

Efecto de dosis bajas de tiacidas (HCT) en la homeostasis de magnesio y potasio en hipercalciuria idiopática

C. Riera y R. González

UNILIME. Unidad de Investigación en Litiasis Renal y Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario Angel Larralde. Universidad de Carabobo. Valencia. (Venezuela).

RESUMEN

Los diuréticos tiacídicos han sido ampliamente utilizados en el control de hiper-calciuria idiopática en pacientes portadores de litiasis renal cálcica (LRCA). Estos medicamentos reducen significativamente la formación de nuevos cálculos renales. Sin embargo, algunas publicaciones sugieren que la hipomagnesemia e hipopotasemia que pudieran causar facilitan el desarrollo de arritmias ventriculares. Este estudio evaluó el efecto de dosis bajas de hidroclorotiacida (25 mg/día) en los valores séricos y urinarios de magnesio y potasio en sujetos con litiasis cálcica e hipercalciuria idiopática (HI).

A 145 pacientes con LRCA se les practicó evaluación metabólica durante dos días consecutivos ambulatoriamente y sin restricciones dietéticas. Calcio y magnesio se dosificaron por absorción atómica y el potasio por fotometría de llama. Del total inicial de 145 pacientes, 88 presentaron HI y recibieron una dosis matutina de 25 mg de hidroclorotiacida. Nueva evaluación metabólica se realizó a las seis semanas de iniciado el tratamiento.

La excreción urinaria de calcio disminuyó de 203 ± 70 a 745 ± 13 mg/g creatinil na, $p < 0,001$. El calcio sérico no se modificó, $9,35 \pm 0,08$ vs $9,5 \pm 0,09$ mg/dl, $p = ns$. El magnesio sérico tampoco mostró ningún cambio, $1,98 \pm 0,02$ vs $2,0 \pm 0,03$ mg/dl, $p = ns$. La excreción urinaria de magnesio no se incrementó, $82,5 \pm 3,5$ vs $84,3 \pm 5,1$ mg/24 horas. La excreción de potasio en la orina no aumentó significativamente, $44,05 \pm$ vs $49,8 \pm 6,1$ mEq/24 horas. $p = ns$. El potasio sérico disminuyó de $4,1 \pm 0,03$ a $3,9 \pm 0,04$ mEq/lt, $p < 0,001$. Este cambio del potasio sérico es muy pequeño en términos de valores absolutos durante el período de estudio de seis semanas.

Estos resultados nos permiten concluir que el empleo de dosis bajas de hidroclorotiacida, durante seis semanas, en el control de HI en LRCA no incrementa los valores de magnesio urinario ni disminuye sus valores séricos. La excreción urinaria de potasio tampoco se afecta significativamente y las modificaciones de sus valores séricos no parecieron tener mucha importancia clínica en vista de ser cuantitativamente muy modestos.

Palabras clave: **Magnesio. Hipomagnesemia. Tiacidas. Diuréticos. Hipercalciuria idiopática. Cálculos cálcicos.**

Recibido: 19-X11-92.
En versión definitiva: 21-VI-93.
Aceptado: 28-V-93.

Correspondencia: Dr. Gregorio Riera Espinoza.
UNILIME, Universidad de Carabobo.
Apartado Postal 3242. El Trigal.
Valencia 2002A (Venezuela).

EFFECT OF LOW-DOSE OF HYDROCHLOROTHIAZIDE IN THE HOMEOSTASIS OF MAGNESIUM AND POTASSIUM IN IDIOPATHIC HIPERCALCIURIA

SUMMARY

Thiazides have been extensively used to control idiopathic hypercalciuria (IH) in calcium-containing kidney stone disease (CAKSD) and substantially reduce the rate of new stone formation. However, a possible increase of ventricular arrhythmias, facilitated by hypomagnesemia and hypokalaemia has been reported in thiazide users. We decided to evaluate the effect of a low dose of hydrochlorothiazide (25 mg/day) in modifying serum and urine values of magnesium and potassium in CAKSD and IH.

145 CAKSD underwent metabolic evaluation during two consecutive days when ambulatory and on free diet. Calcium and magnesium were measured by atomic absorption and potassium by flame photometry. Out of the initial 145 CAKSD 88 had IH and received a single morning dose of 25 mg of hydrochlorothiazide. Six weeks later another metabolic evaluation was performed.

Urinary calcium diminished from 203 ± 10 to 145 ± 13 mg/g creatinine, $p < 0.001$. Serum calcium did not change, 9.35 ± 0.08 vs 9.5 ± 0.09 mg/dl, $p = ns$. Serum magnesium did not show any change, 1.98 ± 0.02 vs 2.0 ± 0.03 mg/dl, $p = ns$. Urinary excretion of magnesium was not increased, 82.5 ± 3.5 vs 84.3 ± 5.1 mg/24 hours. Potassium excretion in the urine did not rise significantly, 44.05 ± 5 vs 49.8 ± 6.1 mg/24 hours, $p = ns$. Serum potassium decreased from 4.1 ± 0.03 to 3.9 ± 0.04 mEq/l $p < 0.001$. Nevertheless this change is very small.

We conclude that a low dose of hydrochlorothiazide (25 mg/day) in IH does not increase urinary excretion of magnesium nor lower its serum values. Potassium excretion is not significantly affected and the change in serum values is not of great clinical significance.

Key words: *Magnesium. Hypomagnesemia. Thiazide. Diuretics. Idiopathic hypercalciuria. Calcium calculi.*

Introducción

El empleo de diuréticos tiazídicos en el control de la hipercalciuria idiopática (HI) ha demostrado ser altamente efectivo en la prevención de la formación de nuevos cálculos renales cálcicos^{1,2}. Sin embargo, su uso no está exento de efectos indeseables, como reacciones alérgicas, trombocitopenia, hipopotasemia e hipomagnesemia; estos últimos han sido implicados en la génesis de arritmias cardíacas y muerte súbita³⁻⁷. Factores favorecedores de dichas arritmias lo constituyen insuficiencia cardíaca^{8,9}, factores hemodinámicos, neurohormonales, hipomagnesemia y el uso de medicamentos como digitálicos, diuréticos, vasodilatadores, inhibidores de la fosfodiesterasa y agentes antiarrítmicos³.

El uso de diuréticos tiazídicos ha sido relacionado con la disminución de las cifras del magnesio sérico¹⁰⁻¹³ e incremento de la excreción urinaria de potasio y magnesio¹⁴, favorecido por el hiperaldosteronismo y la alcalosis metabólica que provocan¹⁵⁻¹⁶. Este efecto es moderado y preferentemente al inicio de la terapia¹⁷. La mayoría de los estudios se han realizado en sujetos hipertensos o con insuficiencia cardíaca, utilizando

dosis equivalentes a 50 mg/día o mayores, correlacionándose la dosis y el efecto sobre los valores séricos de potasio y magnesio^{16,18}.

En la litiasis renal, los valores séricos de magnesio han sido reportados normales y los urinarios, por el contrario, se han encontrado normales¹⁹⁻²⁴, disminuidos²⁵⁻²⁷ o aumentados^{18,28,29}. Estas diferencias obedecen a diferentes tipos de hipercalciurias estudiadas, dietas y a condiciones diferentes de evaluación en relación a protocolos diversos con sobrecargas o restricciones de calcio antes de los estudios.

En nuestro estudio determinamos los valores séricos y la excreción urinaria del potasio y el magnesio en sujetos portadores de litiasis cálcica por hipercalciuria idiopática que recibieron dosis de 25 mg/día de hidrocortiazida durante seis semanas.

Material y métodos

Sujetos estudiados

Todos los pacientes fueron evaluados de manera consecutiva desde mayo de 1988 a junio de 1991 en

la Unidad de Investigación en Litiasis Renal y Enfermedades Metabólicas (UNILIME) de la Universidad de Carabobo y el Centro de Estudio de Enfermedades Renales (CEER) del Centro Policlínico Valencia, en Valencia, Venezuela. De 243 pacientes con litiasis renal, 145 presentaban comprobada litiasis cálcica por análisis cristalográfico por difracción de Rx o método infrarrojo. De este grupo, 88 casos presentaron hiper calciuria idiopática (HI) como única anomalía metabólica o asociada a hiperuricosuria. Se definió hiper calciuria cuando los valores de calcio urinario eran mayores de 140 mg/g de creatinina, de 250 mg/24 horas en mujeres o 300 mg/24 horas en hombres o de 4 mg/kg de peso en cualquier sexo. Los enfermos recibieron 25 mg/día de hidroclorotiazida (HCT) en dosis única matutina. No se emplearon suplementos de potasio ni dietas hipocálcicas. Se sugirió a todos los pacientes incrementar la ingesta de fluidos como medida general.

Protocolo de estudio

A cada paciente se le realizó encuesta personal que incluía datos referentes a enfermedad litiasica, antecedentes familiares, otras enfermedades, historia social, hábitos dietéticos. Se practicó examen médico de rutina y una radiografía simple de abdomen. La evaluación de laboratorio abarcó: dosificación sérica y urinaria (24 horas) de creatinina, Na, K, Ca, Mg, P, ácido úrico, además de mediciones séricas de Cl y fosfatasa alcalina y urinaria de citrato, ácido oxálico, CPR (Concentration Product Ratio) para oxalato de calcio, despistaje de cistinuria y sedimento urinario. Creatinina dosificada por el método de Jaffe, ácido úrico por el de la uricasa, electrolitos por fotometría de llama, Ca y Mg por espectrofotometría de absorción atómica, P por método enzimático, ácido oxálico por el de Hodgkinson, citrato por método enzimático (Boehringer Mannheim) y despistaje de cistinuria por test de nitroprusiato. Las muestras de orina fueron recogidas en envases de plástico utilizando 100 mg de timol como preservativo. Todos los pacientes recolectaron dos muestras consecutivas de orina de 24 horas con la respectiva toma de muestra de sangre al final de cada período de recolección. La orina fresca fue recogida después de la segunda toma de muestra de sangre para sedimento urinario y despistaje de cistinuria. Se omitió cualquier medicación con una semana de antelación al estudio y se les indicó mantener una ingesta de alimentos representativa de su dieta usual. Todos los estudios fueron ambulatorios con más de 1,5 meses posteriores a algún episodio de cólico nefrítico, expulsión de cálculo o procedimiento quirúrgico y con los pacientes incorporados a su vida rutinaria. Seis semanas más tarde se practicó una nueva evaluación clínica y de laboratorio bajo tratamiento con HCT.

Análisis estadístico

Se empleó STAT-PAC para ordenadores IBM. Estadísticas descriptivas, análisis de frecuencia, análisis de correlación y T-Student pareada fueron utilizados como indicadores estadísticos según fuese necesario. Los resultados se expresan en medias \pm error estándar.

Resultados

De 243 pacientes litiasicos que de manera consecutiva fueron evaluados en UNILIME y CEER, en 194 pudimos determinar el tipo de cálculo, correspondiendo el 75 % a sales de calcio, 15 % a ácido úrico, 7 % a estruvita y 3 % a cistina. La edad media de los pacientes fue 36 ± 1 años, habiendo padecido la enfermedad durante $9,6 \pm 0,5$ años, con un promedio de cálculos por paciente de $12,9 \pm 3,5$ (tabla I). En la misma tabla se muestran los valores promedios de la frecuencia de las características clínicas de nuestros pacientes.

La evaluación metabólica mostró que 60,6 % (88 casos) de los litiasicos cálcicos presentaron hiper calciuria idiopática, la cual se encontró como única anomalía metabólica en 36,5 % (53 casos), estando asociada a hiperuricosuria en el restante 24,1 % (35 casos).

La tabla II señala las modificaciones de los paráme-

Tabla I. Litiasis cálcica. Características clínicas

Edad (años).....	36 \pm 1
Años/enfermedad	6,9 \pm 0,5
Sexo (varones/mujeres	30/58
Edad primer cálculo.....	27 \pm 1
Total de cálculos p/pac	12,9 \pm 3,5
Cólicos nefríticos p/pac	5,2 \pm 0,7
Hospitalización p/pac	1,8 \pm 0,3
Infecciones p/pac	4,6 \pm 0,8
Cistoscopias p/pac.	0,5 \pm 0,1
Cirugías p/pac	0,6 \pm 0,1

p/pac: por paciente.

Tabla II. Litiasis cálcica. Parámetros bioquímicos séricos en pacientes hiper calciúricos tratados con 25 mg/día de hidroclorotiazida durante seis semanas

	Pretratam.	Postratam
Sodio (mEq/l)	140 \pm 0,1	138 \pm 0,3
Potasio (mEq/l)	4,1 \pm 0,03	3,9 \pm 0,04 *
Cloro (mEq/l)	100 \pm 0,3	100 \pm 0,4
Acido úrico (mg/dl)	5,6 \pm 0,2	5,4 \pm 0,2
Creatinina (mg/dl)	0,9 \pm 0,02	0,9 \pm 0,02
Fósforo (mg/dl)	3,2 \pm 0,15	3,2 \pm 0,2
Calcio (mg/dl)	9,33 \pm 0,08	9,5 \pm 0,09
Magnesio (mg/dl)	1,98 \pm 0,02	2,0 \pm 0,03

* $p < 0,001$ VS Pretratam.

Tabla III. Litiasis cálcica. Parámetros bioquímicos séricos urinarios en pacientes hipercalciúricos tratados con 25 mg/día de hidroclorotiacida durante seis semanas

	Pretratam.	Postratam
Calcio urinario (mg/24 horas).	221 ± 9	170+10*
Calcio urinario (mg/g creat.)	203+10	145+13*
Calcio urinario (mg/kg)	4 ± 0,2	3 ± 0,2 *
CPR (oxalato de calcio)	2,5 ± 0,25	1,8 ± 0,16
Acido oxálico (mg/24 horas)...	25 ± 1,7	28 ± 1,90
Volumen urinario (ml)	1,3 ± 0,1	1,5 ± 0,1
Creatinina urinaria (g/24 horas)	1,08 ± 0,05	1,17 ± 0,06

CPR: Concentration Product Ratio para oxalato de calcio.
* p<0,00, *\$ Pretratam.

tros bioquímicos séricos. Hubo disminución significativa, aunque muy modesta en cifras absolutas, de los valores de potasio sérico ($4,1 \pm 0,03$ vs $3,9 \pm 0,04$ mEq/l, $p < 0,001$), no modificándose los valores de magnesio ($1,98 \pm 0,02$ vs $2,0 \pm 0,03$ mg/dl, $p = ns$). La dosis empleada de HCT no modificó los valores séricos de sodio, cloro, ácido úrico, fósforo, calcio o creatinina.

La excreción urinaria de calcio disminuyó significativamente, como se aprecia en la [tabla III](#) (203 ± 10 vs 145 ± 13 mg/g. creat.). La Concentration Product Ratio para oxalato de calcio disminuyó de $2,5 \pm 0,25$ a $1,8 \pm 0,16$, aunque no alcanzó la diferencia significación estadística. La excreción de ácido oxálico y el volumen urinario tampoco se modificaron.

Los valores de magnesio y potasio urinarios ([fig. 1](#)) no se modificaron significativamente después del uso de 25 mg/día de HCT en HI ($82,5 \pm 3,5$ vs $84,3 \pm 5,1$ mg/24 horas y $44,05 \pm 5,5$ vs $49,85 \pm 6,1$ mEq/24 horas respectivamente, $p = ns$ en ambos casos).

La excreción de calcio y magnesio urinarios mostraron correlaciones significativas antes y después del uso del diurético tiacídico, siendo menor luego del uso del medicamento (pretratamiento $r = 0,424$, t para coeficiente de correlación 3,57, $p = 0,001$; postratamiento $r = 0,35$, t para coeficiente de correlación 2,046, $p = 0,047$).

Discusión

En el presente estudio, los valores de excreción urinaria de magnesio y potasio no se incrementaron después de la administración de 25 mg/día de hidroclorotiacida en sujetos portadores de litiasis cálcica con hipercalciuria idiopática.

Los diuréticos tiacídicos actúan en el túbulo distal promoviendo la excreción de sodio y potasio ³⁰ El 80 % del magnesio circulante es filtrado por el glomérulo ³¹, siendo el 25 % reabsorbido en el túbulo proximal, 50-60 % en la rama ascendente del asa de Henle, llegando

apenas el 5 % del filtrado a segmentos tubulares distales, excretándose finalmente entre el 3 y el 5 % de la carga filtrada ^{32,33}. De esta manera al sitio de acción de los tiacídicos sólo alcanza como máximo el 5 % del magnesio filtrado. Además se ha mostrado una clara relación entre las pérdidas urinarias de magnesio y la dosis del tiacídico empleada ^{16,34}. Estos dos factores pueden ser responsables de la poca respuesta magnesiúrica obtenida en nuestro estudio. Estudios de microperfusión han demostrado que al aumentar el flujo tubular de sodio en el asa de Henle se reduce la reabsorción fraccional de magnesio en dicho segmento, o al contrario, una disminución del flujo tubular (condiciones usuales de contracción del líquido extravascular al emplear diuréticos) aumentará la reabsorción tubular de magnesio ³⁵. Así, el efecto magnesiúrico inicial del tiacídico pudiera ser contrarrestado por la contracción del volumen que el mismo causa, explicándose la estabilidad de las cifras de magnesiuria obtenidas por nosotros.

La reserva corporal de magnesio, constituida por el magnesio intracelular (no estimado en este estudio), ha sido reportada como disminuida en algunos estudios ³⁶⁻³⁸ o normal en otros ³⁹, sin embargo, la excreción urinaria de nuestros pacientes no estuvo incrementada,

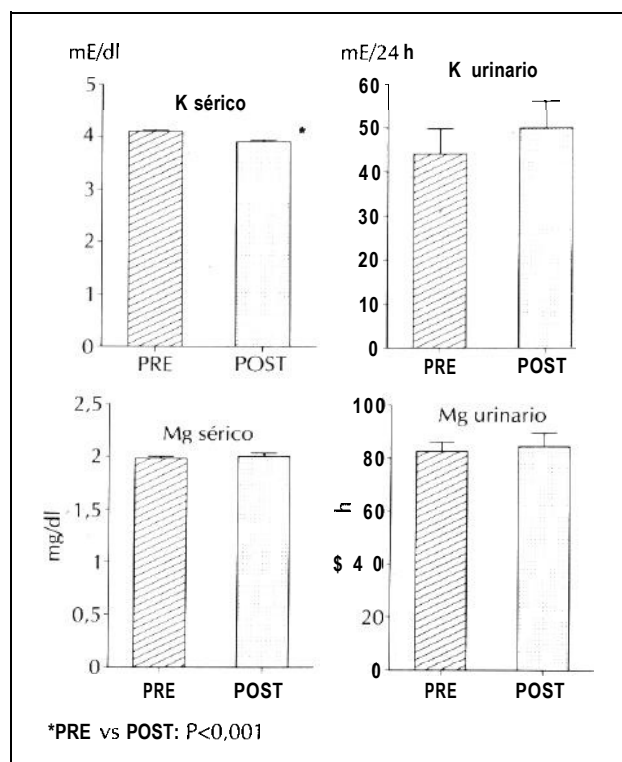


Fig. 1.—Modificaciones del potasio y magnesio sérico y urinario pre y postratamiento con 25 mg/día de hidroclorotiacida durante seis semanas en pacientes hipercalciúricos

siendo éste un estimado indirecto de que la reserva corporal de magnesio no estaba disminuida.

Existe una correlación positiva entre la excreción urinaria de calcio y magnesio⁴⁰, observada en nuestro estudio antes del uso del tiacídico. Esta correlación, aunque persistió siendo estadísticamente significativa, disminuyó durante el período de tratamiento (pre: $r = 0,424$, $p < 0,001$; post: $r = 0,350$, $p < 0,05$); esto debido a que disminuyeron las cifras de calcio urinario y no las de magnesio, lo que sugiere un mecanismo de acción diferente para ambos cationes a nivel tubular por parte del tiacídico.

El papel arritmogénico de la hipomagnesemia ha sido cuestionado muy recientemente por diversas publicaciones. Un estudio doble ciego controlado realizado por Siegel y cols.⁴¹, empleando dosis de HCT de 50 mg/día aislado o asociado a otros diuréticos o a suplementos de magnesio o potasio, no mostró relación de los fenómenos arrítmicos ventriculares con los valores de Mg séricos o intracelulares (células mononucleares). De igual manera, revisiones o editoriales recientes sobre el tema señalan que no existe evidencia sólida que confirme la predisposición a arritmias ventriculares secundarias a hipomagnesemia⁴²⁻⁴⁴. La mayoría de los estudios que señalan aumento de arritmias en hipomagnesémicos han sido desarrollados en hipertensión arterial y especialmente en insuficiencia cardíaca, donde intervienen diversos factores que inciden en el aumento de la excitabilidad cardíaca.

Así, en esta experiencia, en sujetos productores de cálculos cálcicos por hiper calciuria idiopática, no se encontró un incremento de la eliminación urinaria de magnesio ni de potasio después de cuatro a seis semanas de tratamiento con 25 mg/día de hidroclorotiazida, al igual que tampoco disminuyeron los valores séricos de magnesio. De esta manera, el empleo crónico de dosis bajas de hidroclorotiazida en sujetos con hiper calciuria idiopática no incrementa el riesgo de hipomagnesemia y, por ende, de posibles arritmias por esta causa. Sin embargo, estudios de vigilancia cardiovascular se imponen en el seguimiento y control de sujetos que reciban diuréticos tiacídicos por hiper calciuria idiopática.

Bibliografía

- Riera Espinoza C, García J, Arocha R y González R: Litiasis urinaria: Aspectos metabólicos y conducta terapéutica. *Gaceta Médica de Caracas* 4-5.6:187-200, 1988.
- Coe F, Parks J y Asplin J: The pathogenesis and treatment of kidney stones. *New Engl Med* 327(16):1141-1152, 1992.
- Packer M, Gottlieb S y Blum M: Immediate and long-term pathophysiologic mechanism underlying the genesis of sudden cardiac death in patients with congestive heart failure. *Am J Med* 82(supl. 3A):4-10, 1987.
- Dyckner T y Wester P: Potassium/magnesium depletion in patients with cardiovascular disease. *Am J Med* 82(supl. 3A):11-17, 1987.
- Whang R: Magnesium deficiency: pathogenesis, prevalence and clinical implications. *Am J Med* 82(supl. 3A):24-29, 1987.
- Hollifield J: Magnesium depletion, diuretics and arrhythmias. *Am J Med* 82(supl. 3A):30-37, 1987.
- Dyckner T y Wester P: Relation between potassium, magnesium and cardiac arrhythmias. *Acta Med Scand* 647(supl.):163-169, 1981.
- Packer M: Sudden unexpected death in patients with congestive heart failure: a second frontier. *Circulation* 72:681-685, 1985.
- Packer M, Cottlieb S y Kessler P: Hormone-electrolyte interaction in the pathogenesis of lethal cardiac arrhythmias in patients with CHF. Basis of a new physiologic approach to control of arrhythmia. *Am J Med* 80(supl. 4A):23-29, 1986.
- Reyes A and Leary W: Magnesium deficiency provoked by diuretics. *S Afr Med J* 63:410-412, 1983.
- Smith W, Kyriacopoulos A y Hammarsten J: Magnesium deficiency induced by various diuretics. *J Okla State Med Assoc* 55:248-250, 1987.
- Wacker W: Effect of hydrochlorothiazide on magnesium excretion. *J Clin Invest* 40:1086-1087, 1961.
- Lim P y Jacob B: Magnesium deficiency in patients on long-term diuretic therapy for heart failure. *Br Med J* 3:620-622, 1972.
- Ryan M: Diuretics y potassium/magnesium depletion. *Am J Med* 82(supl. 3A) :38-46, 1987.
- Horton R and Biglieri E: Effect of aldosterone on metabolism of magnesium. *J Clin Endocrinol Metab* 22:1187-1192, 1962.
- Hollifield J: Potassium and magnesium abnormalities: diuretics and arrhythmias in hypertension. *Am J Med* 77(supl. 5A):28-32, 1984.
- Wong N, Quamme C y Dirks J: Effects of chlorothiazide on renal calcium and magnesium handling in the hamster. *Can J Physiol Pharmacol* 60:1160-1165, 1982.
- Hollifield J y Slaton P: Thiazide diuretics, hypokalemia and cardiac arrhythmias. *Acta Med Scand* 647(supl.):67-74, 1981.
- Johansson G: Magnesium and renal stone disease. *Acta Med Scand* 661(supl.):13-18, 1982.
- Pylypchuk G, Ehrig U y Wilson D: Idiopathic calcium nephrolithiasis. I. Diferentes in urine crystalloids, urine saturation with brushite and urine inhibitors of calcification between persons with and persons without recurrent kidney stone formation. *Can Med Assoc J* 120:658-663, 1979.
- Nicar M y Pak C: Oral magnesium load test for the assessment of intestinal calcium reabsorption. *Mineral Electrolyte Metab* 8:44-51, 1982.
- Sutton R y Walker V: Renal magnesium handling in calcium stone form. *Proc Int Cong of Nephrol* 117, 1981.
- Jorgensen F: The urinary excretion and serum concentration of calcium, magnesium, sodium and phosphate in male patients with recurring renal stone formation. *Scandl Urol Nephrol* 9:243-249, 1975.
- Welshman S y McGeon M: The relationship of the urinary cations, calcium, magnesium, sodium and potassium in patients with renal calculi. *Brit J Urol* 47:237-241, 1975.
- Evans R, Forbes M, Sutton R y Watson L: Urinary excretion of calcium and magnesium in patients with calcium-containing renal stones. *Lancet* 2:958-963, 1967.
- Wilson D, Pylypchuk C y Ehrig U: Idiopathic calcium lithiasis. II. Diferentes between hypercalciuric and normocalciuric persons with recurrent kidney stone formation and persona without such a history. *Can Med Assoc J* 120:666-673, 1979.
- Yendt E: Renal calculi. *Can Med Assoc J* 102:479-486, 1970.
- Martínez M, Salinas M, Miguel J, Herrero E, Gómez P, García J, Sánchez-Sicilia L y Montero A: Magnesium excretion in idiopathic hypercalciuria. *Nephron* 40:446-450, 1985.
- Coe F, Favus M, Crockett T, Strauss A, Parks J, Porat A, Gantt L y Shenwood L: Effect of low calcium diet on urine calcium excretion, parathyroid function and serum 1,25(OH)₂D₃ levels in patients with idiopathic hypercalciuria and in normal subjects. *Am J Med* 72:25-32, 1982.
- Lant A: Diuretic drugs-progress in clinical pharmacology. *Drugs* 31(supl. 4):40-55, 1986.

31. Giebisch C, Malnic C y Berliner R: Renal transport and control of potassium excretion. En Brenner G y Rector F (eds): *The Kidney*, vol. 1, 408-439, Saunders Philadelphia, 1981.
32. Brunette M, Vigneault N y Carrière S: Micropuncture study of magnesium transport along the nephron in the young rat. *Am J Physiol* 227:891-896, 1974.
33. Massry S, Coburn J y Kleeman C: Renal handling of magnesium in the dog. *Am J Physiol* 216:1460-1467, 1969.
34. Hollifield J: Thiazide treatment of hypertension: effects of thiazide diuretics on serum potassium, magnesium and ventricular ectopy. *Am J Med* 80(supl. 4A):8-12, 1986.
35. Dirks J: The kidney and magnesium regulation. *Kidney Int* 23:771-777, 1983.
36. Dickner T y Wester P: The relation between extra and intracellular electrolytes in patients with hypokalemia and/or diuretic treatment. *Acta Med Scand* 204:269-282, 1978.
37. Alfrey A, Miller N y Butkus D: Evaluation of body potassium stores. *J Lab Clin Med* 84:153-162, 1974.
38. Heaton F y Martindale L: The relation between skeletal and extracellular fluid magnesium in vivo. *Biochem J* 97:440-443, 1965.
39. Johansson C, Backman U, Danielson B, Ljunghall S y Wikstrom B: Magnesium metabolism in renal stone disease. *Invest Urol* 18:93-98, 1980.
40. Sutton R y Watson L: Urinary excretion of calcium and magnesium in primary hyperparathyroidism. *Lancet* i:1000-1003, 1969.
41. Siegel D, Hulley S, Black D, Cheitlin M, Sebastian A, Seeley D, Hearst N y Fine R: Diuretics, serum and intracellular electrolyte levels, and ventricular arrhythmias in hypertensive men. *JAMA* 267:1083-1089, 1992.
42. Gettes L: Electrolyte abnormalities underlying lethal and ventricular arrhythmias. *Circulation* (supl. I):I 70-176, 1985.
43. Freis E: The cardiotoxicity of thiazide diuretics: Review of the incidence. *J Hipertens* 8(supl.):S23-32, 1990.
44. McInnes G, Yeo W, Ramsay L y Moser M: Cardiotoxicity and diuretics: Much speculation-little substance. *J Hipertens* 10:317-335, 1992.