

Torasemida

M. Escolar, E. G. Quetglas, J. Honorato

Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

(Rev Med Univ Navarra 1996; 40: 45-52).

Introducción

Los diuréticos son fármacos que actúan estimulando la pérdida renal de agua y electrolitos. Esta acción la realizan interfiriendo en el transporte iónico a lo largo de la nefrona. Pero si esta acción se realiza a nivel proximal, pueden desencadenarse mecanismos compensadores, que lleguen a contrarrestar la acción realizada más proximalmente, de lo cual se deduce que los diuréticos más potentes son aquellos que actúan en los segmentos más distales de la nefrona.

La gran mayoría de los diuréticos actúan directamente sobre el riñón y concretamente sobre la función tubular. Cada segmento de la nefrona está especializado en el transporte de unos determinados iones, por lo que cuando un diurético actúa sobre un determinado segmento lo hará induciendo un patrón característico de eliminación de agua y electrolitos.

En la práctica clínica diaria los diuréticos se consideran como instrumentos esenciales, a la vez que seguros, eficaces y además baratos, empleándose en una gran variedad de procesos.

El objetivo que se persigue en un tratamiento con diuréticos es conseguir una pérdida neta de agua, aunque estos fármacos actúen sobre ésta de forma indirecta, es decir, que lo hacen a través del sodio o de la osmolaridad.

La indicación más importante de los diuréticos es la movilización del líquido de edema, produciendo un balance negativo de agua, de forma que se normalice el volumen de líquido extracelular.

Los diuréticos de asa, son los fármacos que pueden ocasionar una diuresis más intensa, actuando sobre la porción gruesa ascendente del asa de Henle, donde se reabsorbe una cuarta parte del sodio y cloro filtrados. Por tanto, son éstos, los diuréticos empleados en aquellas situaciones en las que la diuresis es un importante

objetivo terapéutico, como en el tratamiento del edema asociado a insuficiencia cardíaca congestiva y en otras patologías.

Clasificación

Actualmente, los diuréticos se clasifican combinando estructura química, lugar de acción y eficacia, dividiéndose en diuréticos de ligera, mediana y máxima eficacia:

a) Diuréticos de máxima eficacia (fracción de excreción de sodio superior al 15%)

- – Diuréticos de asa o de alto techo:
 - Bumetanida
 - Furosemida
 - Piretanida
 - Torasemida

b) Diuréticos de eficacia mediana (fracción de excreción de sodio del 5-10%)

- – Diuréticos tiazídicos y afines:
 - Acetazolamida
 - Acetazolamida
 - Bendroflumetiazida
 - Hidroclorotiazida
 - Mebutizida
 - Clopamida
 - Clortalidona
 - Indapamida
 - Xipamida

- – Diuréticos uricosúricos
 - Indacrinona
 - Acido tienílico

c) Diuréticos de eficacia ligera (fracción de excreción de sodio inferior al 5%):

- – Ahorradores de potasio:
 - Amilorida
 - Triamtereno
 - Inhibidores de la aldosterona: Espironolactona
- – Diuréticos osmóticos:
 - Manitol
 - Isosorbida
 - Glicerina
 - Urea
- – Inhibidores de la anhidrasa carbónica:

- Acetazolamida
- Diclofenamida

Estructura química de la torasemida

Torasemida es un diurético de asa que no está relacionado estructuralmente con los diuréticos convencionales. Pertenece al grupo de las pirimidin-sulfonilureas.

En la figura nº 1 se representa la estructura química de este fármaco, cuyo nombre químico es: 1-isopropil-3-[(4-m-toluidin-3-piridil) sulfonil] urea.

Mecanismo de acción

Podemos diferenciar entre el mecanismo de acción tras la administración aguda, o tras la administración a largo plazo.

El principal efecto hipotensor de los diuréticos tras la administración aguda se deriva de la capacidad que tienen de reducir la volemia, si bien, transcurrida una semana es el efecto vasodilatador el factor determinante de la eficacia, aunque persiste cierta reducción de la volemia, como lo demuestran los niveles elevados de renina-angiotensina y la expansión del volumen que se produce tras la supresión del tratamiento diurético.

El lugar de acción de Torasemida, al igual que el del resto de diuréticos de asa, es en la porción gruesa ascendente del asa de Henle. En este segmento de la nefrona se reabsorbe sodio y cloro, pero es relativamen-

te impermeable al agua, produciéndose así, una dilución del fluido luminal y una hipertonicidad del intersticio.

Torasemida, actúa principalmente en la membrana luminal de las células epiteliales del asa de Henle, para lo cual es excretada al fluido tubular mediante el sistema de transporte activo de ácidos orgánicos localizado en el túbulo proximal (1). Una vez en la luz tubular, donde alcanza altas concentraciones, llega a su lugar de acción a través del flujo tubular.

El mecanismo principal de la acción diurética es la inhibición del cotransporte $\text{Na}^+/\text{K}^+/2 \text{Cl}^-$ (2). Torasemida, a diferencia de los otros diuréticos de asa, bloquea los canales de cloro del polo basolateral. Sin embargo, esta acción ocurre a muy altas concentraciones, unas cien veces mayores que las necesarias para el efecto luminal, y por tanto carece de relevancia clínica (3). Otra diferencia que presenta respecto a la furosemida y bumetanida es la ausencia de acción en el túbulo proximal, como lo demuestra el poco efecto que tiene sobre la reabsorción de fosfato y bicarbonato, la cual ocurre predominantemente en este lugar de la nefrona (4). Esto explicaría, en parte, la acción calurética disminuida que presenta este fármaco. Otro mecanismo que explica el que no aumente la excreción de potasio, a pesar de estar aumentada la oferta de sodio que llega al túbulo distal y la actividad de renina plasmática, es el bloqueo de la unión de la aldosterona a sus receptores a nivel renal.

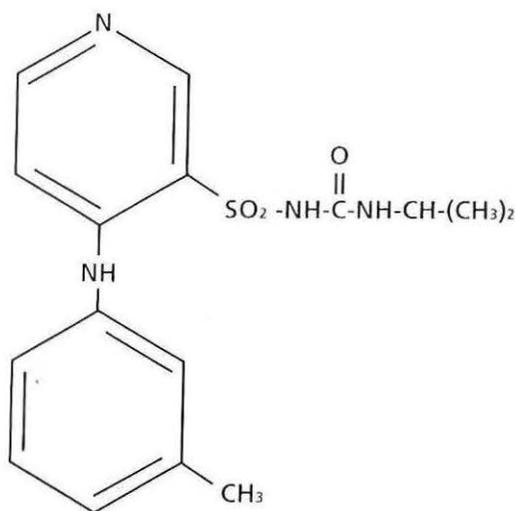
Al igual que otros diuréticos de asa, también aumenta la eliminación de calcio y magnesio, debido a la inhibición de la reabsorción de éstos cationes en el segmento grueso de la rama ascendente donde, en condiciones normales, se reabsorbe el 65% del magnesio filtrado mediante un proceso asociado al transporte de cloro.

Además, de la acción directa inhibitoria del transporte de sal, torasemida también modifica el tono de los vasos intrarrenales, induciendo cambios regionales en el flujo sanguíneo que repercuten sobre el intercambio de iones y agua a lo largo de la nefrona.

La dilatación de la arteriola renal supone un aumento de presión hidrostática en los vasa recta y, por tanto, una reducción en la reabsorción tubular neta de sodio y agua con el consiguiente aumento de la excreción de sodio. Estas modificaciones parecen ser secundarias a un incremento en la síntesis de prostaglandinas renales.

Por tanto, torasemida, al igual que el resto de los diuréticos de asa, inhibe la reabsorción de sodio y

Figura 1



cloro en la rama ascendente del asa de Henle, dando lugar a una prolongada natriuresis y diuresis. Se ha observado una relación lineal entre el volumen urinario, la excreción renal de sodio y cloro y el logaritmo de la dosis administrada, por lo que el volumen urinario y la excreción de sodio son dosis-dependientes (5, 6). A esto hay que añadir, que la natriuresis inducida por torasemida es menos intensa, pero más prolongada, que los otros fármacos de este grupo (7). Este fármaco no modifica la excreción renal de fosfato o bicarbonato, y por ello no altera el pH urinario. A las dosis normalmente utilizadas (10-20 mg), torasemida produce una prolongada excreción de agua y electrolitos, excepto potasio (8). El efecto sobre la excreción urinaria de calcio es similar al de otros diuréticos de este grupo.

Farmacocinética

La acción diurética depende de la acción del fármaco en el túbulo renal. Según esto, podemos afirmar que es función de la concentración que alcanza en la luz tubular, la cual a su vez depende de la dosis y del tiempo necesario para hacer llegar el diurético hasta su lugar de acción.

Absorción

Torasemida, es un fármaco que se absorbe rápidamente tras su administración por vía oral, alcanzando la concentración plasmática máxima (C_{max}) al cabo de una hora tras su administración. La velocidad y el grado de absorción son independientes de la dosis administrada y de la edad del paciente. Una vez alcanzada la C_{max}, se produce un rápido descenso de las concentraciones plasmáticas hasta la cuarta hora tras ser administrado, para posteriormente ir descendiendo más lentamente hasta la décima hora, de lo cual se deduce que sigue un modelo bicompartimental de eliminación (9).

La biodisponibilidad de torasemida administrada por vía oral es muy elevada, alrededor del 80% (10), presentando una escasa variabilidad intra e interindividual, no alterándose por la administración junto con comidas o por la edad.

Distribución

El volumen de distribución de este fármaco tras una única dosis intravenosa administrada a voluntarios sanos oscila entre 0.09 y 0.31 L/Kg, lo cual indica que es reducido, situándose dentro del rango del líquido extracelular (11).

La unión a proteínas plasmáticas oscila entre el 97 y 99% (12).

En pacientes cirróticos con edema, el volumen de distribución puede aumentar hasta el doble, debido probablemente a la reducción en la fijación a proteínas plasmáticas que se observa en estos pacientes.

Metabolismo y eliminación

Torasemida se metaboliza en el hígado por el citocromo P₄₅₀, a diferencia de los diuréticos tipo furosemida que lo hacen por glucuroconjugación, excretándose los metabolitos resultantes tanto por vía renal como extrarrenal. Del extenso metabolismo oxidativo que sufre este fármaco, resulta la formación de tres metabolitos mayores y dos menores. El metabolito M₁ es unas diez veces más potente que el fármaco original. El M₃ es tan potente como torasemida y el M₅, aunque es el mayoritario, es inactivo (13).

El aclaramiento plasmático total varía entre 2.1 y 3.4 L/hora (11), excretándose alrededor de un 25% de dosis administrada por orina de forma inalterada, mientras que el resto se elimina en forma de metabolitos por orina o por otras vías (12, 14).

La relativa baja concentración que alcanzan los dos metabolitos activos en orina sugiere que la actividad terapéutica de torasemida se debe casi en su totalidad al principio activo y, por tanto, el metabolismo acaba, a efectos prácticos, con la acción del fármaco, al menos en pacientes con función renal y hepática normal (15, 16).

Por tanto, torasemida se elimina a través tanto de metabolismo hepático como del aclaramiento renal. En pacientes con funcionamiento hepático y renal normales las proporciones son del 80 y 20% del aclaramiento total respectivamente. Esta doble vía de eliminación reduce los riesgos de acumulación del fármaco en pacientes con deterioro orgánico.

La vida media de eliminación, es decir, el tiempo que tarda en reducirse la concentración plasmática a la mitad, oscila en el caso de torasemida, entre 0.8 y 6 horas (17).

Situaciones especiales

Los parámetros farmacocinéticos de torasemida son esencialmente los mismos en el voluntario sano joven y en el anciano, es decir, no cambian significativamente con la edad, por lo que no hay que proceder a un ajuste de la dosis en base a la edad del paciente (11).

En pacientes con función renal alterada, se ha demostrado que la concentración plasmática, el volumen de distribución, el aclaramiento total y la vida media de eliminación no se modifican. Esto es debido a que

Tabla I

Tabla comparativa de los parámetros farmacocinéticos de los Diuréticos de asa en individuos sanos

	Biodisponibilidad (%)	Unión a proteínas plasmáticas (%)	Tmax (h)	Volumen de distribución (L/Kg)	Aclaramiento (ml/min/kg)	Fración excretada por orina inalterada (%)	Vida media (h)	Duración de la acción (h)
Bumetanida	59-89	95	0.5-2	0.14-0.28	1.8-3.8	36-39	0.3-1.5	2
Piretanida	80	—	0.5-1	0.24-0.27	2.8-3.4	51	0.6-1.5	2-2.5
Furosemida	11-90	98	1-5	0.07-0.35	1.5-4.4	49-94	0.3-3.4	2-2.5
Torsemida	79-91	97-99	1	0.09-0.31	0.33-1.1	22-34	0.8-6	6

la farmacocinética de torsemida es independiente del filtrado glomerular y a que el considerable aclaramiento hepático actúa como compensador manteniendo el aclaramiento total y la vida media de eliminación, al mismo tiempo que permite administrar dosis suficientemente elevadas como para alcanzar concentraciones adecuadas de fármaco en el riñón (16, 18).

En pacientes con alteraciones de la función hepática, como por ejemplo cirrosis hepática, tampoco se prolonga el aclaramiento plasmático total de torsemida, ya que en esos pacientes se halla notablemente elevado el aclaramiento total, aunque el volumen de distribución y la vida media de eliminación se eleva al doble que un individuo con función hepática normal. Sin embargo, no es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con cirrosis hepática (17, 19).

En la tabla I se representan los principales parámetros farmacocinéticos de los diuréticos de asa en individuos sanos.

Eficacia terapéutica

Torsemida administrada a dosis de 2.5 a 5 mg/día se ha mostrado igual de eficaz, utilizada como antihipertensivo, que hidroclorotiazida a la dosis de 25 mg/día, y carece de los efectos adversos de carácter metabólico y caluréticos observados con las dosis normalmente empleadas de hidroclorotiazida (20).

Cuando se administra torsemida a la dosis de 2.5 mg/día se consigue normalizar la tensión arterial diastólica en el 60-70 % de pacientes con hipertensión arterial esencial de leve a moderada intensidad, en comparación con el 70-80 % de mejoría que se consigue al administrar hidroclorotiazida a la dosis de 25-50 mg/día respectivamente, en combinación con un diu-

rético ahorrador de potasio (21).

Cuando se administra torsemida a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva a la dosis de 5-20 mg/día por vía oral se consigue disminuir la severidad del edema y el peso corporal en mayor medida que cuando se utiliza placebo o furosemida a dosis de 40 mg/día (22).

Torsemida se ha mostrado eficaz en el tratamiento a largo plazo de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. No hubo diferencias entre los grupos que iniciaron el tratamiento con 5 o 10 mg del fármaco, por lo que debe recomendarse la menor de estas dosis para el tratamiento de mantenimiento. Si es necesario se puede incrementar la dosis hasta 20 mg/día para obtener una mayor eficacia sin causar más efectos adversos (23).

Torsemida es compatible con furosemida en cuanto a su efecto hemodinámico en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda de clase III-IV de la NYHA. Desde el punto de vista farmacodinámico, la duración de la acción de torsemida es superior y su efecto diurético más intenso que el de la misma dosis de furosemida (24).

La eficacia diurética, en pacientes con fallo renal agudo, por vía intravenosa de torsemida a la dosis de 400 a 800 mg es equivalente a la de furosemida a la dosis de 1000 mg (25).

En pacientes con insuficiencia renal crónica se obtiene una eficacia similar, administrando torsemida a dosis de 200-400 mg/día o furosemida 250-1000 mg/día, consiguiendo, en ambos casos, un incremento en el volumen urinario y en la excreción de sodio (26).

La administración de 50-200 mg/día de torsemida es al menos tan eficaz como furosemida a la dosis de 125-500 mg/día, para reducir la ganancia de peso, in-

crementar la diuresis y excreción de sal, en el tiempo que transcurre entre dos sesiones de diálisis (27).

Torasemida a la dosis de 10-200 mg/día y torasemida de 5 a 20 mg/día más espironolactona, reducen en igual proporción el peso corporal y el edema periférico después de 13 semanas de tratamiento, en pacientes con síndrome nefrótico (28, 29).

El tratamiento con torasemida a la dosis de 40 mg/día redujo el perímetro abdominal debido a ascitis en pacientes con fallo hepático en un 5.9%. Dosis de torasemida de 10-20 mg/día administradas conjuntamente con espironolactona 100-200 mg/día redujeron de manera efectiva el peso corporal, el edema y la ascitis en estos pacientes (30). Torasemida a dosis de 10-20 mg/día junto con canreonato potásico 200 mg/día redujeron el edema y la ascitis en pacientes cirróticos de forma más efectiva que canreonato potásico aislado a dosis de 400 mg/día durante 7 días o furosemida 25-50 mg/día junto a canreonato potásico 200 mg/día durante 3-4 días (31-33).

La adicción, a un tratamiento previo con espironolactona, a dosis de 10-40 mg/día, de 50-400 mg/día de torasemida, mejoraron la ascitis y el edema en un 73% y 67% de los pacientes respectivamente, tras 6 meses de tratamiento (34).

Efectos adversos

Torasemida ha sido estudiada en grupos extensos y variados de población. En la mayoría de estos estudios se utilizaron dosis entre 2.5 y 20 mg, aunque en algunos casos, como en pacientes con edema asociado a insuficiencia renal crónica, se llegaron a utilizar dosis de 800 mg/día que fueron bien toleradas.

Los efectos adversos observados durante el tratamiento con torasemida fueron leves y transitorios y no se relacionan con la edad, sexo, raza o duración del tratamiento. En estos estudios de hasta 6 semanas de duración, la incidencia de efectos adversos observados con torasemida, fueron comparables a los observados con placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas fueron: fatiga, cansancio, cefalea, vértigos, calambres musculares, rash cutáneo, hipotensión ortostática, dolor en la zona baja de la espalda y náuseas (27, 28).

La incidencia de efectos adversos observada en los estudios realizados, se acerca al 9.1% en el caso del placebo, el 24.8% para la hidroclorotiazida más un diurético ahorrador de potasio en pacientes con hipertensión arterial y el 14.6% para furosemida en pacientes

con insuficiencia cardíaca congestiva, y alrededor del 10% en el caso de torasemida (35).

Dosis de torasemida superiores a 400 mg/día por vía oral durante 28 días no han mostrado que este fármaco sea ototóxico (36), aunque esto sí ha sido demostrado en animales a la dosis de 32 mg/Kg/día (37).

Torasemida puede producir ligeros incrementos en el BUN, creatinina y ácido úrico en voluntarios sanos (38). La administración de este fármaco a dosis de 5-10 mg/día se asocia con elevaciones en concentraciones séricas de triglicéridos y colesterol total, aunque en los estudios a largo plazo no se observaron diferencias significativas respecto a los valores lipídicos basales al cabo de un año de tratamiento (39).

Torasemida no parece alterar las concentraciones sanguíneas de glucosa o potasio a la dosis utilizada normalmente para el tratamiento de la hipertensión arterial (20).

Interacciones farmacológicas

La administración conjunta de torasemida con otros fármacos ha dado lugar a pocas interacciones, de las cuales la mayoría carece de relevancia clínica.

La administración conjunta de probenecid bloquea la secreción tubular de torasemida en la porción proximal de la nefrona, dando lugar a una disminución de la actividad diurética de este fármaco (40).

Los AINEs son fármacos que disminuyen la actividad diurética y natiurética de los diuréticos de asa y, por tanto, de torasemida.

No se han comunicado interacciones de tipo farmacocinético tras la administración de torasemida con otro fármaco, aunque la inducción o inhibición de las enzimas del citocromo P₄₅₀ es un lugar al menos teórico de interacciones con torasemida.

El empleo concomitante de torasemida y colestiramina en animales dio lugar a una disminución en la absorción del primero cuando se administra por vía oral (42).

Posología

La dosis recomendada de torasemida para el tratamiento inicial de la hipertensión arterial, de ligera a moderada, es de 2.5 mg/día, la cual se puede incrementar, si fuera necesario, a 5 mg/día.

En el tratamiento del edema de origen cardíaco o hepático por vía oral, se emplea una dosis de 5-10 mg/24 horas, pudiéndose incrementar ésta hasta 20 mg/día. En el edema de origen renal la dosis inicial es de 20 mg/día. Cuando se emplea la vía intravenosa la dosis habitual es de 10 mg, pudiéndose incrementar hasta 20-40 mg si el efecto es insuficiente.

En el caso del edema agudo de pulmón, la dosis inicial es de 20 mg/día, pudiendo repetirse la misma dosis después de media hora.

Presentación

Se presenta en forma de comprimidos de 2.5, 5 y 10 mg de torasemida más lactosa, almidón de maíz, estearato magnésico y dióxido de silicio coloidal como excipiente.

También se presenta en viales de 10 y 20 mg de torasemida e hidróxido sódico, macrogol 400, nitrógeno, hidróxido sódico y agua.

El precio de los comprimidos de 2.5 mg en un envase de 30 comprimidos es de 1.100 pts, el de los comprimidos de 5 mg, también en envase de 30 unidades, es de 1.700 pts, mientras que para los de 10 mg es de 2.700 pts. Para los viales, en envases de 5 ampollas, el precio de las de 10 mg es de 530 pts y el de las de 20 mg es de 850 pts.

Conclusiones

Torasemida es un diurético de asa, que se presenta al menos tan efectivo como furosemida en términos de actividad diurética y salurética. Ambos fármacos presentan

un comienzo de acción rápido, aunque en el caso de torasemida, la acción es menos intensa pero más prolongada, por lo que puede administrarse una sola vez al día.

A esto hay que añadir, la ausencia de efectos metabólicos adversos y la menor incidencia de hipocaliemia tras la administración a las dosis normalmente empleadas.

Dosis subdiuréticas de torasemida, se pueden utilizar en pacientes con hipertensión arterial de pequeña a moderada intensidad, sin que se presenten acontecimientos adversos del tipo hipotensión ortostática o alteraciones metabólicas.

Torasemida, utilizada en monoterapia a la dosis de 20 mg, se ha mostrado superior a furosemida en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. En el fallo renal crónico, es al menos, tan eficaz como furosemida. También ha demostrado su eficacia en el tratamiento del edema severo asociado al síndrome nefrótico y en la ascitis del cirrótico.

La ausencia de acumulación en pacientes con fallo renal crónico se atribuye a la doble vía de aclaramiento que presenta, debida a la metabolización en el citocromo P450 y a la eliminación renal.

BIBLIOGRAFIA

1.Hermes H, Heidenreich O. Renal effects of torasemide in the rat. Clearance and micropuncture studies. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* 35: 1532-1535, 1985.

2.Schlatter E. The current view of the function of the thick ascending limb. In persson AEG&Boberg U (eds) *The juxtaglomerular apparatus*, Chapter 4, Paclitaxel. 53-62, Elsevier Science Publishers (Biomedical Division), 1988.

3.Greger R. Inhibition of active NaCl reabsorption in the thick ascending limb of the loop of Henle by torasemide. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* 38: 151-152, 1988.

4.Lupinacci I, Puschett JB. An examination of the site and mechanism of action of torasemide in man. *Journal of Clinical Pharmacology* 28: 441-447, 1988.

5.Ghys A, Deneff J, Delarge J, Georges A. Renal effects of the high ceiling diuretic torasemide in rats and dogs. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* 35: 1527-1531. 1985.

6.Ghys A, Deneff J, de Suray JM, Gerin M, Geroges A, et al. Pharmacological properties of the new potent diuretic torasemide in rats and dogs. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* 35: 1520-1526, 1985.

7.Dupont AG. Low dose therapy in hypertension. Abstract. Third International Conference on Diuretics, Mexico City, Mexico. April 2-7, 1989.

8.Lambe R, Kennedy O, Kenny M, Darragh A. Study of the tolerance and diuretic properties of torasemide following oral or intravenous administration to healthy volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology* 31 (Suppl): 9-14, 1986.

9.Clerckx-Braun F, Lesne M. Pharmacokinetic study of a new diuretic: torasemide in man. *Journal de Pharmacie de Belgique* 35: 223-224, 1980.

10.Lesne M. Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of torasemide and furosemide in healthy volunteers. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* 38: 160-163, 1988.

11.Barr WH, Smithe HL, Karnes HT, Sica D, Veticaden S, et al. Comparison of bioavailability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of torasemide in young and elderly healthy volunteers. In Krück et al. (eds) *Torasemide: clinical pharmacology and therapeutic applications*. Proceedings of the 2nd International Symposium on Torasemide, Munich, October 21-23, 1988. *Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology*, Vol.8, No. 1, Paclitaxel. 15-28, Fischer Verlag, Stuttgart, 1990.

12.Neugebauer G, Besenfelder E, von Möllendorff E. Pharmacokinetics and metabolism of torasemide in man. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* 38: 164-166, 1988.

13.Karnes HT, Farthing D, Besenfelder E. Solid phase extraction with automated elution and HPLC of torasemide and metabolites from plasma. *Journal of Liquid Chromatography* 12: 1809-1818, 1989.

14.Lesne M, Clerckx-Braun F, Duhoux P, van Ypersele de Strihou C. Pharmacology

kinetic study of torasemide in humans: an overview of its diuretic effect. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapeutics and Toxicology* 20: 392-387, 1982.

15. Brater DC. Clinical pharmacology of loop diuretics. *Drugs* 41 (Suppl), in press, 1991.

16. Gehr TWB, Rudy DW, Matzke GR, et al. The pharmacokinetics of intravenous and oral torasemide in patients with chronic renal insufficiency. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 31-8.

17. Schwartz S, Brater DC, Pound D, et al. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torasemide in patients with cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54: 90-7.

18. Kramer WG, Rudy DW, Gehr TWB, et al. Torasemide pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with chronic renal insufficiency. In: Puschett JB, Greenberg A, editors. *Diuretics IV: chemistry, pharmacology and clinical applications*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1993: 107-11.

19. Beunner G, von Bergmann K, Hacker W, et al. Comparison of diuretic effects and pharmacokinetics of torasemide and furosemide after a single oral dose in patients with hydromically decompensated cirrhosis of liver. *Arzneimittel Forschung* 1988; 38 (1): 176-179.

20. Bölke T, Achhammer I, Meyer-Sabelleck WA, et al. Tages- und Nachtrythmik ambulanter 24h- Blutdruckwerte von älteren essentiellen Hypertonikern bei Therapie mit verschiedenen Diuretika (in German). *Hochdruck* 1990; 10: 40.

21. Bölke T, Achhammer I, Meyer-Sabelleck WA. Blutdrucksenkung und metabolische Veränderungen bei essentiellen Hypertonikern nach Langzeitgabe unterschiedlicher Diuretika (in German). *Hochdruck* 1990; 9: 40-1.

22. Achhammer I. Long term efficacy and tolerance of torasemide in congestive heart failure. In: Krück F, Mutschler E, Knauf H, editors. *Torasemide: clinical pharmacology and therapeutic applica-*

tions. *Proceedings of the 2nd International Symposium on Torasemide*, Munich, October 21-23, 1988. *Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology*. v.8. Stuttgart, New York: Gustav Fischer Verlag, 1990: 127-36.

23. Achhammer I. Eficacia y tolerancia a largo plazo de torasemida en la insuficiencia cardíaca congestiva. *Prog Pharmacol Clin Pharmacol* 1990; 8: 127-136.

24. Isbary J, Achhammer I, Wetzels E. Efectos hemodinámicos y diuréticos de 20 mg de torasemida iv y 20 mg de furosemida iv en pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda grave. *Prog Pharmacol Clin Pharmacol* 1990; 8: 137-146.

25. Sterz R, Holtbrügge W. Controlled clinical trial investigating the efficacy of torasemide in comparison to furosemide in acute renal failure. Boehringer Mannheim GmbH data on file. Report no. 037, 1988.

26. Kult J, Häcker W, Glocke M. Comparison of efficacy and tolerance of different oral doses of torasemide and furosemide in patients with advanced chronic renal failure. *Arzneimittel Forschung* 1988; 38: 212-4.

27. Schulz W, Dörfler A, Stiehl L, et al. Double-blind clinical trial investigating the efficacy and long-term tolerance of torasemide 200 mg p.o. compared with furosemide 500 mg p.o. and placebo p.o. in patients with chronic renal failure on hemodialysis, a multicentre study. In: Krück F, Mutschler E, Knauf H, editors. *Torasemide: clinical pharmacology and therapeutic applications*. *Proceedings of the 2nd International Symposium on Torasemide*, Munich, October 21-23, 1988. *Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology* v.8. Stuttgart. New York: Gustav Fischer Verlag, 1990: 249.

28. Boesken WH, Kult J, Eberwein B. Efficacy and safety of torasemide (10-200 mg/day p.o.) in the treatment of edema in patients with nephrotic syndrome. In: Puschett JB, Greenberg A, editors. *Diuretics IV: chemistry, pharmacology and clinical applications*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers. 1993: 51-4.

29. Franz M, Falger S, Traindl O, et al. Clinical experience with a new diuretic. In: Andreucci VE, Dal Canton A, editors. *Current Therapy in Nephrology*. Mailand: Wichting Editore, 1992: 99-102.

30. Brunner G, Chang J, Gonzales J, et al. Treatment of cirrhotic ascites/edema: a therapeutic approach with torasemide-spiroonolactone. In: Puschett JB, Greenberg A, editors. *Diuretics: chemistry, pharmacology, and clinical applications*. New York: Elsevier Science Publishing Co, 1990: 402-4.

31. Gentilini P, Laffi G, La Villa G, et al. Torasemide in the treatment of patients with cirrhosis and ascites. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993; 7: 81-5.

32. Laffi G, Marra F, Buzzelli G, et al. Comparison of the effects of torasemide and furosemide in nonazotemic cirrhotic patients with ascites: a randomized, double-blind study. *Hepatology* 1991; 13: 1101-5.

33. Piesche L, Glocke M. Clinical trial of the efficacy of torasemide and potassium canrenoate in hydromically decompensated liver failure. Controlled double-blind study in three independent groups. Boehringer Mannheim GmbH, data on file. 032, 1986.

34. Knauf E, Mutschler H. Liver cirrhosis with ascites: pathogenesis of resistance to diuretics and long-term efficacy and safety of torasemide. *Cardiology* 1994; 84 Suppl. 2: 87-98.

35. Möcks J, Hiemstra S. Torasemide adverse events report. Boehringer Mannheim GmbH data on file, 1990.

36. Clasen W, Khartabil T, Imm St, et al. Torasemide for diuretic treatment of advanced chronic renal failure. *Arzneimittel Forschung* 1988; 38 (1): 209-11.

37. Klinker R, Mertens M. Quantitative assessment of torasemide ototoxicity. *Arzneimittel Forschung* 1988; 38: 153-5.

38. Lambe R, Kennedy O, Kenny M, et al. Study of the tolerance and diuretic properties of torasemide following oral or intravenous administration to healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 31 Suppl.: 9-14.

39.Ambroes Y, Ronflette I, Dodion L. Diuretic activity, safety and pharmacokinetics of torasemide during chronic treatment in normal subjects. Eur J Clin Pharmacol 1986; 31 Suppl.: 1-7.

40.Brater DC, Leinfelder J, Anderson SA. Clinical pharmacology of torasemide,

a new loop diuretic. Clin Pharmacol Ther 1987; 42: 187-92.

41.Herchuelz A, Derenne F, Deger F, et al. Interacion between nonsteroidal anti-inflammatory durgs and loop diuretics: modulation by sodium balance. J Pharmacol Exp Ther 1989; 248: 1175-81.

42.Böhm E, Hölck J-P, Schaumann W. Influence of cholestyramine on the absorption of ¹⁴C-torasemide in rats. Boehringer Mannheim GmbH data on file. Report no. L12, 1990.