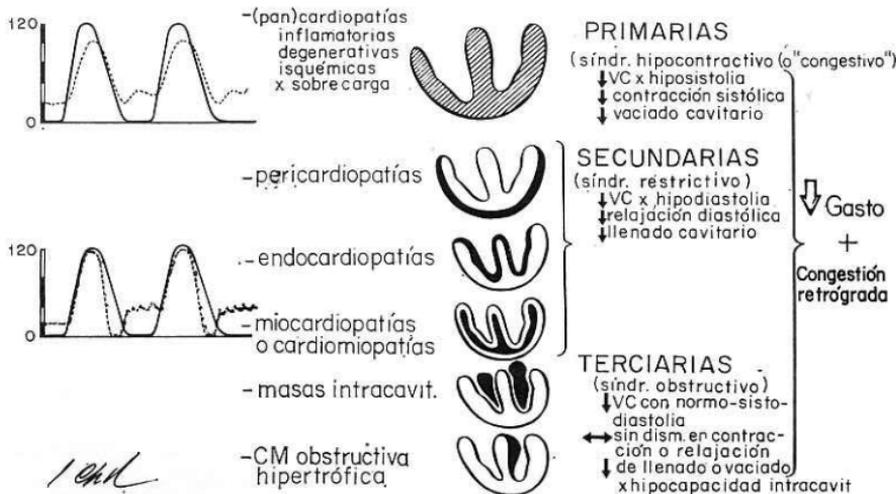
tumorales o trombóticas y de la cardiomiopatía obstructiva hipertrófica o estenosis subaórtica dinámica. Su expresión será un síndrome obstructivo (fig. 2).

Cualquiera de los tres mecanismos es capaz de producir disminución del flujo sanguíneo renal con cuadro hidrópico. Puede haber combinación de ellos.

Disfunción renal en el insuficiente cardiaco

A) Ya se dijo que en condiciones circulatorias normales, el riñón recibe un flujo sanguíneo renal de 1 200 ml. X minuto, o sea el 25 por ciento del gasto cardiaco, y que de ese flujo filtran 120 ml. X min., que contienen 16.8 meq. de Na. En el tubo contorneado proximal, el asa de Henle y el tubo contorneado distal

2 Disminuciones del gasto cardiaco: mecanismos cardiogénicos.

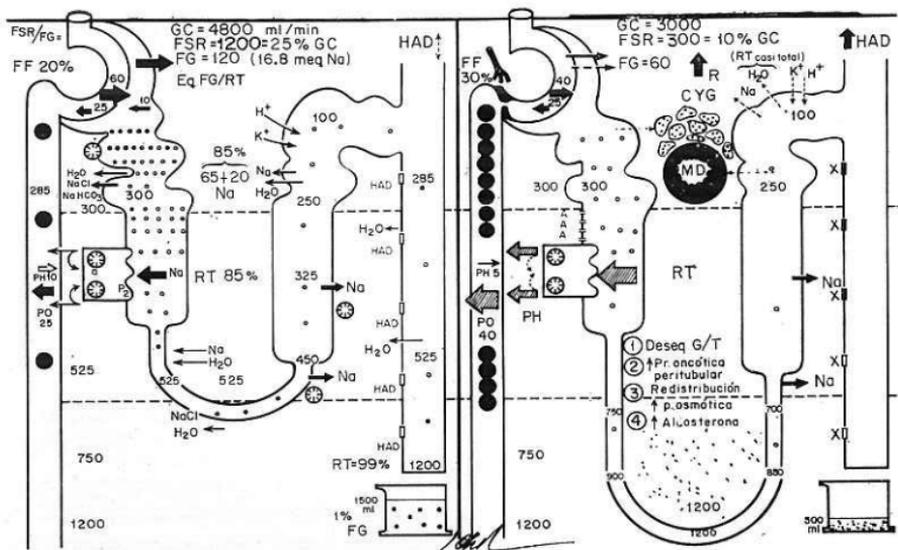


se reabsorbe el 85 por ciento del sodio filtrado (65 + 20 por ciento respectivamente), por lo que cuando hay eficaz filtración glomerular y reabsorción tubular existe un "equilibrio glomérulo-tubular". A nivel glomerular el proceso es de ultrafiltración, por fuerzas físicas que siguen las leyes de intercambio vasculo-tisular comunes en la microcirculación postulada por Starling. Así, una presión hidrostática glomerular de 60 mmHg (es la arteriola del organismo de más alta presión) tiende a trasudar líquido del vaso a la cápsula de Bowman, obrando contras dos fuerzas que se le oponen: la oncótica intravascular, de 25 mmHg y la hidrostática capsular de 10 mmHg. El resultante es una filtración glomerular de 120 ml. \times min. A nivel del túbulo la reabsorción proximal y distal del sodio es casi total, efectuada tanto en forma pasiva como en forma activa gracias a "bombas de sodio". La reabsorción es isosmótica a nivel tubular proximal. En el túbulo contorneado proximal el vaso paratubular presenta una presión hidrostática menor, de 10 mm. Hg, en tanto que la oncótica sigue siendo de 25, por lo que el cruce pasivo de Na lo dirigirá del túbulo al intersticio paratubular y de ahí al vaso lo que es próximo. En condiciones normales el 90 por ciento de la sangre que circula en el riñón lo hace a nivel de los nefrones de la corteza y sólo el 10 por ciento en los de la medula, hecho de importancia dado que los primeros tienen asa de Henle corta mientras que los segundos la tienen larga y, por lo tanto, discurren en la porción medular que es hipertónica, con presión osmótica máxima hasta de 1 200 miliosmoles. De esta hipertonia resulta franca avidez para extraer en el asa de Henle el ion sodio. De acuerdo con la teoría de la contracorriente, donde hay gran permeabilidad para el paso activo del sodio, pero no para el agua, factor que es determinante en la concentración-dilución de la orina. La orina proveniente del contorneado proximal y del asa de Henle llega al túbulo distal para reabsorberse en un 20 por ciento, cifra que unida al 65 por ciento de las porciones anteriores explica el 85 por ciento de reabsorción obligatoria del ion; en ese mismo túbulo distal se secretan en cambio ion K e hidrogeniones. De ahí pasa al colector, donde de no haber hormona antidiurética, hay paso de agua al intersticio y con ello se produce concentración de la orina. De haber secreción de HAD, se bloquea la salida del agua y con ello ocurre dilución de la orina (fig. 3).

B) En el insuficiente cardiaco el *desequilibrio hemodinámico* traerá consigo importantes alteraciones que explican adecuadamente el aumento de reabsorción hidropígena del sodio, a saber:

1) Ocorre un "desequilibrio glomérulo-tubular". Si el gasto cardiaco se ha reducido a 3 000 ml. \times min., sólo 300 ml. van a constituir el flujo sanguíneo renal o sea que habrá una importante disminución del mismo al riñón, en cifra que representa sólo el 10 por ciento del gasto cardiaco. La filtración glomerular disminuye en grado menor, posiblemente por compensación de la arteriola eferente que se contrae bajo la acción de catecolaminas y mantiene una presión hidrostática glome-

3 Mecanismo de filtración glomerular. Izq. Normal. Der. Insuficiencia cardiaca.



regular de 40 mm. de Hg. Disminuida y todo, es aún superior a las fuerzas que se le oponen, 25 de oncótica glomerular y 10 de la hidrostática intratubular, y el poco Na filtrado va a ser reabsorbido casi totalmente en el tubo contorneado proximal. Ante baja filtración, habrá cabal reabsorción.

2) Como resultado de la desproporción que hay entre la disminución del FSR y la FG, la fracción de filtración aumenta a 30 por ciento. Ello da lugar a que en el vaso paratubular la presión oncótica aumente a 40 mm. de Hg, dada la mayor concentración de proteínas, que atrae pasivamente líquido del intersticio peritubular, máxime cuando a ese nivel la presión hidrostática ha disminuido a 5 mmHg y la hidrostática intersticial ha aumentado por la mayor reabsorción de Na y agua.

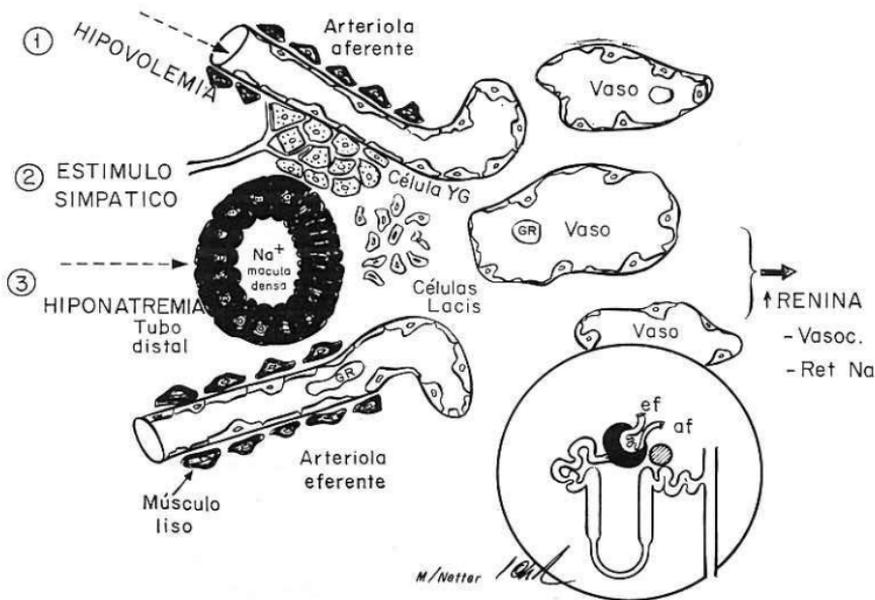
3) La vasoconstricción renal redistribuye el escaso flujo sanguíneo renal. Ahora el 90 por ciento del mismo circula por los nefrones yuxtamedulares, los que tienen asa de Henle larga que discurre por la medula, cuyo intersticio es hipertónico en relación al intratubular, luego la sangre circulante en ellos estará bajo la influencia de la presión osmótica del intersticio, que se convierte en fuerza activa capaz de incrementar la reabsorción, a diferencia de la porción del túbulo contorneado proximal, donde la isotonia a ambos lados no es fuerza de intercambio iónico. Este desfaseamiento sanguíneo córtico-medular es factor importante en la reabsorción activa y pasiva de Na en el insuficiente cardíaco (fig. 3).

4) Ante la hipoperfusión renal con disminución de la presión de su pulso aparece un estímulo hormonal antinatriurético, al hiperfuncionar el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Esta alteración puede aparecer debido a tres mecanismos propuestos: a) la disminución en la presión del pulso renal o la hipovolemia pueden activar, a través de presorreceptores, las células del aparato yuxtaglomerular, ricamente cargadas de gránulos de renina. Este aparato se encuentra en la proximidad de la pared de la arteriola aferente del glomérulo; b) la disminuida carga de sodio al túbulo puede, a nivel de las células de la mácula densa, servir de estímulo a través de osmorreceptores a las también vecinas células del aparato yuxtaglomerular. El túbulo contorneado distal, con su mácula densa, queda también en estrecho contacto anatómico con el aparato yuxtaglomerular, que como se dijo queda próximo a la arteriola aferente del glomérulo; c) el estímulo homeostático del simpático

podiera desencadenar la liberación de los gránulos de renina a nivel del aparato yuxtaglomerular. Estos osmo y presorreceptores renales no son los únicos: existen al menos otros, cefálicos, que viajan por vía vagal, activados por disminuciones del flujo sanguíneo efectivo o por la hiponatremia, demostrados hace algunos años por Barter (fig. 4).

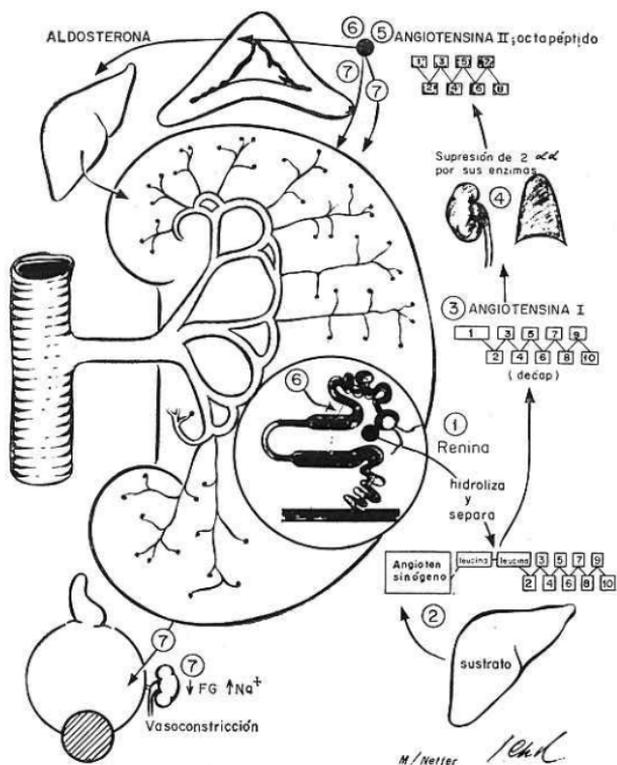
La renina, una enzima proteolítica, actúa sobre el angiotensinógeno, y se forma así la angiotensina I. Esta tiene escaso efecto vasodepresor, pero se transforma en angiotensina II, ésta sí fuertemente vasodepresor. Sus niveles circulantes son man-

4 Esquema del aparato yuxtaglomerular.



DIURETICOS EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA. FISIOPATOLOGIA DEL SINDROME

RESUMENES
DE DIAGNOSTICO
Y TERAPEUTICA



- ① Renina , ② Sustrato , ③ Angiotensina I ,
④ Enzima , ⑤ Angiotensina II , ⑥ Aldosterona ,
⑦ \uparrow Tono vascular .

5 Sistema renina-angiotensina-aldosterona.

tenidos en balance gracias a varias angiotensinas, que rompen la molécula en fragmentos inactivos. Aparte de incrementar la vasoconstricción renal y con ello las alteraciones funcionales señaladas previamente, dicha sustancia sirve de estímulo a la corteza suprarrenal, haciéndole liberar su mineralcorticoide fuertemente antinatriurético: la aldosterona. Esta sustancia, tanto a nivel del túbulo contorneado proximal como del distal, fomenta la reabsorción de sodio y aunque es mecanismo de importancia secundaria en el insuficiente cardiaco, no deja de tener significado fisiopatológico. En estos pacientes pues, no sólo se produce un aumento de la aldosterona sino que ésta es pobremente inactivada por el hígado congestivo de esos pacientes, quienes son, por lo tanto, portadores de un hiperaldosteronismo secundario, que debe diferenciarse del primario, de punto de partida suprarrenal.

Papel de los diuréticos en el tratamiento del insuficiente cardiaco

Si la insuficiencia cardiaca presupone una disminución de la capacidad contráctil del miocardio ventricular, con disminución del gasto en relación a las demandas metabólicas tisulares, el tratamiento debe ser: a) etiológico, b) sindromático. Con referencia a este último cabría: 1) aumentar el aporte; 2) disminuir las demandas; 3) corregir la retención líquida y la congestión visceral, productos tanto de la falla cardiaca en su función de bomba, como del intento homeostático del organismo para contrarrestar la hipovolemia relativa.

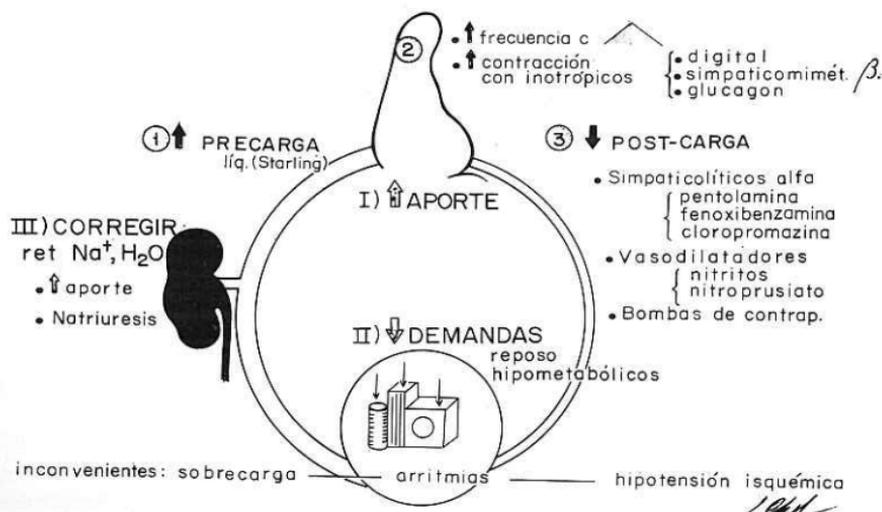
Para aumentar el gasto cabría: a) aumentar la precarga, o sea, mediante líquidos incrementar el retorno venoso al corazón derecho. Mientras la ley de Starling estuviera aún operante, cabría ese intento terapéutico. Sin embargo, en un paciente así, poca o nula ventaja cabría esperar y si en cambio inconvenientes y riesgos, como el edema pulmonar. De hecho, ya el riñón intentó este mecanismo y retuvo líquidos, con lo que forzó al máximo la posibilidad de aumentar el gasto sin aumentar desproporcionadamente las presiones intracardiacas; b) cabría igualmente disminuir la postcarga, o sea, las resistencias arteriolas sistémicas para mejorar la eficiencia del ventrículo izquierdo. Ha surgido así, como novedad, el tratar la insuficiencia cardiaca y aun el choque con simpaticolíticos alfa (pentolamina, fenoxibenzamina,

DIURETICOS EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA. FISIOPATOLOGIA DEL SINDROME

RESUMENES DE DIAGNOSTICO Y TERAPEUTICA

cloropromazina, etc.), así como con vasodilatadores energicos (nitritos, nitroprusiats), o con bombas de ayuda mecánica circulatoria. El peligro de este método es la hipotensión con isquemia, particularmente coronaria; c) cabría finalmente, para aumentar el gasto, aumentar la frecuencia cardiaca, hasta cierto límite razonable, o aumentar la fuerza inotrópica del miocardio mediante cardiotónicos. El más eficaz es la digital, dado que aumenta el gasto por latido, con bradicardia, o sea disminuyendo el consumo de O_2 del miocardio. Los simpaticomiméticos de tipo betaestimulante (tipo isopropil-arterenol o dopamina) son menos fisiológicos, dado que causan taquicardia y aumentan el consumo de oxígeno. El glucagon, como cardiotónico, puede tener ventajas, pero su uso aún está en estudio (fig. 6).

6 Tratamiento de la insuficiencia cardiaca.

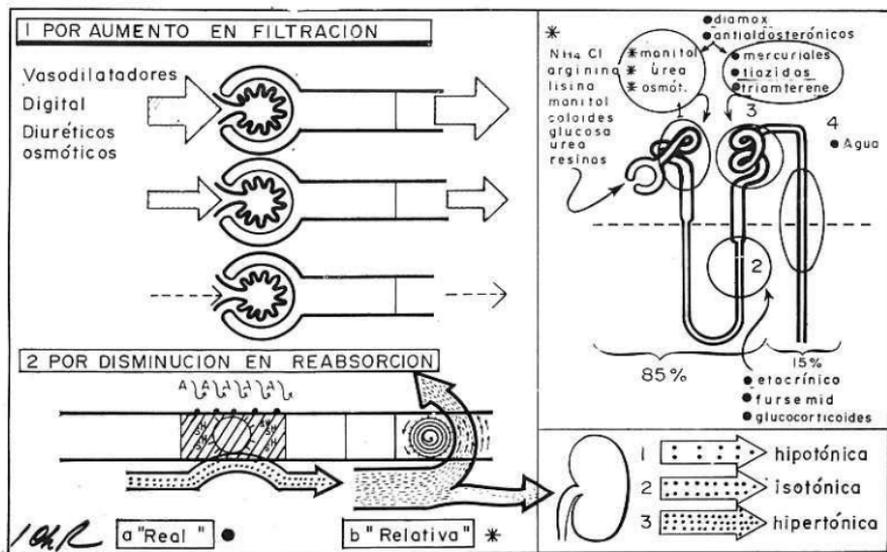


Tratado el aumento del gasto con las medidas anteriores, y la disminución de las demandas con reposo y con hipometabólicos, queda a los diuréticos el corregir la retención de sodio y agua mediante su efecto renotrópico, que disminuye la aumentada reabsorción de ese ion.

Medicamentos

Se definen como sustancias que mediante efecto renotrópico aumentan la excreción de sodio y con ello el volumen urinario, tanto en el sano como en el enfermo. Sus

7 Mecanismos de acción de los diuréticos.



mecanismos de acción son básicamente dos: 1) aumentar la filtración glomerular y con ello la carga osmótica que debe reabsorber el túbulo. Tal sería el caso de la digital, los vasodilatadores como xantinas y dopamina, y algunos diuréticos osmóticos del tipo de los coloides y sustitutos del plasma; 2) disminuir la reabsorción tubular, o sea bloquear la reabsorción del sodio cuando menos en forma relativa, como sería el caso de los diuréticos osmóticos, con los cuales no se produce el bloqueo a nivel celular, pero es tanta la oferta osmótica que la célula no es capaz de recoger toda la que pasa frente a ella y deja fugar una porción. Así, la disminución en la reabsorción puede hacerse mediante cualquiera de estos tres mecanismos: a) interfiriendo con el proceso enzimático de las células tubulares; b) interfiriendo competitivamente con la aldosterona, cuyo efecto a nivel tubular es antinatriurético; c) ofreciendo al túbulo una carga osmolar excesiva y produciendo así una diuresis osmótica (fig. 7).

De los numerosos productos diuréticos hoy en uso conviene destacar: 1) la aminofilina por vía intravenosa, que mediante vasodilatación aumenta la filtración glomerular; 2) los diuréticos de "asa", como son el ácido etacrínico y el furosemide, que bloquean la reabsorción activa del sodio a nivel de la porción ascendente del asa de Henle; 3) las tiazidas, los antialdosterónicos y el triamterene, que actúan básicamente a nivel del túbulo contorneado distal; 4) el inhibidor de la anhidrasa carbónica (diamox), cuya acción es a nivel del tubo contorneado proximal y que, como diurético es leve, pero por su efecto bicarbonatourético se diferencia del natriclorourético común de los otros, por lo que es útil para corregir alcalosis hipoclorémicas y para potenciar la diuresis.

En el cuadro 1 se señalan las características diferenciales principales de estos diuréticos.

Los diuréticos pueden usarse en forma intermitente o diaria. Dada la tendencia de la mayoría de ellos a desarrollar refractoriedad como resultado de su uso (excepto los antagonistas de la aldosterona), la administración intermitente es aconsejable, pese al inconveniente obligado de las fluctuaciones del peso del paciente. La combinación en el uso de los diuréticos es no sólo permisible sino eficaz. Suele ser deseable iniciar el tratamiento con tiazidas en forma intermitente, agregar después

Cuadro 1

	Mecanismo	Efecto renal y extrarrenal	Utilización	Inconvenientes
Xantinas Aminoflilina AMP, 10 c.c. con 0.25 mg. IV	Vasodilatación glomerular ¿Inotrópico? F.S. y ↑ F.G. Carga osmótica	Saluresis leve Broncodilatación	Potenciar diuresis refractaria	Parenteral
Tiazidas Deriv. benzotiadiazina Ftalimidinas Quinazolinas Metolazona	Bloqueo enzimático en reabs. tubular distal	Saluresis moderada (↓ con alcalosis y ↑ con acidosis) Kaluresis Cloruresis	Diuresis suave, de mantenimiento Hipotensor suave Uso intermitente	Hipocalcemia Hiponatremia Hiperglicemia Gota Tendencia a refractoriedad Horizontalización curva-dosis
Deriv. Ac. antranílico (Furosemid; 40 mg.) Deriv. Ac. fenoxiacético (Etarínico; 50 mg.)	Bloqueo enzimático en reabs. tubular de asa ascendente de Henle	Saluresis intensa, en minutos (no inactivada ni potenciada) Kaluresis Hidrogenouresis	Diurético poderoso Relación linear potencia-dosis ¿Hipotensor? Uso intermitente	Hiponatremia Hipocalcemia
Inhibidores de la anhidrasa carbónica. "Diamox" (250 mg.)	Bloqueo mecanismo de Pitts (↓ génesis H en tubo proximal y distal)	Bicarbonaturesis con retención de H Acidificación interna con orina alcalina ↓ presión ocular	Diurético leve, potenciador de diuresis ante saluréticos y corrector de alcalosis hipoclorémica Uso intermitente	Escasa diuresis Somnolencia Rápida tolerancia
Antagonistas de la aldosterona Espiro lactona (25 mg.) Pteridinas (Triamtirene, 100 mg.) Amiloride (Danedion)	Antagonista competitivo en túbulo distal. Bloqueo, reabsorción No es antagonista competitivo. Bloqueo en reabsorción distal	Saluresis en el hiperaldosteronémico Retención de H y K Igual aunque actúa incluso sin hiperaldosteronismo	Diuresis (leve), variable, sin kaluresis Uso continuo Diurético eficaz, coadyuvante, asociable	Retención de K Retención de K
Organomercuriales	Bloqueo enzimático en tubo proximal y distal (reabsorción isosmótica)	Saluresis importante con mayor cloruresis, inactivada por alcalosis	Diurético eficaz	Parenteral Mercurialismo

DIURETICOS EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA. FISIOPATOLOGIA DEL SINDROME

RESUMENES
DE DIAGNOSTICO
Y TERAPEUTICA

antialdosterónicos en forma continua; si no hubo buena respuesta o si falla, pasar al ácido etacrínico y al furosemide. Para casos refractarios, a lo anterior podrá agregarse aminofilina intravenosa o cargas vigiladas de manitol en pacientes hospitalizados.

Los diuréticos actuales constituyen pues, un arma poderosa en el tratamiento sindromático del insuficiente cardiaco.

REFERENCIAS

- Chávez-Rivera, I.: *Cardioneumología fisiopatológica y clínica*. Edit. Universidad Nacional Autónoma de México. 1:448, 1974.
- Laragh, J. H. y Bradley, S. E.: *Diuretic therapy in cardiac failure*. Mod. Concepts Cardiovasc. 29:619, 1960.
- Lequime, J. Simposio: *Les diurétiques*. Acta Cardiol. Scand. 17:5, 1962.
- Mudge, G. H. y Brazeau, P.: *Drugs affecting renal function and electrolyte metabolism*. En: *The pharmacological basis of therapeutics*. Goodman, L. S. y Gilman, A. (Eds.). 3a. ed. Nueva York, Mc Millan Co., 1965, p. 820.
- Simposio: *Modern diuretic therapy in the treatment of cardiovascular and renal diseases*. Londres, 1972. *Diuretic, a review of abstracts from the world-wide medical literatura 1968-1971*. Excerpta Medica, Amsterdam, Pub., pp.1-102.
- Black, D. A. (Ed.): *Diuretics*. En: *Renal disease*. 3a. ed. Blackwell Scientific Publication, 1973, pp.655-704.