

C Consideraciones farmacológicas sobre principios activos en plantas medicinales con actividad diurética

Pharmacological considerations to the active principles in medicinal plant diuretic activity

Maykel Pérez Machín¹, Francisco J. Morón Rodríguez²

¹Licenciado en Ciencias Farmacéuticas. Máster en Medicina Bioenergética y Natural. Profesor Auxiliar de Farmacología e Investigador Auxiliar. Vicerrectorado Académico. Dirección de Ciencia e Innovación Tecnológica. Cátedra Multidisciplinaria de Ensayos Clínicos. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. E-Mail: maykelpm@ucm.vcl.sld.cu. Teléfono: 224727.

²Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II grado en Farmacología. Profesor Titular de Farmacología. Laboratorio Central de Farmacología. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Salvador Allende". Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

³Doctora en Ciencias Médicas. Profesora Titular de Bioquímica e Investigadora Titular. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

Recibido: 28/01/2011

Aceptado: 14/03/2011

35

Resumen

A pesar de los nuevos fármacos disponibles en la actualidad, el uso de los diuréticos todavía representa una excelente alternativa de tratamiento antihipertensivo para prevenir eventos cardiovasculares en diversos grupos de pacientes y constituyen una de las clases más valiosas de medicamentos a elegir como terapia inicial de la hipertensión arterial esencial. Históricamente, su clasificación ha sido un mosaico de ideas como: el sitio de acción (diuréticos de asa), eficiencia (diuréticos de techo alto), estructura química (diuréticos tiazida), similitud de acción con otros diuréticos (diuréticos parecidos a tiazidas), efectos sobre la excreción de potasio (diuréticos ahorradores de potasio), entre otras. Es importante destacar que todas las clasificaciones empleadas han tomado en cuenta tanto la eficacia como la duración de su acción. El presente artículo ofrece una revisión de los principales fármacos diuréticos utilizados en la terapéutica de manera convencional e incluye, además, algunos metabolitos provenientes de productos naturales que se han responsabilizado con esta acción farmacológica, definiéndose en todos los casos los posibles mecanismos de acción implicados con el proceso de diuresis.

Palabras claves: medicamentos, diuréticos, productos naturales

Abstract

By definition, diuretics are drugs that bring about an increase in urinary volume as well as in the electrolyte output. Due to this they are used to regulate both volume and composition of the milieu intérieur in different affections like high blood pressure, heart failure, nephrotic syndromes among other indications. Historically, the classification of diuretics has been a medley of ideas like: place of action (loop diuretics), efficiency (High ceiling diuretics), chemical structure (thiazide diuretics), similarity of action to other diuretics (diuretics similar to thiazides), the effects of them upon the potassium excretion (potassium-sparing diuretic), and others. It is important to outline that all classification used have taken into consideration their efficacy and time of duration of their action. This article gives a revision of the principle diuretic drugs used including some active principles from natural products with the some pharmacological action, in all cases the action mechanism of all diuretic has been defined.

Key Word: drugs, diuretics, natural product

Para poder entender los mecanismos asociados con la diuresis es preciso hacer mención a la nefrona, unidad de estructura y función del riñón y al mecanismo de acción de los fármacos que provocan diuresis.¹⁻³ Los riñones son órganos muy vascularizados y relacionados directamente con la regulación de volumen, la composición de líquido extracelular y la eliminación de productos de desecho. Estas funciones son realizadas básicamente por esta estructura a través de dos procesos consecutivos, la filtración glomerular y el transporte tubular (reabsorción y secreción), los cuales dan origen a la formación de la orina³.

Los riñones ofrecen en condiciones fisiológicas una contribución decisiva en el mantenimiento del balance de sodio, agua, potasio y otros iones así como en la regulación del equilibrio ácido-básico del organismo². Los mismos contienen aproximadamente dos millones de nefronas que filtran agua y electrolitos como: NH_4^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , HPO_4^{2-} , HCO_3^- , H_3O^+ , así como no electrolitos como la urea, creatinina, ácido úrico y glucosa.

El proceso de diuresis tiene lugar desde las cápsulas de Bowman hacia los túbulos proximales. Las proteínas plasmáticas debido a su gran volumen no experimentan la filtración salvo en los casos de lesión renal; entonces aparecen la albúmina y globulina en la orina.¹⁻⁴ Los riñones mantienen constante el volumen y la composición de líquidos corporales elaborando orina, cuya constitución está finalmente determinada por la ingestión de soluto, agua y por el tiempo de transformación metabólica de carbohidratos, proteínas, lípidos, ácidos nucleicos endógenos y exógenos. Estos órganos también sirven como la principal vía de excreción de los medicamentos utilizados en la terapéutica.⁵⁻⁷

Por definición los diuréticos son fármacos que aumentan la tasa de flujo urinario, aun así los que son útiles en la terapéutica también incrementan la tasa de excreción de sodio (natriuresis) y de un anión acompañante, por lo general Cl^- .^{1,5,6} Los diuréticos no solo alteran la concentración de Na^+ , sino también modifican la manipulación renal de otros cationes como: K^+ , H^+ , Ca^{2+} y Mg^{2+} , aniones como: Cl^- , HCO_3^- , $\text{H}_2\text{PO}_4^{2-}$ y ácido úrico; además pueden alterar de manera directa la hemodinámica renal.^{1,5,6}

Los diuréticos estimulan la excreción renal de agua y electrolitos, como consecuencia de su acción perturbadora sobre el transporte iónico a lo largo de la nefrona. Esta interferencia puede llevarse a cabo en uno o varios sitios del recorrido tubular, pero la acción en un sitio más proximal puede ser compensada a nivel más distal o desencadenar mecanismos compensadores que contrarresten la acción inicial. Su objetivo fundamental es conseguir un balance

negativo de agua, pero los diuréticos no actúan directamente sobre el agua, sino a través del sodio (diuréticos natriuréticos) o de la osmolaridad (diuréticos osmóticos). De acuerdo con ello, la finalidad principal de los diuréticos se dirige al tratamiento de los edemas. Sin embargo, directa o indirectamente pueden modificar otros iones y alterar otras funciones, de ahí que se utilicen también en otras enfermedades, como la hipertensión arterial, las hipercalemias, la diabetes insípida, el glaucoma, las intoxicaciones, entre otras indicaciones médicas. Actualmente se conoce con precisión los mecanismos físicos y moleculares por los que actúan las diversas familias de diuréticos, desarrollándose esos mecanismos moleculares, en segmentos concretos de la nefrona, las que poseen en su epitelio mecanismos especializados en el transporte de determinados iones. De ahí que una determinada acción molecular modifique el intercambio de agua y electrolitos con un patrón específico que corresponde a la función que dicho segmento desempeña en la producción de orina. Es decir, acciones específicas de los diuréticos originan un patrón específico de efectos diuréticos y electrolíticos.^{2,3,7}

Clasificación de los diuréticos:

Considerando la posible combinación de los criterios que se toman en cuenta para su clasificación, tanto la eficacia diurética como el sitio de acción, los diuréticos pueden clasificarse en diuréticos de eficacia elevada: en esta categoría se sitúan los diuréticos de asa: que actúan en el segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle, la fracción de eliminación de sodio (Na^+) es superior al 15%. Son los que tienen máxima eficacia diurética y comprenden un grupo heterogéneo de fármacos donde los más importantes son los sulfamoiibenzoatos: (furosemida, bumetanida, piretanida, azosemida); el derivado de la sulfonilureas (torasemida); el derivado del ácido fenoxiacético (ácido etacrínico) y otros como (etozolina y muzolimina).^{2,3,7} Son incluidos también como de eficacia elevada los diuréticos osmóticos: deben su actividad diurética a la acción osmótica que ejercen preferentemente en el asa de Henle y, en menor grado, en el túbulo contorneado proximal. Pertenecen a este grupo: (manitol, urea, glicerina)^{2,3,7}

Las evaluaciones in vivo de la actividad diurética de varios fármacos han caracterizado a profundidad el comportamiento del control positivo furosemida. Se ha observado el comienzo de su acción diurética desde la ½ hora, con un máximo de actividad durante las primeras dos horas de administración y una pérdida de su eficacia a partir de la sexta hora post administración.⁸ Es importante destacar que no es necesario medir la excreción urinaria de este fármaco hasta un máximo de 24 horas durante la experimentación, tomando en consideración su farmacocinética.^{2,3} Se ha encontrado además una correspondencia entre el volumen de orina excretado y la eliminación de iones Na^+ y K^+ , casi en igual proporción con valores muy cercanos a uno al calcular el cociente Na^+/K^+ .⁸⁻¹⁰ Estos resultados se

corresponden con los encontrados en la literatura científica especializada, quedando caracterizado este tipo de control para su uso en técnicas in vivo de farmacología experimental.^{2,3}

Los diuréticos de eficacia moderada: actúan en la porción terminal del segmento diluyente cortical y en el primer segmento del túbulo contorneado distal; la fracción de eliminación de Na⁺ es del 5-10%. Pertenecen a este grupo las benzotiadiazinas (tiazidas e hidrotiazidas) como clorotiazida, hidroclorotiazida, metozalona, clortalidona, quinetazona, entre otros diuréticos de eficacia escasa: la fracción de eliminación de Na⁺ es inferior al 5%.^{2,7}

Es importante destacar que los diuréticos tiazídicos y en particular la hidroclorotiazida como un representante de este grupo, constituye uno de los tratamientos antihipertensivos considerados de primera elección; recomendándose su inclusión en las asociaciones antihipertensiva siempre que sea posible de forma prioritaria.

Por su efecto natriurético menor que los diuréticos de asa¹¹, las tiazidas se han utilizado también como control positivo en técnicas de evaluación de la actividad diurética en modelos animales. A diferencia de los diuréticos de asa, las tiazidas han mostrado un comienzo de su actividad farmacológica a partir de las 2 horas posadministración, pero mantienen un efecto más prolongado, apreciándose una diuresis marcada aún a las 8 horas de tratamiento. La razón Na⁺/K⁺ determinada para este tipo de control en varios estudios indican valores menores a uno, con un incremento de la excreción de potasio en la orina.^{8,10,12} Debemos destacar que cuando evaluamos el efecto diurético en modelos experimentales in vivo y utilizamos a la hidroclorotiazida como control positivo se debe medir la diuresis durante hasta un tiempo más prolongado que los diuréticos de asa, se recomienda hacer las lecturas de volumen hasta las 8 horas posadministración, tomando en consideración la farmacocinética de este fármaco, ya que su acción es más prolongada.^{2,3}

Haciendo un análisis sobre la clasificación de los diuréticos de acuerdo a sus sitios de acción encontramos a los diuréticos que pueden actuar en el último segmento del túbulo contorneado distal y primero del túbulo colector, que tienen la capacidad de reducir la eliminación de potasio (K⁺), por lo que también se les denomina ahorradores de potasio, ya sea inhibiendo los canales de Na⁺ en el segmento epitelial señalado, logrando revertir la diferencia del potencial negativo de membrana en la parte cortical del tubo colector e inhibiendo la excreción del ión potasio cargado positivamente (triamtereno y amilorida)¹¹, o inhibiendo el receptor de la aldosterona (espironolactona) que inhibe la reabsorción de sodio y secreción de potasio en la parte distal del túbulo distal de la nefrona^{2,3,11}. Otros fármacos diuréticos actúan en el túbulo contorneado proximal y, en menor grado, en el túbulo colector, ellos son

los inhibidores de la anhidrasa carbónica que facilitan la eliminación del anión bicarbonato (HCO₃⁻), pertenecen a este grupo (acetazolamida, diclorfenamida, dorzolamida, entre otros)²

Los ahorradores de potasio aunque muy beneficiosos tienen un efecto diurético débil, ya que solo inhiben la reabsorción del 5% del sodio filtrado y por lo general se emplean asociados a otros diuréticos para evitar la hipopotasemia que ellos producen.¹¹ Teniendo en cuenta este débil efecto no son buenos controles positivos para utilizar en técnicas in vivo de comprobación de la actividad diurética, solamente se han utilizado para estudios in vitro destinados a elucidación de mecanismos de acción.

Los diuréticos de eficacia elevada o denominados de asa son los que producen una diuresis copiosa y, en general, de corta duración, inhibiendo el transporte de sodio, potasio y cloro (Cl) al fijarse y bloquear de manera selectiva al cotransportador Na⁺-K⁺-2Cl⁻. La inhibición de la reabsorción de Na⁺ y Cl⁻ tiene importantes consecuencias diuréticas ya que, normalmente, en este segmento de la nefrona (porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle) se absorbe alrededor del 25% del Na⁺ filtrado. Por tanto, provocan un rápido e intenso incremento en la eliminación urinaria de Na⁺ y Cl, aumentan también la eliminación de K⁺ porque, al aumentar la carga de Na⁺ que llega al túbulo distal, se incrementa el intercambio con K⁺ a ese nivel. Sin embargo, la pérdida de K⁺ es inferior a la que producen las tiazidas para una acción natriurética determinada. Por lo general, estos fármacos se absorben bien por vía oral, la furosemida (prototipo del grupo) tiene una biodisponibilidad del 50%, inicia su acción por vía oral a los 10-30 minutos y alcanza su efecto máximo de 1 a 2 horas con una duración de 6-8 horas.

Todos estos fármacos se unen intensamente a las proteínas plasmáticas (>95%), se excretan parcialmente por la orina de forma activa y, en parte, son también metabolizados, como es el caso de la furosemida que sufre glucuronidación.^{2,3,7}

Los diuréticos osmóticos son sustancias de bajo peso molecular, osmóticamente activas y farmacológicamente inertes. Pueden actuar en varios segmentos de la nefrona, pero el sitio de mayor influencia es el asa de Henle, por su actividad osmótica retienen agua e impiden que acompañe al Na⁺ en su reabsorción. El manitol (fármaco prototipo del grupo) tiene una absorción intestinal impredecible y se metaboliza abundantemente en el hígado, por lo que se administra por vía intravenosa.^{2,3,7}

Los diuréticos de eficacia moderada como las tiazidas y fármacos afines inhiben el cotransportador Na⁺-Cl⁻ e la membrana luminal (en la porción terminal del segmento diluyente cortical y en el primer segmento del túbulo contorneado distal), interfiriendo de esta manera en la corriente iónica de Na⁺ y de Cl⁻. Aumentan de forma mo-

derada la eliminación urinaria de Na^+ , Cl^- y agua. La eficacia es similar para todas las tiazidas, si bien su potencia y el curso temporal de la acción varían considerablemente. Aumentan notablemente la eliminación de K^+ porque, al incrementar la carga de Na^+ en el túbulo distal, aumenta su posibilidad de intercambio con K^+ . Eleva ligeramente la eliminación de HCO_3^- al poseer cierta capacidad de inhibir la anhidrasa carbónica. Todas las tiazidas se absorben bien por vía oral, con una biodisponibilidad que oscila entre el 60 y el 95%, la unión a proteínas plasmáticas es variable (85-95%). La hidroclorotiazida por vía oral comienza su acción a las 2 horas y alcanza su efecto máximo entre las 4 y 6 horas con una duración de 6-12 horas. La excreción de las tiazidas es muy variable por vía renal y extrarrenal, de forma similar sucede con su metabolismo.^{2,3,7}

Los diuréticos de eficacia escasa son inhibidores de canales de Na^+ del epitelio renal, bloquean dicho canal por donde penetra el ión a favor del gradiente electroquímico creado por la bomba de Na^+ situada en la membrana basolateral, bloqueo que puede ser competitivo o no competitivo según la concentración del fármaco. Este bloqueo hace que la membrana luminal pierda su potencial transmembrana y se hiperpolarice, por lo que los diuréticos de este grupo inhiben la reabsorción de Na^+ en grado muy moderado y reducen la secreción de K^+ , siendo su acción independiente de la actividad de la aldosterona. En consecuencia, provocan una moderada saluresis, reducen la eliminación de K^+ y elevan el pH urinario. Las características farmacocinéticas de estos fármacos son muy variables entre sí.^{2,3}

Los inhibidores de la aldosterona, inhiben de manera competitiva, estereoespecífica y reversible la acción de la aldosterona sobre su receptor específico que se encuentra el citoplasma de las células epiteliales del túbulo distal. En consecuencia impiden que la aldosterona promueva la síntesis de proteínas necesarias para facilitar la reabsorción de sodio. Estos fármacos solo son activos si existe aldosterona, por lo que su eficacia diurética dependerá de la intensidad con que la aldosterona esté contribuyendo a la retención de sodio y de agua, y a la pérdida de potasio. La espironolactona (fármaco prototipo) por vía oral presenta una biodisponibilidad del 90% e igual porcentaje de unión a proteínas plasmáticas, su metabolismo da lugar a metabolitos con actividad biológica que se eliminan por la orina y la bilis.^{2,3}

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica son derivados sulfamídicos que inhiben la anhidrasa carbónica que se encuentra en las células de los túbulos renales, sobre todo en el túbulo contorneado proximal. Inhiben ambas formas de la enzima, tanto la que se encuentra en la membrana del borde luminal como la citoplasmática, suprimiendo casi por completo la reabsorción de bicarbonato de sodio en el túbulo proximal, de este modo aumentan la eliminación de bicarbonato y consiguientemente la de Na^+ y Cl^- que llegan en gran proporción al asa de Henle, sin embar-

go en este sitio se reabsorbe una alta cantidad de ambos iones, compensándose en parte la acción del diurético, esta es la razón de que su eficacia diurética, en términos de fracción de Na^+ eliminada, sea escasa. En cambio, la fracción de K^+ que se elimina alcanza el 70% debido a la mayor existencia de sodio que llega al túbulo distal.^{2,9}

Algunas plantas medicinales con acción diurética comprobada poseen altas concentraciones de potasio en su composición química, lo que justifica su actividad diurética.¹² Es importante determinar la composición inorgánica de este ión en los extractos medicinales, pues su alta concentración en la orina, en muchos casos, es debido a su aporte y nada tiene que ver con un ahorro de potasio.

Fisiología del sodio y el potasio:

El sodio proporciona aproximadamente el 80% de la concentración osmolar, y como se localiza principalmente en el líquido extracelular, su función es garantizar y mantener el volumen de líquido extracelular.¹³ Casi el 98% del sodio contenido en la dieta es excretado por la orina, sin embargo ella presenta menos de 1% de la cantidad de sodio filtrado.¹³ De ahí que la conservación de la homeostasia del sodio sea principalmente una función del túbulo renal y de la reabsorción de sodio filtrado.

Si los riñones excretan un exceso de sales de sodio con pérdida simultánea de agua, se produciría una rápida reducción del volumen del líquido extracelular, y a la inversa, la excesiva reabsorción de sales de sodio y agua llevarían pronto a un incontrolable edema. La relación exacta entre la carga filtrada de sodio y la cantidad reabsorbida es compleja y no se conoce por completo. La cantidad absoluta reabsorbida en el túbulo proximal varía según la cantidad filtrada, la concentración plasmática y el volumen del líquido extracelular.¹³

Por su interés farmacológico el sodio se emplea como agente terapéutico en la corrección del déficit de volumen extracelular, hiponatremia, hipocloremia, para inducir diuresis fundamentalmente.¹³ Las sales de sodio ocupan una posición única entre las sales diuréticas, en ciertas circunstancias la administración de estas desempeña un papel importante e irremplazable en la obtención y promoción de un flujo adecuado de orina.^{7,14}

Por otra parte el K^+ es el catión más abundante del líquido intracelular, donde puede alcanzar una concentración de hasta 150mEq/L, mientras que en el líquido extracelular su concentración es de 3.5 a 4.5 mEq/L aunque puede haber variaciones en uno u otro tipo de células.^{7,13} Es un constituyente normal y esencial de la dieta y se deriva de elementos de origen animal y vegetal. En el hombre hay alrededor de 45 mEq/L de K^+ total, con una relación aproximada de 30:1 entre el contenido total de potasio (35 a 40 mEq/L) a causa de su masa corporal.

El potasio se filtra libremente en el glomérulo y se reabsorbe, en su mayoría, en el túbulo proximal. La cantidad

excretada por la orina normalmente equivale al 10% de la cantidad filtrada, ganando acceso en el líquido tubular mediante el proceso de secreción tubular. El proceso secretorio es pasivo, por cuanto el potasio que pasa al líquido tubular disminuye el gradiente electroquímico.^{4,13}

El metabolismo del ión potasio puede considerarse patológico cuando su concentración en el líquido extra o intracelular es mayor o menor que lo normal. Valores falsamente bajos pueden encontrarse en los estados de pseudohiponatremia, es decir cuando el agua del plasma es anormal.¹³ El Cloruro de potasio se formula para ser utilizado en la hipopotasemia y en la intoxicación digitalica. Por el contrario en el tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio debe valorarse el peligro de una hiperpotasemia sobre todo en pacientes con déficit de la función renal o que están ingiriendo suplementos de potasio.¹⁵

Plantas medicinales con acción diurética

En la fitoterapia, como terapia alternativa a los fármacos sintéticos se utilizan varias plantas medicinales cuyos extractos pueden producir diuresis y cuya composición química se ha relacionado con dicho efecto.^{9,16,17,18}

La acción diurética en las plantas medicinales puede ser causada por principios activos de naturaleza química muy variada. Frecuentemente, la presencia de varios de estos principios activos en la misma planta son los responsables de su acción diurética, aunque no está claro el grado de contribución de cada uno de ellos a la actividad diurética total. Los principales principios activos que pueden intervenir en la acción diurética son: aceites esenciales, flavonoides, saponósidos, bases xantínicas y sales de potasio.^{10,18}

De manera general, las plantas con propiedades diuréticas se clasifican desde el punto de vista químico en: drogas con saponósidos: que poseen propiedades tensoactivas y conllevan a un aumento de la permeabilidad de la membrana filtrante glomerular acompañado de una congestión local. Drogas con flavonoides: afectan la permeabilidad de la membrana celular, al tiempo que inhiben a la fosfatasa renal, todo ello complementado por el efecto vasoprotector capilarotropo que mejora la microcirculación a nivel de todo el organismo. Drogas con bases xánticas: son de especial interés en el edema cardíaco. Drogas con glúcidos: algunos aumentan la diuresis por mecanismos osmóticos (manitol) y otros inhiben la reabsorción activa de Na⁺ en el túbulo proximal, actuando como natriurético.¹⁸

En cuanto a su mecanismo de acción, parece ser que algunos aceites esenciales, saponósidos y flavonoides podrían actuar a nivel glomerular más que a nivel tubular, provocando un aumento de la circulación renal e incrementando así de la tasa de filtración glomerular y la formación de orina primaria, el efecto obtenido sería, por tanto, una acuareis.^{18,19}

Se describen en la literatura algunos compuestos aislados de plantas que actúan por mecanismos acuoréticos.^{19,20} Es válido destacar el aporte de Peter Agree, premio nobel de química en el 2003 quien descubrió y caracterizó las proteínas que funcionan como canales para el agua. Una de ellas, la acuoporina (AQ-3) se encuentra localizada en los túbulos proximales renales, cuyos mecanismos resultan de gran utilidad para la comprensión de los mecanismos de acción diurética.^{21,22}

Con relación a los flavonoides, la literatura refiere que algunos de estos compuestos han demostrado poseer efectos diuréticos, informándose que isoflavonoides como genisteína y daidzeína producen inhibición del cotransporte de Na⁺-K⁺-2Cl⁻ y aumentan la natriuresis y kaluresis. El flavonoide crisina también demostró aumento significativo del flujo de orina, filtración glomerular y excreción de Na⁺ y K⁺. Recién se ha reportado que 7-metoxiflavonoides se ligaron de modo activo al receptor de adenosina A1, produjeron antagonismo y consecuentemente diuresis y excreción de sodio.^{23,24} La evaluación de la actividad diurética de varios flavonoides aislados de plantas, cuyos resultados aún no se encuentran publicados han resultado similares al comportamiento de las tiazidas.

Recientemente se ha comprobado que los flavonoides contribuyen sustancialmente a la actividad diurética de la especie *Boldoa purpurascens* Cav., en la que aislaron y caracterizados químicamente tres tipos de flavonoides (4',5-dihidroxi-6,7-metilendioxi-flavona-3-O- -L-ramnopiranosil-(1 2)- -L-arabinopiranosida y 4',5-dihidroxi-6,7-metilendioxi-flavona-3-O- -D-xilopiranosida) para los cuales se demostró actividad diurética in vivo en dos de estos compuestos.^{20,25}

Otros principios activos como las sales de potasio presentes en una gran cantidad de especies medicinales podrían producir un efecto diurético gracias a un proceso osmótico. Por otra parte las bases xánticas y los heterósidos cardiotónicos son otras sustancias activas que también pueden ser responsabilizadas de la acción diurética.⁸

La realización de varios estudios farmacológicos en plantas medicinales con actividad diurética han considerado el análisis del cociente Na⁺/K⁺²⁶, obteniéndose en algunos casos plantas con acción similar a los inhibidores del cotransporte de Na⁺/K⁺/Cl⁻ como la furosemida: (*Persea americana* Miller, *Costus pictus* D. Don, *Parthenium hysterophorus* L., *Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng., *Allium cepa* L. y *Citrus aurantium* L.). En todas ellas se ha producido un incremento de las concentraciones de electrólitos Na⁺ y K⁺ sin alteración marcada de su cociente.^{8,10,27} Sin embargo en las especies: (*Caesalpinia bahamensis* Lam., *Nectandra coriacea* (Sw.) Griseb., *Zanthoxylum fagara* L. y *Dichrostachys cinerea* (L.) Wight & Arn.), se ha observado un comportamiento similar a las tiazidas con una considerable depleción de iones potasio.^{12,28,29}

Es importante recomendar a todos los investigadores que estudian la actividad diurética in vivo, la determinación del cociente Na^+/K^+ , el mismo constituye un indicador de gran utilidad, pues ayuda a orientar el mecanismo de acción diurético. La furosemida con valor aproximado a uno elimina igual ambos electrolitos; las tiacidas (<1) aumentan la excreción de K^+ , y espironolactona (>1) es ahorrador de K^+ .

Referencias

- Fernández E. Sistema renal. El agua y los compartimentos líquidos corporales. En: Ferrer R, Muñoz ME, Villaverde C. Compendio de fisiología para Ciencias de la Salud. Madrid: McGraw-Hill; 2002. p. 235-42.
- Flórez J, Armiño J. Fármacos diuréticos. En: Flórez J. Farmacología Humana. Barcelona: Masson; 2003. p. 835-49.
- Rang H.P, Dale M. M, Ritter J. M. En: Pharmacology. 6ta Ed. Philadelphia: Elsevier; 2008. p. 324-53.
- Guyton A. Integración de los mecanismos renales para el control del volumen sanguíneo y del volumen del líquido extracelular; regulación renal de potasio, calcio, fosfato y magnesio. En: Tratado de fisiología médica. Vol 1. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 401-15.
- Ganong WF. Función renal y micción. En: Fisiología médica. 20ma ed. México: El Manual Moderno; 2006. p. 657-81.
- Ganong WF. Función renal y micción. En: Fisiología médica. 15ta ed. México: El Manual Moderno; 2003. p. 775-17.
- Jackson EK. Diuréticos. En: Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 11ma ed. México DF: McGraw-Hill; 2006. p.767-818.
- Pérez M, Boffill M, Morón F. Preliminary experimental diuretic activity of plants used by cuban population. Lat. Am. J. Pharm. 2011; 30 (3).
- Pérez M, Sueiro ML, Boffill M, Morón F. Actividad diurética de una decocción de *Costus pictus* D. Don. Rev Cubana Plant Med. [Internet]. 2010 Jul [citado el 15 jul de 2010];12(1): [aprox. 5 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1028-47962004000100013&script=sci_arttext
- Pérez M, Boffill M, Sueiro M.L, Morón F. Evaluation of the diuretic activity of six plants used by the cuban population. European Journal Clin. Pharmacol. 2010.66:132-135.
- Morón JF. Fármacos que actúan sobre el sistema cardiovascular. En: Furones JA. Farmacología clínica vol. 1. La Habana: Ciencias Médicas; 2010. p. 133-147.
- Pérez M, Morón F, Mario S, Boffill M. Validación etnofarmacológica de *Nectandra coriacea* (Sw.) Griseb. y *Caesalpinia bahamensis* Lam. reportadas como diuréticas en el municipio Santa Clara Rev Cubana Plant Med. 2011; 6(2):1-7.
- Caballero A. Trastornos del equilibrio electrolítico. En: Terapia intensiva. vol 1. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009. p. 197-308.
- Ministerio de Salud Pública. Formulario nacional de medicamentos. En: Centro para el desarrollo de la farmacoepidemiología. La Habana: Ciencias Médicas; 2006. p. 491-95.
- Naomi DL, Gordon W. Vasculopatía hipertensiva. En: Dennis K, Braunwald E, Fauci A, Hausier SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison principios de medicina interna: 16ta ed. México: McGraw-Hill. 2006. p. 1617-22
- Boffill MA. Plantas medicinales usadas en Cuba con efecto diurético comprobado experimentalmente. Medicentro Electrónica [Internet]. 2008 Ene [citado el 12 de feb 2010]; 11(2): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.vcl.sld.cu/sitios/medicentro/paginas%20de%20acceso/Sumario/ano%202008/v12n1a08/plantas81.htm>
- Boffill M, Lorenzo G, Monteagudo E. Diuretic activity of the medical plants used popularly in Cuba. Pharmacologyonline. [Internet]. 2007 Oct [citado el 6 de mar de 2010]; 3(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.pharmacologyonline.unisa.it/archives.php>
- Ethnopharmacological and preclinical study of diuretic activity of medicinal and food plants used by cuban population. Emir. J. Food Agric. 2011. 23(1):412-418.
- Pérez M, Boffill M, González D.M, Monteagudo E. Efecto de la administración oral continuada de *Boldoa purpurascens* Cav. sobre diferentes variables fisiológicas en ratas. BLACPMA.2009;8(3):204-10.
- González D, Dehaen W, Apers S, Kilonda A, Pipers L, Compennolle F, Toppet S. Evaluation of the diuretic activity of an isolated flavol of the aqueous extract from *Boldoa puerpurascens* Cav. Planta Médica. 2010; 76:1163-1370.
- Carmona R, López B, Ranzola RM. Las acuosporinas y el advenimiento de nuevos enfoques fisiopatológicos y terapéuticos. Revista Medicentro [serie en Internet]. 2007 Ene [citado 24 Jun 2007];11(1):2007:[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.vcl.sld.cu/sitios/medicentro/paginas%20de%20acceso/Sumario/ano%202007/v11n1a07/acuaporinas.htm>
- Treviño R, Valdéz J.C. Papel de las acuaporinas en los defectos de concentración y dilución del síndrome nefrótico. Medicina Universitaria. 2006;8(31):99-104.
- Sravani P, Mohana S, Lakshmi A. Saravana Kumar. Review on Natural Diuretics. International Journal of Pharmacy & Therapeutics. 2010 (1):5-9.
- Yuliana ND, Khatib A, Link-Struensee A, Ijzerman A, Rungkat-Zakaria F, Choi Y, et al. Adenosine A1 receptor binding activity of methoxy flavonoids from *Orthosiphon stamineus*. Planta Med. 2009;75(2):132-6.
- González D, Kilonda A, Toppet S, Compennolle F, Dehaen W. Flavonoids from *Boldoa purpurascens* Cav. BPlanta Med 2008; 74(12):1468-1473.
- Isea G.A, Rodríguez I.M, Gil A.M, Sánchez E.E. Efecto diurético del extracto acuoso de pericarpio de melón (*Cucumis melo* L. variedad reticulatus Naud) en ratas. Rev Cubana Plant Med [serie en Internet]. 2008 [citado 8 Mar 2010]13(2):[aprox. 3 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962008000200002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Diuretic activity of the most used plants by cuban population. VacciMonitor. 2010;19(2). Disponible en: <http://www.finlay.sld.cu/publicaciones/vaccimonitor/Vm2010/vm2010.htm#n5>
- Ethnopharmacological and preclinical study of diuretic effect of the most used plants by Cuban population. VacciMonitor. 2010;19(2). Disponible en: <http://www.finlay.sld.cu/publicaciones/vaccimonitor/Vm2010/vm2010.htm#n5>
- Sueiro ML, Ribalta V, González Y, Hernández E. Evaluation of diuretic activity from *Dichrostachys cinerea* (L.) Wight & Arn. leaves and bark aqueous extracts. VacciMonitor. 2010;19(2). Disponible en: <http://www.finlay.sld.cu/publicaciones/vaccimonitor/Vm2010/vm2010.htm#n5>