

TRABAJOS DE REVISION

DEPARTAMENTO DE BIOQUIMICA Y BIOLOGIA MOLECULAR.

“MECANISMOS MOLECULARES IMPLICADOS EN LA FUNCION RENAL DE DIURETICOS DE ALTA EFICACIA”.

Amores, V.

INTRODUCCION

Los diuréticos constituyen un grupo de fármacos que actuando sobre el riñón son capaces de provocar un aumento en el volumen de orina excretada. Facilitan no sólo la eliminación de agua sino, lo que tal vez es más importante la eliminación de sales.

Son medicamentos ampliamente prescritos, encontrándose entre los siete primeros grupos de medicamentos más ampliamente utilizados y su disponibilidad no sólo ha supuesto un beneficio terapéutico a numerosos pacientes, sino que al mismo tiempo ha proporcionado un instrumento de trabajo con el que investigar el comportamiento funcional del riñón.

En los últimos años se han publicado un gran número de revisiones sobre las acciones y usos clínicos de los diuréticos. Estos textos ofrecen amplias referencias no solamente sobre los diuréticos sino también sobre la función del riñón y el balance de electrolitos. Este trabajo se centra en la recopilación de los nuevos conocimientos acumulados desde las últimas revisiones, con particular interés en la farmacología y bioquímica de los agentes diuréticos de alta eficacia.

Puesto que se trata de fármacos que actúan especialmente sobre el riñón, resulta imprescindible tener presente los conocimientos relativos a la estructura y función de este órgano, pues constituyen el fundamento de acción y de su correcta utilización en clínica.

ESTRUCTURA DEL RIÑÓN

Los riñones están constituidos por varios miles de unidades semejantes tanto funcional como estructuralmente. En cada una de estas unidades —nefronas— se distinguen tres partes:

Corpúsculo de Malpighi: formado por el glomérulo, conjunto de capilares situados entre la arteria aferente y eferente y recubiertos por la cápsula de Bowman que da nacimiento al túbulo renal.

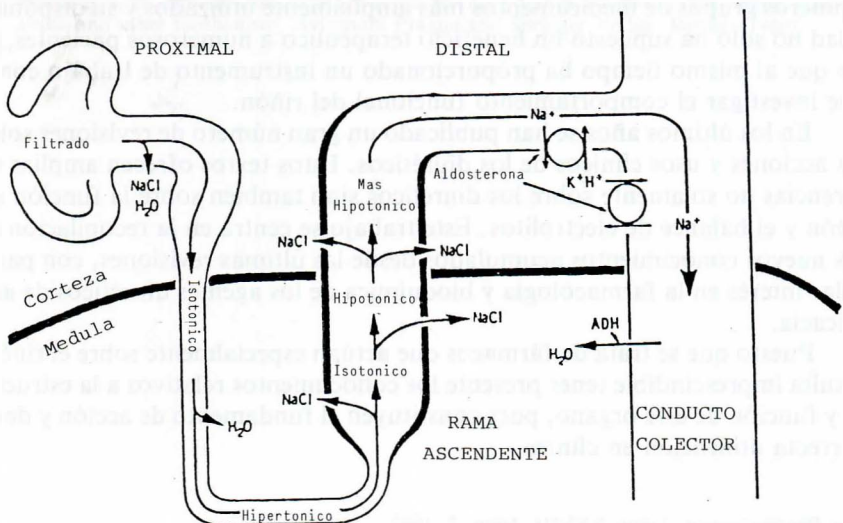
Túbulo renal, constituido por tres partes principales: Túbulo proximal, Asa de Henle y Túbulo distal.

El túbulo proximal, presenta forma contorneada, y está compuesto por células cuyas partes luminales tienen un borde en "cepillo" debido a la presencia de numerosas microvellosidades.

El asa de Henle comprende un segmento descendente (pars recta) continuación del túbulo proximal; un segmento delgado descendente y ascendente y un último segmento grueso ascendente. El segmento delgado del asa de Henle nace bruscamente del segmento grueso descendente; posee un diámetro menor que el segmento proximal o distal y puede formar el tramo descendente, el codo, y parte de la rama ascendente del asa.

El túbulo distal constituye la rama ascendente del asa. Presenta forma rectilínea hasta la altura del corpúsculo renal, contorneándose a partir de este punto aunque menos que el túbulo proximal.

Túbulo colector, se encuentra a continuación del túbulo distal. Embriológicamente no pertenece a la nefrona pero como interviene en la formación de la orina, funcionalmente se le considera parte de ella. Fig. n.º 1.



MECANISMO DE LA FUNCION RENAL

A través de los capilares del glomérulo y del epitelio de la cápsula se produce la filtración glomerular cuyo resultado es un ultrafiltrado de igual composición que el plasma pero sin proteínas que se someterá a procesos de reabsorción y secreción a lo largo del túbulo renal con objeto de mantener una composición óptima y constante del plasma.

Así, en el túbulo contorneado proximal se reabsorbe del 70 al 80 % del filtrado glomerular. El Na^+ se reabsorbe activamente y el agua le sigue de forma pasiva (Giebich, 1960) por lo que el fluido tubular permanecerá isoosmótico con el plasma.

El fosfato se reabsorbe también, mediante un sistema de transporte dependiente del Na^+ .

En la rama ascendente del asa de Henle se realiza un proceso muy intenso de reabsorción activa de Cl^- y de Na^+ pero no de agua.

A nivel del túbulo distal y del túbulo colector se produce una secreción de K^+ de naturaleza pasiva (Jacobson y Kokko, 1976) debido a que la reabsorción de Na^+ a ese nivel determina un potencial eléctrico negativo que atrae el catión potasio hacia la luz tubular, dando lugar así, a un intercambio sodio-potasio; un proceso que está estimulado por la aldosterona (Selkurt 1976).

La secreción activa de los iones hidrógeno (H^+) a través de los túbulos renales tiene una gran importancia por su decisiva influencia en la regulación del equilibrio ácido-básico del organismo y por su íntima relación con los mecanismos de acción de algunos diuréticos.

CLASIFICACION DE LOS DIURETICOS

Desgraciadamente no existe un sistema sencillo y comprensible que clasifique con eficacia todos los diuréticos que hay. Sería muy eficaz una clasificación basada en los mecanismos moleculares de actuación pero, para la mayoría de los de uso habitual el conocimiento de la base bioquímica de su acción diurética es muy incompleto.

Cuando se trata de clasificar en relación a la estructura química, también se presentan problemas, ya que existen grupos de diuréticos con estructura semejante pero farmacología completamente diferente.

El lugar de acción en la nefrona también pareció un buen método pero se comprobó que varios diuréticos actuaban a la vez sobre diferentes segmentos de la misma.

En la presente clasificación hemos pretendido agrupar los diuréticos según las máximas cantidades de sales filtradas y excretadas en la orina en respuesta a su uso.

1.- *Diuréticos de alta eficacia.* (Fracción máxima de excreción de Na^+ , superior al 15 %). Lugar de acción (aunque no exclusivo): Asa ascendente gruesa.

- | | |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------|
| a) Organomercuriales: | <i>Mersalil</i> |
| b) Ácidos fenoxiacéticos: | <i>Ácido etacrínico</i> |
| c) Sulfamoiil benzoatos: | <i>Furosemida</i> , Bumetanida,
Piretanida, Azosemida. |
| d) Aminopirazolinonas: | Muzolimina |
| e) Aminometilfenoles: | Mk 447 |
| f) Tiazolidonas: | Etozolina, Ozolinona |

2.- *Diuréticos de eficacia media.* (Fracción máxima de excreción de Na^+ , entre 5 y 10 %). Lugar de acción: Túbulo distal inicial.

- | | |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| a) Benzotiadiazinas: | Tiazidas, Hidrotiazidas. |
| b) Heterociclos relacionados: | Ftalimidinas, Quinazolinonas
Bencenosulfonamidas,
Clorobenzaminas. |
| c) Ácidos fenoxiacéticos: | Diuréticos uricosúricos
polivalentes. |

3.- *Diuréticos débiles o coadyuvantes.* (Fracción máxima de excreción de Na^+ inferior al 5 %).

- | | |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| a) Xantinas: | Manitol, Isosorbitol. |
| b) Diuréticos ahorradores
de potasio: | Antagonistas competitivos de
la aldosterona, Pteridinas y
Pirazincaboxamidas. |

DIURETICOS DE ALTA EFICACIA

Dentro de los diuréticos de alta eficacia, hemos escogido tres de ellos —Mersalil, Furosemida y ácido Etacrínico— para revisar en profundidad, las acciones y los efectos metabólicos que determinan, puesto que son tres de los diuréticos que más uso han tenido, caso del mersalil, o tienen —furosemida, ácido etacrínico— en la práctica clínica.

Durante cuarenta años los organomercuriales gozaron de la supremacía como diuréticos, al ser los únicos disponibles de alta eficacia. Pero la aparición casi simultánea de la furosemida y el ácido etacrínico, dos diuréticos de gran potencia, oralmente activos, y con menores efectos secundarios, propició el que los mercuriales quedaran relegados a un segundo término, empleándose sólo ocasionalmente en enfermos hospitalizados refractarios a los diuréticos más recientes.

MERSALIL.— Es un derivado del propilmercurio. Para la eficacia de la acción diurética se requiere que el compuesto se disocie intrarenalmente y que-

den libres iones mercúrico. La acción se anula por los agentes quelantes y es favorecida por la acidificación del medio por facilitar la acción de dichos iones.

Farmacocinética. - El mersalil se absorbe bastante bien cuando se administra por vía parenteral en forma de sales sódicas. Se combina con las proteínas plasmáticas y se distribuye por todos los órganos, concentrándose en gran cantidad en la zona cortical del riñón, concretamente en los túbulos proximales.

Tras la inyección intraperitoneal estos diuréticos dan lugar a una diuresis copiosa como consecuencia de su combinación con grupos —SH en la rama ascendente del asa de Henle. La diuresis comienza a los 30-60 minutos y es máxima a las 2-3 horas.

La administración demasiado frecuente o dosis elevadas pueden provocar intoxicación mercurial o mercurialismo debido a la acumulación del compuesto que se manifiesta por lesiones renales de tipo degenerativo principalmente en los túbulos proximales.

Lugar y mecanismo de acción. - Según algunos autores (Pitts, 1964, entre ellos) el mersalil ejerce su acción diurética inhibiendo la reabsorción de Na^+ a nivel del túbulo proximal mientras que otros, opinan que es probable que el efecto principal de los mercuriales se ejerza en la rama ascendente del asa de Henle y sobre el túbulo distal.

Esta inhibición de la reabsorción tubular se considera como un primer grado de intoxicación mercurial por inhibición de los enzimas que rigen el transporte iónico activo, especialmente, la bomba de sodio. Estos enzimas contienen grupos sulfhidrilos libres que pueden combinarse con los iones mercúrico liberados por el diurético con lo que quedan inutilizados y se impide la reabsorción de Na^+ .

La ionización del mercurio en las células del túbulo renal se cree que está influenciada por la concentración de H^+ y es mayor a pH ácido. De acuerdo con esto, la acidosis favorece la efectividad de los mercuriales mientras que la alcalosis la inhibe.

En las experiencias realizadas con cortes de corteza renal, se ha puesto de manifiesto que el mersalil inhibe los flujos de Na^+ y Ca^{++} de los cortes al medio (Matsushima y Gemba, 1979) además, también disminuye los niveles celulares de ATP, apoyando así la hipótesis de que este flujo de Ca^{++} sea dependiente de energía. Como quiera que otros autores, por su parte, han puesto de manifiesto en fracciones microsomales de corteza renal de ratas que el mersalil inhibe la ATPasa dependiente de Ca^{++} , se ha especulado con que esta inhibición sea la responsable de la supresión de la salida de Ca^{++} .

Algo semejante ocurre con el transporte de Mg^{++} . En experiencias realizadas con cortes de corteza renal, el mersalil inhibe la entrada de Mg^{++} a éstos, lo cual puede ser debido a una disminución de la concentración celular de ATP (Matsushima y Gemba, 1980). Por su parte Gemba y Nishimura (1977)

mostraron que la ATPasa dependiente de Mg^{++} de los microsomas de corteza renal se inhibe por mersalil por lo cual podría pensarse que esta ATPasa fuese responsable del transporte de Mg^{++} . Actualmente se investiga esta posibilidad ya que existe una hipótesis alternativa que sugiere que el mersalil afecta directamente al transportador de Mg^{++} en la membrana celular de la corteza renal.

Entre los efectos metabólicos que este diurético ejerce sobre la corteza renal, se ha visto que inhibe completamente la actividad de glutaminasa dependiente de fosfato en mitocondrias aisladas (Kovacevik y cols. 1980).

El mersalil inhibe también muy significativamente la síntesis renal de glucosa en ratas, tanto "in vitro" como "in vivo".

Estos efectos se explicarían por una gran capacidad de inhibición del transporte mitocondrial del piruvato, así como de los principales enzimas del flujo glucolítico-gluconeogénico, (Amores y cols., 1986).

En otro orden de cosas, la nefrotoxicidad inducida por los diuréticos mercuriales ha sido atribuida a la peroxidación de lípidos del riñón. Así, Fujita y Fujimoto (1981) encuentran que el mersalil promueve marcadamente la peroxidación lipídica en mitocondrias y en sobrenadante de corteza renal de rata. Sus resultados sugieren que esta peroxidación está mediada por radicales libres o anión superóxido producidos probablemente por la rotura del enlace C-Hg en el mersalil. Por lo tanto, este diurético puede promover daño oxidativo en el tejido inhibiendo el sistema defensivo de la glutación peroxidasa y sirviendo posiblemente como un iniciador de procesos de radicales libres.

ACIDO ETRACRINICO Y FUROSEMIDA.- Estos dos fármacos pertenecen al grupo de los denominados de "alto techo" debido a que las curvas de dosis/respuesta continúan su elevación incluso a dosis muy altas, sin alcanzar un "plateau".

Han sido los más estudiados tanto clínica como experimentalmente y se caracterizan por una serie de rasgos comunes:

- Acción intensa y de rápida iniciación.
- Inhibición del transporte de Na^+ y Cl^- en la rama ascendente del asa de Henle.
- Independencia en su acción de los cambios en el equilibrio ácido-base.

Aunque la mayoría de los diuréticos que pertenecen a este grupo son ácidos carboxílicos, tienen pocos rasgos estructurales en común. Son por tanto, un grupo farmacológico antes que químico.

Farmacocinética.- Tanto la furosemida como el ácido etacrínico se absorben muy bien por todas las vías; se distribuyen combinándose en gran proporción con las proteínas plasmáticas y se excretan por vía renal mediante filtración glomerular y secreción túbular.

ACIDO ETACRINICO.- El ácido etacrínico se descubrió como resultado de la búsqueda de inhibidores no mercuriales de sistemas enzimáticos con

grupos activos sulfidrilos, en un intento de producir un diurético de alta eficacia careciendo del potencial tóxico de los mercuriales.

Acción diurética. - El ácido etacrínico produce marcadas respuestas saluréticas de rápida iniciación y duración corta. La saluresis inducida por este diurético va generalmente acompañada por un descenso en el pH urinario pero sin carbonato en la orina; la acidez titulable así como la excreción de amonio se encuentran incrementadas. No se altera la excreción de fosfatos mientras que el Ca^{++} y el Mg^{++} urinarios aumentan en proporción a la magnitud de la respuesta salurética.

Lugar y mecanismo de acción. - El lugar de actuación a nivel renal del ácido etacrínico se ha identificado con la porción medular de la rama ascendente del asa de Henle (Goldberg, 1964). Los estudios de microperfusión tubular han mostrado que el fármaco actúa inhibiendo el transporte activo de Cl^- en este segmento. Esta inhibición de la reabsorción activa de Cl^- explica la inhibición del transporte de ClNa en el riñón.

En general el ácido etacrínico es un inhibidor del transporte de electrolitos, afectando al metabolismo del riñón (Kleinzeller y Epstein, 1969, Macknigh, 1969) así como al de otros tejidos (Bittar y cols., 1968).

Diversos autores han puesto de manifiesto que la incubación de cortes de corteza renal con ácido etacrínico, inhibe la salida de Ca^{++} intracelular, aumentando su entrada, lo cual parece ser una manera de inhibirse la bomba de salida de Ca^{++} (Matshushima y Gemba, 1979).

Estos mismos autores en experiencias con cortes de corteza renal han evidenciado la inhibición en la entrada de Mg^{++} por el ácido etacrínico.

Estos efectos sobre el transporte de iones se acompaña con otros efectos metabólicos ejercidos por este diurético como son el aumento en el contenido de agua (Epstein, 1972), la reducción en el consumo de oxígeno en los tejidos intactos y en el contenido tisular de ATP (Eknayan y cols., 1975). El descenso en la concentración tisular de ATP tiene lugar por inhibición de la producción de energía por la célula mediante glucólisis y fosforilación oxidativa.

Diferentes autores también han comprobado como el ácido etacrínico inhibe el transporte activo de Na^+ en distintos tipos de células. Es generalmente aceptado que la $\text{ATPasa Na}^+\text{K}^+$ está íntimamente asociada a la bomba de Na^+ en el riñón.

El efecto inhibidor de éste último sobre el transporte de Na^+ podría, por tanto, explicarse igualmente bien por su inhibición de la producción de ATP como por su efecto inhibidor directo sobre la $\text{ATPasa Na}^+\text{K}^+$ (Epstein, 1972). Por otro lado, el papel principal ejercido por el transporte de Cl^- en la acción de los diuréticos, ha sido pasado por alto durante muchos años y, sin embargo, parece probable que este transporte de Cl^- "reabsortivo" en el asa de Henle represente un proceso de transporte ligado a la $\text{ATPasa Na}^+\text{K}^+$ (Lant, 1981).

Recientemente Amores y cols. (1986) han comprobado que el ácido eta-

crónico reduce también la capacidad gluconeogénica renal en ratas como consecuencia de su acción inhibidora sobre la gliceraldehidrofosfato deshidrogenasa, reducción que es mucho más acusada "in vitro" dada la capacidad que presenta este diurético de acumularse en el riñón.

Duggan y Noll (1965) relacionaron la actividad hacia los grupos sulfidrilo del ácido etacrínico y sus análogos con la eficacia diurética de estos compuestos. No hay duda de que el ácido etacrínico reacciona con los grupos sulfidrilo tanto "in vitro" como "in vivo".

Sin embargo parece improbable que esta propiedad sea necesaria y suficiente para explicar sus efectos inhibidores sobre el metabolismo (Epstein, 1972; Woltersdorf, y cols. 1978).

El ácido etacrínico se ha encontrado que reduce la resistencia vascular en varias situaciones. Gran parte de esta vasodilatación renal es atribuible a la elevación en la concentración renal de prostaglandinas, formadas por verse incrementada su síntesis a partir del ácido araquidónico.

Además, el ácido etacrínico inhibe a dos de las principales enzimas que catabolizan las prostaglandinas como son 15-hidroxi prostaglandina deshidrogenasa y PGE-9-cetoreductasa (Stone y Hart, 1976). El ácido etacrínico también produce una hipersecreción inmediata de renina principalmente por su efecto sobre los receptores de presión intrarenales en la arteriolas aferentes y por activación del mecanismo de la mácula densa (Nascimento y cols, 1979).

Igual que ocurre con otros diuréticos de este tipo, todavía no está claro qué parte de la respuesta diurética se debe únicamente a la interferencia directa con los sistemas de transporte en los lugares específicos de membrana, y cuanto a los efectos secundarios resultantes de la liberación que conlleva del flujo sanguíneo en las diferentes zonas del riñón.

FUROSEMIDA.- La furosemida tras la administración oral produce una rápida respuesta salurética con un máximo a los 20-30 minutos, completándose su efecto dentro de las 3-4 horas.

Existen considerables evidencias (Quamme, 1981) que indican que la furosemida inhibe el transporte activo de cloruro en el asa de Henle. Además de aumentar por tanto la excreción de ClNa , la furosemida produce un aumento pronunciado en la excreción urinaria de Ca^{++} y Mg^{++} .

Distintos estudios de eliminación renal han indicado que la calciuria y magnesuria son proporcionalmente mayores que la nutriuresis observada (Duarte, 1968; Sotornik y cols., 1969; Walser, 1973).

Antoniou y col. (1969) encontraron un aumento mayor en la eliminación de Ca^{++} que en la Na^+ tras la administración de furosemida y sugirieron que esto se debía a la inhibición de la reabsorción de Ca^{++} en el túbulo cotorneado distal mayor que para el caso del Na^+ . Por lo tanto, además de los efectos sobre el transporte dentro del asa de Henle, la furosemida puede conducir a una disminución selectiva en la reabsorción de Ca^{++} y Mg^{++} en el túbulo distal

mientras que el Na^+ se reabsorbería por un mecanismo no compartido con los anteriores cationes.

Quamme (1981) al encontrar resultados similares sugiere como hipótesis el que la furosemida inhiba un mecanismo de reabsorción en el asa de Henle de mayor avidez por los cationes divalentes que por el Na^+ monovalente. También es interesante destacar de sus resultados el que la reabsorción de Ca^{++} y Mg^{++} parece depender más de la concentración en que se encuentran estos iones que de la reabsorción neta de Cl^- . Esto sugiere que la reabsorción de Ca^{++} depende de la reabsorción de Cl^- únicamente en tanto en cuanto refleja la diferencia de potencial transepitelial.

Burg y cols. (1973) demostraron que la furosemida inhibe el transporte activo de Cl^- y que esta inhibición da lugar a un descenso en la diferencia de potencial y en el transporte pasivo de Na^+ eléctricamente acoplado. Es difícil determinar si los efectos diferenciales de la furosemida sobre el transporte de Na^+ , Ca^{++} y Mg^{++} se deben a cambios en la permeabilidad de membrana o alteraciones en los mecanismos de transporte de electrolitos.

Con respecto a otros iones, la furosemida también aumenta la eliminación urinaria de fosfatos y de amonio (Lant, 1985; Hropot y cols., 1985).

La furosemida exhibe también cierta actividad inhibidora sobre la anhidrasa carbónica "in vitro" (Puschett y Greenberg, 1984).

Lugar y mecanismo de acción.- Los estudios de microperfusión, han mostrado que la furosemida actúa desde dentro del lumen tubular (Burg y cols., 1973). Debido a sus propiedades físico-químicas y a que está altamente ligada a proteínas, la furosemida alcanza su lugar de acción a través de una secreción al lumen por vía secretora inespecífica para ácidos orgánicos en el túbulo proximal (Deetjen, 1965; Hook y Williamson, 1965). Por lo tanto, la cantidad de furosemida que alcanza su lugar de acción puede verse significativamente modificada por cambios en la capacidad de este sistema de transporte.

Existe, pues, una estrecha relación entre la secreción tubular de furosemida y la magnitud de la respuesta salurética en varios animales y en el hombre (Homeida y cols., 1977; Odland, 1979).

Hay, además, otros factores, no relacionados con el transporte del fármaco, que pueden influir en la relación dosis-respuesta. Por ejemplo, interferencias con la cantidad de Na^+ y Cl^- que llegan al asa de Henle o enfermedades como el fallo cardíaco congestivo, nefrosis o cirrosis.

Aunque la acción diurética de la furosemida está muy bien descrita, existen evidencias de los efectos que la furosemida puede ejercer sobre el sistema cardiovascular no relacionados con la diuresis. Por ejemplo en el tratamiento del edema pulmonar la furosemida eliminó los síntomas clínicos antes de apreciarse ningún efecto diurético (Bourland y cols., 1977).

A nivel renal el flujo sanguíneo disminuye transitoriamente y luego aumenta dentro de los cinco primeros minutos tras la administración intrave-

nosa de furosemida, acompañándose este efecto de una redistribución del flujo de la zona externa a la cortical media (Lant, 1985).

Estos cambios vasodilatadores pueden bloquearse por indometacina (Williamson y cols., 1975; Johnston y cols., 1983) o por nefrectomía (Bourland y cols., 1977), concluyéndose que la furosemida desencadena la liberación de sustancias a partir del riñón, probablemente prostanoides, que son mediadores en las acciones vasculares del fármaco.

Algunos autores han mostrado que la furosemida inhibía el catabolismo de las prostaglandinas y que esto podría ser responsable de los efectos prostaglandina-dependientes de la furosemida. Estos efectos se han encontrado "in vitro" y a muy altas concentraciones por lo que no parece probable que este sea el mecanismo "in vivo".

Weber y cols. (1977) por su parte, han sugerido que la furosemida estimula la actividad fosfolipasa en los tejidos ya que encontraron un aumento en los niveles plasmáticos de ácido araquidónico en respuesta al diurético.

Esta liberación del ácido araquidónico a partir de fosfolípidos celulares en el riñón y el aumento concomitante en la producción de distintas prostaglandinas, capaces de causar vasodilatación local y liberación directa de renina por el mecanismo de la mácula densa, ha sido después confirmada por diversos autores (Patak y cols., 1980; Geber y cols., 1981; Craven y Rubertis, 1982).

En definitiva está clara y firmemente establecida una interrelación entre las prostaglandinas en el riñón y la administración de furosemida (Patak y cols., 1975; Abe y cols., 1977; Weber y cols., 1977; Dunn y Zambarsky, 1980).

El aumento de la síntesis renal de prostaglandinas parece ser responsable de la vasodilatación renal y la liberación de renina tras la administración de furosemida (Bailie y cols., 1976).

En cuanto a los efectos de la furosemida sobre el metabolismo energético, se ha mostrado que ésta, igual que el ácido etacrínico, inhibe los mecanismos de conservación de la energía en mitocondrias aisladas (Foucher y cols., 1969; Gemba, 1974; Manuel y Weiner, 1976), un efecto que de ocurrir en células intactas contribuiría a la inhibición de los procesos de transporte como consecuencia de la menor asequibilidad de ATP.

En estudios realizados con cortes de corteza renal (Van Rossum y cols., 1981) se ha puesto de manifiesto que la furosemida es mucho menos potente que el ácido etacrínico como inhibidor de la respiración celular. Aunque se ha encontrado un descenso en la concentración celular de ATP, ha sido utilizando concentraciones superiores a las que se necesitan de ácido etacrínico para producir el mismo efecto (Van Rossum y cols., 1981). Esto explicaría los resultados obtenidos por Amores (1986), en los que utilizando igual concentración para ambos diuréticos, el ácido etacrínico provoca "in vitro" una disminución de la capacidad gluconeogénica renal, mucho más acusada que la furosemida; disminución que se convierte en estimulación en situaciones de ayuno posiblemente por el carácter calciurético que presenta este diurético.

Estos resultados están de acuerdo con los trabajos de Manuel y Weiner (1976) y de Cunarro y Weiner (1978) en que también encontraron que el ácido etracrínico es un inhibidor más potente de la actividad mitocondrial que la furosemida y que esta diferencia se observa en células enteras. Todos estos efectos parecen ser debidos a acciones inhibitoras de ambos diuréticos sobre la mitocondria relacionados con su ya conocida inhibición de la respiración en mitocondrias aisladas (Foucher y cols., 1969; Gemba, 1974; Manuel y Weiner, 1976).

BIBLIOGRAFIA

- (1) ABE, K., YASUJIMA, M., CRIBA, S., IROKAWA, N., ITO, T. y YOSHINAGA, H. (1977). *Prostaglandins* 14:513-521.
- (2) AMORES, V., HORTELANO, P. y LUPIAÑEZ, J.A. (1986). Trabajo en preparación.
- (3) ANOTONIOU, L.D., EISNER, G.M., SLOTKOFF, L.M. and LILLIENFIELD, L.S. (1969). *J. Lab. Clin. Med.* 74:410-420.
- (4) BAILIE, M.D., CROSSLAND, K. y HOOK, J.B. (1976). *J. Pharmacol. Exp. Therp.* 199:469-476.
- (5) BITTAR, E.E., DICK, D.A.T. y FRY, D.J. (1968). *J. Physiol. (London)*, 196:693-701.
- (6) BOURLAND, W.A., DAY, D.K. y WILLIAMSON, H.E. (1977). *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 202:221-229.
- (7) BURG, M., STONER, L., CARDINAL, J. y GREEN, N. (1973). *Am. J. Physiol.*, 225:119-124.
- (8) CRAVEN, P.A. y DE RUBERTIS, F.R. (1982). *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 222:306-314.
- (9) CUNARRO, J.A. y WEINER, M.W. (1978). *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 206:198-209.
- (10) DATA, J.L., RANE, A., GERKENS, J., WILLKIMSON, G.R., NIES, A.S. y BRANCH, R.A. (1978). *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 206:431-438.
- (11) DEETJEN, P. (1965). *Pflügers Arch.*, 284:184-190.
- (12) DUARTE, C.G. (1968). *Metab. Clin. Exp.*, 17:867-876.
- (13) DUGGAN, D.E. y NOLL, E.J. (1965). *Arch. Biochem. Bioph.* 109:338-396.
- (14) DUNN, M.J. y ZAMBRASKI, E.J. (1980). *Kidney Int.*, 18:609-622.
- (15) EKNOJAN, G., SAWA, H., HIDE, S., WOOD, J.M., SCHWARTZ, A. y SUKI, W.N. (1975). *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 194:614-23.
- (16) EPSTEIN, R.W. (1972). *Biochim. Biophys. Acta*, 274:128-139.
- (17) FOUCHER, B., GEYSSANT, A., GOLDSCHMIDT, D. y GAUDEMER, Y. (1969). *Eur. J. Biochem.* 9:63-69.
- (18) FUJITA, T. y FUJIMOTO, Y. (1981). *Japan J. Pharmacol.*, 31:795-800.
- (19) GERBER, J.G., OLSON, R.D. y NIES, A.S. (1981). *Kidney Int.* 19:816-821.
- (20) GEMBA, M. (1974). *Japan J. Pharmacol.*, 24:213-218.
- (21) GEMBA, M. y NISHIMURA, K. (1977). *Japan J. Pharmacol.*, 27:205-211.
- (22) GIEBISCH, G. (1960). *Circulation*, 21:879-885.
- (23) GOLDBERG, A.L., TISCHLER, M., DE MARTINO, G. y GRIFFIN, G. (1979). *Federation Proc.*, 39:31-36.
- (24) HOMEIDA, M., ROBERTS, C. y BRANCH, R.A. (1977). *Clin. Pharmacol. Ther.*, 22:402-409.
- (25) HOOK, J.B. y WILLIAMSON, H.E. (1965). *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 149:404-408.
- (26) HROPOT, M., FOWLER, N., KARLMARK, B. y GIEBISCH, G. (1985). *Kidney Int.*, 28:477-480.
- (27) JACOBSON, H.R. y KOKKO, R.L. (1980). *Annual Reviews*, 16:201-204.
- (28) JOHNSTON, G.D., NICHOLLS, D.P., LEAHEY, W.J. y FINCH, M.B. (1983). *Clin. Science*, 65:359-363.
- (29) KLEINZELLER, A. y EPSTEIN, R.W. (1969). *Fed. Proc.*, 28:590.
- (30) KOMORN, R. y CAFRUNY, E.Y. (1965). *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 148:367-372.
- (31) KPVAČEVİK, Z., BAJIN, K. y PAVLOVIC, M. (1980). *J. Biochem.*, 12:139-143.
- (32) LANT, A. (1981). *J. Clin. Pathol.*, 34:1267-1275.

- (33) LANT, A. (1985). *Drugs*, 29:57-85.
- (34) MACKNIHT, A.D.C. (1969). *Biochim. Biophys. Acta*, 173:223-233.
- (35) MANUEL, M.A. y WEINER, M.W. (1976). *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 198:209-221.
- (36) MATSUSHIMA, Y. y GEMBA, M. (1979). *Japan J. Pharmacol.*, 29:367-374.
- (37) MATSUSHIMA, Y. y GEMBA, M. (1980). *Japan J. Pharmacol.*, 30:137-143.
- (38) NASCIMENTO, L., AYALA, J.M., BAQUERO, R.A. y MARTINEZ-MALDONADO, M. (1979). *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 208:522-526.
- (39) ODLIND, B. (1979). *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 208:515-521.
- (40) PATAK, R.V., FADEM, S.Z., ROSENBLATT, S.G. y STEIN, J.H. (1980). *Am. J. Physiol.*, 236:F494-F500.
- (41) PITSS, R.F. (1964). Editorial Cientificomédica. Barcelona.
- (42) SELKURT, E.E. (1976). *Renal Function*, 489.
- (43) Q- UAMME, G.A. (1981). *Am. J. Physiol.*, 241:F340-F347.
- (44) SOTORNIK, I., SCHUCH, O. y STRIBINA, J. (1969). *Experientia*, 25:591-592.
- (45) STONE, K.J. y HART, M. (1976). *Prostaglandins*, 12:197-207.
- (46) VAN ROSSUM, G.D.U., ERNST, S.A. y RUSSO, M. (1981). *Arch. Pharmacol.*, 1317:90-96.
- (47) WALSER, M. (1973). *Am. Physiol. Soc.*, 555-588.
- (48) WEBER, P.C., SCHERER, B. y LARSSON, C. (1977). *Eur. J. Pharmacol.*, 41:329-332.
- (49) WILLIAMSON, H.E., BOURLAND, W.A. y MARCHAND, G.R. (1975). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 148:164-167.
- (50) WOLTERS DORF, O.W. Jr., DE SOLMS, S.J. y CRAGOE, E.J. Jr. (1978). *Diuretic Agents* (Cragoe, E.J. Jr. Ed.): 190-30.