

SECCIÓN III:

CAPÍTULO 12:

FARMACOLOGÍA RENAL DROGAS DIURÉTICAS

Malgor- Valsecia

I. DROGAS DIURÉTICAS REGULACIÓN DE FLUIDOS EN EL ESPACIO EXTRACELULAR

El fluido corporal se distribuye en el espacio intracelular y el extracelular, este último a su vez comprende el compartimiento **intravascular** (plasma y linfa) y el intersticial, que rodea a todas las células. Esta última es similar al plasma, pero sin proteínas o con muy escasas proteínas.

Estos espacios no son estancos sino que sufren cambios dinámicos permanentes. La pared capilar es permeable al agua, a los electrólitos y cristaloideos y casi impermeable a las proteínas. El pasaje de líquidos se rige por el juego de presiones existentes. En la arteriola la presión hidrostática (PH) es de 32 mm de Hg, la presión oncótica (PO) de las proteínas es de 25 mm de Hg y la presión efectiva de filtración es de 7 mm de Hg.

En el extremo venoso del capilar la presión oncótica (PO) sigue siendo de 25 mm de Hg, la presión hidrostática ha disminuido a 11 mm de Hg. Así el líquido reingresa nuevamente ya que en el **intersticio** casi no hay proteínas que generen PO allí, en cantidad equivalente a la que salió manteniéndose el equilibrio dinámico mencionado.

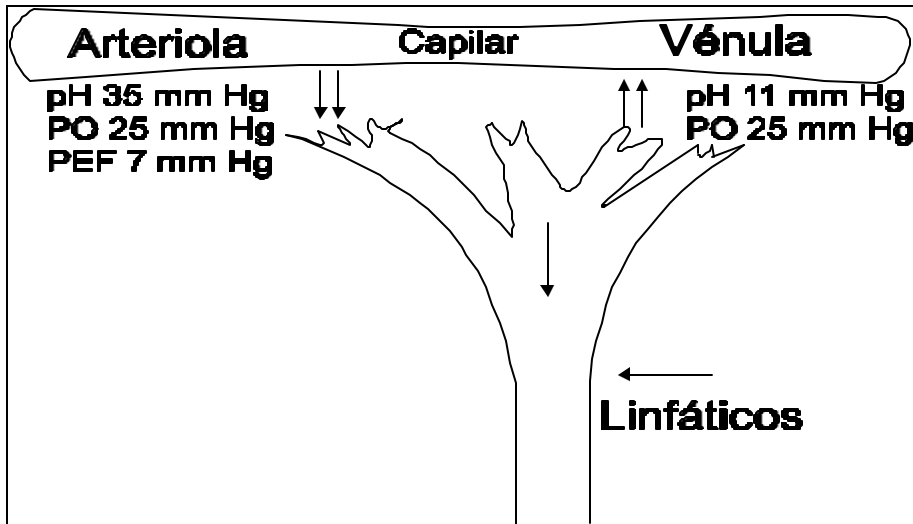
Claro que las cosas no son tan esquemáticas. Entre la arteriola y el capilar existe el **esfínter precapilar**, que regula el flujo sanguíneo precapilar, cuando se relaja el flujo aumenta y cuando se contrae el flujo disminuye, lo que ocasiona cambios continuos en la PH.

El estado del capilar y del esfínter depende de la acción de sustancias vasoactivas fisiológicas, de la acción de hormonas y de la activación de receptores alfa, beta, dopaminérgicos, serotoninérgicos, etc. Cuando aumenta el flujo sanguíneo capilar, aumenta la PH y se incrementa el pasaje de líquidos al intersticio, cuando disminuye el flujo, disminuye la PH predomina la PO y el pasaje de líquidos ocurre al revés. Debe tenerse también en

cuenta que luego del capilar aparecen las vénulas con capa muscular lisa y su contracción o relajación también determinan cambios en la PH, actuando como esfínteres postcapilares. Es decir que el pasaje de fluidos y líquidos corporales se realiza siguiendo principalmente presiones de filtración y reabsorción. Paralelamente el pasaje de drogas y sustancias propias del metabolismo intermedio, se lleva a cabo a través de las membranas capilares celulares por difusión pasiva, transporte activo, pinocitosis, etc. Los vasos linfáticos finalmente cumplen importantes funciones en el equilibrio de la distribución de líquidos corporales. Por los vasos linfáticos drenan hacia la sangre proteínas y líquido intersticial. Las escasas proteínas que pasan en el capilar sanguíneo se acumularían en el intersticio. Si no existieran los linfáticos aumentaría la PO intersticial artificialmente. Los linfáticos presentan una gran capacidad de incrementar su flujo ante cambios de la PH, arrastrando ante el incremento del flujo linfático, mas proteína que lo normal y entonces aumenta la efectividad de la PO capilar y tiende a equilibrarse la distribución de líquidos. Además la PH intersticial presenta una capacidad muy baja de contenido de tal manera que pequeños aumentos del volumen de fluido intersticial, producen aumentos importantes de la PH intersticial, oponiéndose al paso de líquidos. Se regula así la distribución de fluidos en los espacios extracelulares.

EDEMA: Acumulación anormalmente grande de agua y electrólitos en el espacio extracelular.

Para que el edema sea clínicamente ostensible es necesario que la retención líquida alcance aproximadamente al 10% del peso corporal. La composición química del líquido del edema es similar a la del plasma en lo referente a electrólitos y cristaloideos no electrólitos. En cambio el contenido en proteínas es variable según la etiología y mecanismos del edema.



DIURÉTICOS: son drogas con capacidad de incrementar el volumen de orina o la diuresis y disminuir el líquido excesivo del espacio extracelular. Los diuréticos tiazídicos que son los más utilizados clínicamente, aumentan también la excreción urinaria de sal, por lo que se los llama saluréticos o natriuréticos. Algunos diuréticos tienen además usos terapéuticos adicionales: en la hipertensión arterial, en el glaucoma y paradójicamente algunos son capaces de disminuir la diuresis o el volumen de orina en la diabetes insípida.

FISIOPATOLOGÍA DE LOS EDEMAS: Depende de la etiología de la patología que causa el edema. A su vez la elección del diurético depende parcialmente al menos, de la etiología del edema. La formación de edema ocurre principalmente por las siguientes causas:

- a: Aumento de la presión hidrostática en el capilar.
- b: Disminución de la presión coloidosmótica u oncótica del plasma (hipoproteïnemia).
- c: Aumento del contenido proteico en el fluido intersticial (en procesos inflamatorios por ej.)
- d: Aumento de la secreción de la aldosterona (aldosteronismo secundario por ej.) que ocasiona una absorción aumentada de sodio en el túbulo distal y colector de los riñones. Lo mismo ocurre con los efectos mineralocorticoides de los glucocorticoides y hormonas sexuales.

El edema generalmente constituye un signo o un síntoma de una enfermedad subyacente y no una patología específica intrínseca en sí misma. Por ello el tratamiento de las enfermedades que producen los edemas deben estar orientados a:

- a) Terapéutica específica de la enfermedad primaria (objetivo principal).

- b) Incremento de la diuresis, por el uso de diuréticos.
- c) Reducción de la cantidad de sodio de la dieta (dieta hiposódica).

Los principales tipos de edemas son los siguientes:

a) **Edema cardíaco:** en la insuficiencia cardíaca congestiva, existe un aumento de la presión venosa cervical, aumento de la presión capilar y la PH, disminución del flujo sanguíneo renal, y de la filtración glomerular.

Como consecuencia se produce un incremento del fluido intersticial y disminuye la eliminación de agua y solutos. El tratamiento de base se realiza con cardiotónicos.

b) **Cirrosis hepática:** En esta enfermedad hay fibrosis hepática, destrucción de hepatocitos y aumento de la presión en los capilares del sistema venoso portal (hipertensión portal). Por la grave alteración de la función hepática se altera la síntesis normal de proteínas lo que ocasiona hipoproteïnemia y agravamiento del edema. En la cirrosis hay **edema y ascitis** por el mismo mecanismo. Ambos problemas tienden a agravarse por la hipovolemia que trae aparejado una **disminución del flujo sanguíneo renal** y **aumento de la secreción de aldosterona** (mayor retención de sodio), reduciéndose aún más la eliminación de agua y sodio hay disminución de la aldosterona por la disfunción hepática, otro factor de agravación del edema.

c) **Síndrome nefrótico :** por el padecimiento renal existe, un aumento de la permeabilidad glomerular a las proteínas (proteinuria) hipoproteïnemia consecutiva y disminución de la presión

oncótica y coloidosmótica del plasma. Esto además produce un aumento de la secreción de aldosterona y edema por estos motivos.

d)Edemas del embarazo y edemas cíclicos: están relacionados con las acciones de los estrógenos sobre el agua y electrolitos (retención de Na), aumento de aldosterona (retención hídrosalina).

e)Edemas nutricionales por hiponutrición, falta de aporte calórico de proteínas. Ocurre principalmente por hipoproteinemias y disminución de la presión oncótica en el plasma.

CLASIFICACIÓN DE DROGAS DIURÉTICAS

I. INHIBIDORES DE LA REABSORCIÓN DE SODIO:

a. Diuréticos Tiazídicos (derivados de las Benzotiadiazinas y congéneres)

Hidroclorotiazida (Hidrenox, Diurex, Diclortride)
Clortalidona (Hygrotón)
Xipamida (Aquaphoril)
Piretanida (Lafax)
Metolazona (Oldren)
Polítiazida
Bendroflumetiazida
Hidroflumetiazida

b. Diuréticos de alta eficacia

Furosemida (Lasix, Nuriban)
Bumetanida (Butinax)
Acido Etacrínico (Edecrin)
Indapamida (Noranat) Antihipertensivo

c. Diuréticos Ahorradores de Potasio

Amilorida (Pandiuren)
Triamtirene (Tirenil)
Espironolactona (Aldactone)

II. DIURÉTICOS OSMÓTICOS

Manitol (Manitol 15 - 20 %)
Urea (Ureaphil)

III. DIURÉTICOS INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA

Acetazolamida (Diamox)
Diclorfenamida (Antidrase)

Etoizolamida (Poenglaucil)
Metazolamida

IV. DIURÉTICOS QUE INCREMENTAN EL FLUJO SANGUÍNEO RENAL

Teofilina
Cafeína
Aminosometradina (Rolecton)

V. OTROS DIURÉTICOS

Sales Acidificantes: Cloruro de amonio, de Calcio y nitrato de amonio.

I. DIURÉTICOS INHIBIDORES DE LA REABSORCIÓN DE SODIO (saluréticos o natriuréticos)

a. Diuréticos Tiazídicos

Son los diuréticos mas importantes desde el punto de vista terapéutico. Su uso es amplio en el tratamiento de todos los síndromes edematosos, en la hipertensión arterial , en la diabetes insípida y en la hipercalcemia con litiasis cálcica recurrente.

Química: Son compuestos sulfamídicos aromáticos derivados de las Benzotiadiazinas. Los derivados análogos solo difieren en potencia farmacológica o en su vida media u otros parámetros farmacocinéticos, pero no en su respuesta diurética óptima.

Mecanismo de Acción: Los diuréticos Tiazídicos como muchos ácidos orgánicos débiles, se secretan activamente en la Pars recta del túbulo contorneado proximal. Este proceso puede ser inhibido con la administración de Probenecid, este mismo proceso también es responsable de la hiperuricemia que ocasionalmente puede observarse con el uso de las tiazidas, ya que compiten con la secreción del ácido úrico. Los diuréticos tiazídicos ejercen su acción de inhibición de la reabsorción tubular de sodio desde el fluido tubular, al que se incorporan por ese mecanismo.

Como vimos las tiazidas son inhibidores débiles de la anhidrasa carbónica (AC). En esta acción son mucho menos efectivos que la Acetazolamida, sin embargo, la potencia diurética, es mucho mayor. Además las tiazidas incrementan significativamente la excreción del ion bicarbonato (CO₃H⁻), no aumentan la bicarbonaturia, como sí, lo hacen los I-AC. En cambio aumentan marcadamente la excreción urinaria de Na+CL.

El efecto principal de los tiazídicos se desarrolla en el nefrón distal, inhiben la reabsorción activa de sodio en la rama ascendente gruesa cortical del Asa de Henle, y en la primera porción del túbulo distal. El sodio se liga al cloro y juntos arrastran agua. A su vez las tiazidas aumentan también la excreción de Potasio. La energía necesaria para la reabsorción activa del sodio proviene de la acción de la Na-K-ATPasa que resulta inhibida de una manera aún no conocida por los tiazídicos. La pérdida de potasio sobre todo en administraciones crónicas, puede ser importante, y producir una hipopotasemia severa.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS Y EFECTOS ADVERSOS

Acción Antihipertensiva: Las tiazidas son agentes de primera elección en el tratamiento de la hipertensión leve o moderada. Además son drogas de base para el tratamiento de todo tipo de hipertensiones, en combinación con otros agentes antihipertensivos que potencian sus efectos gracias a los diuréticos. La **fase inicial** de la acción antihipertensiva de los tiazídicos esta relacionada, con hipovolemia que ocurre por el incremento de la diuresis. Con el uso crónico el volumen plasmático se recupera y el efecto antihipertensivo persiste. Esta **segunda fase** se debería a una acción vasodilatadora, sobre el músculo liso arteriolar (acción musculotrópica) que trae aparejada una disminución directa de la resistencia periférica. La combinación de tiazidas, con otros antihipertensivos, de diferentes mecanismos de acción es farmacológicamente útil y racional.

Acción antidiurética en la Diabetes Insípida: Los diuréticos tiazídicos disminuyen la eliminación de agua en la diabetes insípida, tanto la de causa hipofisaria (por disminución de la producción de hormona antidiurética), como la de origen nefrónico (por insensibilidad de la células tubulares renales a la ADH).

La ADH, actúa sobre dos tipos de receptores: **V1:** en músculos lisos y en hepatocitos, actuando el fosfatidilinositol y el calcio como segundos mensajeros y, **V2:** ubicados en el túbulo distal y en las porciones cortical y medular del túbulo colector. Estos receptores V2 activados por la ADH estimulan a la adenilciclase y aumentan la síntesis de AMPc, que a su vez por mecanismos no bien definidos incrementan la permeabilidad de la membrana tubular al agua que se reabsorbe. Se ha

demostrado que los diuréticos tiazídicos inhiben la fosfodiesterasa, enzima que metaboliza al AMPc. El resultado de la diabetes insípida, por déficit de ADH sería un incremento del AMPc intracelular, mejorando la actividad de la ADH. Como en la actualidad ya se cuenta con ADH humana para uso clínico, el uso principal de las tiazidas es el tratamiento de la diabetes insípida de origen nefrónico.

HIPOPOTASEMIA: Puede ocurrir como consecuencia de su mecanismo de acción. Es el más importante efecto indeseable y puede ser peligroso. Por eso se combinan frecuentemente con ahorradores de potasio como amilorida y triamtirene, combinación racional farmacológicamente. También puede administrarse sales de potasio, pero las mismas están contraindicadas si también se usan ahorradores de potasio. En pacientes hipertensos, la administración crónica de tiazidas puede producir hipopotasemia ligera sin alterar el potasio corporal total, en cambio en pacientes edematosos que también pueden tener un hiperaldosteronismo secundario, la hipopotasemia puede ser importante. La depleción de potasio afecta la actividad de los músculos lisos (pérdida del tono), debilidad de los músculos esqueléticos, aumento de la fatiga y alteraciones del miocardio (disminución de la contractilidad y arritmias). La hipopotasemia incrementa la posibilidad de intoxicación digitalica en pacientes tratados con cardiotónicos.

HIPERGLUCEMIA: Los diuréticos tiazídicos pueden poseer un efecto diabético con aumento de la glucemia de ayuno y disminución de tolerancia a la glucosa. El mecanismo se relaciona con una inhibición de la liberación de insulina por las células beta de los islotes de Langerhans. También habría un incremento de la glucogenólisis e inhibición de la glucogénesis. En pacientes prediabéticos se ha descrito el desarrollo de una diabetes franca, y diabéticos estable, pueden agravar su desequilibrio metabólico con el uso crónico de Tiazidas.

HIPERURICEMIA: Los diuréticos Tiazídicos, disminuyen la excreción de ácido úrico y pueden provocar hiperuricemia. Posiblemente el mecanismo involucrado sea por competencia en la secreción activa de ácidos orgánicos en el túbulo proximal. La hiperuricemia puede originar un ataque agudo de gota sobre todo en personas con antecedentes o predisposición familiar.

HIPERCOLESTEROLEMIA: También se describió últimamente un incremento del colesterol plasmático, moderado con el uso crónico de diuréticos Tiazídicos. Este efecto, ocurre al comienzo del tratamiento, dura 1-3 meses o algo más y luego la hipercolesterolemia disminuye a los niveles del pretratamiento.

También ocurre algo similar con los triglicéridos. Aunque no parece producirse un incremento de la incidencia de aterosclerosis por acción de los diuréticos, ni aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular.

CALCEMIA: El calcio sanguíneo tiende a aumentar con los tiazídicos, porque disminuye la excreción renal de calcio. Esto ocurre por incremento de la reabsorción del calcio en el túbulo distal. Este efecto puede ser útil para el tratamiento de la hipercalciuria congénita, con litiasis cálcica recurrente.

MAGNESIO, IODUROS, BROMUROS: La excreción renal de estas sustancias, se incrementa por acción de las Tiazidas. Puede ocurrir hipomagnesemia y depleción de sodio. En caso de intoxicación por bromuros, las Tiazidas pueden indicarse por esta acción.

FARMACOCINÉTICA: Las tiazidas se absorben por vía oral. Sus efectos comienzan luego de 1-2 horas. Se distribuyen en el líquido extracelular salvo en el riñón. Todas las Tiazidas se secretan activamente en la Pars recta del TCP. La clortalidona y la metolazona, poseen una vida media más prolongada que la hidroclorotiazida, por su menor excreción renal.

USOS TERAPÉUTICOS:

- 1. Síndromes edematosos:** Edemas de origen cardíaco, hepático o renal.
- 2. Hipertensión arterial**
- 3. Hipercalciuria:** (Litiasis cálcica recurrente).
- 4. Diabetes Insípida:**

b. DIURÉTICOS DE ALTA EFICACIA

Furosemida, Bumetanida, y Ácido Etacrínico, poseen una intensidad diurética mucho mayor que

las Tiazidas. Su acción comienza antes de los 30 minutos por vía oral, y su duración es relativamente leve, de 4-6 horas

Química: La furosemida, es un derivado, del ac. antranílico; el ac. etacrínico del ac. arilacético y la bumetanida del ácido 3-aminobenzoico.

Mecanismo de acción: Los diuréticos de alta eficacia, o llamados también diuréticos del asa, actúan inhibiendo la reabsorción tubular del Na y Cl, en el segmento medular y cortical de la rama ascendente gruesa del asa de Henle. La acción se relaciona con una inhibición de la enzima Na-K-ATPasa. La furosemida y bumetanida, también inhiben a la AC, pero esta acción es muy débil para ser importante. También aumentan el flujo sanguíneo renal, y el riego sanguíneo de la médula renal, pudiendo así interferir con el mecanismo multiplicador de contracorriente, que necesita que la médula renal, sea hipertónica. De cualquier manera, estos diuréticos, aumentan definitivamente la excreción de sodio, cloruro, K, y agua.

Acciones farmacológicas y efectos adversos: El efecto diurético es usualmente muy intenso. El flujo urinario puede ser torrencial (de hasta 10 litros en 24 hs.). Esta poderosa droga puede ocasionar un desequilibrio hidroelectrolítico, que puede ser grave, por lo que debe vigilarse a los pacientes bien de cerca.

Como los Tiazídicos los Diuréticos de Alta Eficacia, también incrementan la excreción de potasio, pudiendo ocasionar **hipopotasemia**. También pueden producir **hiperuricemia** por el mecanismo descrito para las tiazidas. Aumentan la excreción de magnesio, y al contrario de las tiazidas aumentan la eliminación del calcio (acción calciúrica), que puede ser útil en pacientes con hipercalcemia sintomática. Los diuréticos de alta eficacia, pueden provocar **ototoxicidad** por cambios electrolíticos en la endolinfa del oído medio. El efecto adverso puede provocar hipoacusia y sordera, que es posible sea reversible. Por este efecto es peligrosa la administración conjunta, con aminoglucósidos cuya acción también ototóxica puede potenciarse.

De la misma manera, la nefrotoxicidad de las cefalosporinas de las últimas generaciones, o de los mismos aminoglucósidos puede incrementarse significativamente, con la administración conjunta con furosemida o ácido etacrínico. También pueden aparecer reacciones, como hemorragias d-

gestivas, hipoplasias medulares, alergia cutánea, y disfunción hepática.

Farmacocinética: Los diuréticos de alta eficacia se absorben rápidamente por vía oral poseen buena biodisponibilidad, y se unen ampliamente a las proteínas plasmáticas. Se secretan activamente en el túbulo proximal, y por el fluido tubular llegan a su sitio de acción en el asa de Henle. Se metabolizan parcialmente en el hígado, conjugándose con ac. glucurónico.

USOS TERAPÉUTICOS

1.Síndromes edematosos: de origen cardíaco, renal o hepático. Deben usarse con precaución, son preferibles los tiazídicos por su acción menos intensa.

2.Insuficiencia cardíaca aguda, edema agudo de pulmón: en este caso la rápida reducción del volumen de líquido extracelular puede producir una rápida mejoría.

3.Insuficiencia renal aguda: en casos de oligoanuria o anuria de reciente comienzo. Los resultados no son concluyentes. Una vez establecida clínicamente una anuria están contraindicados.

4. Hipercalcemia sintomática: Por su efecto de incremento de la calciuria.

5. Crisis o emergencias hipertensivas: Por la rápida disminución de la volemia, que pueden provocar.

c. DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO.

1. ESPIRONOLACTONA: Este agente esteroide es un antagonista competitivo de la aldosterona. La espironolactona se liga al receptor proteico citosólico e impide, que este adquiera la configuración activa. Se anula así la traslocación al núcleo, y los efectos que llevan a la síntesis de proteínas de transporte activo. El bloqueo de la acción de la aldosterona en el TD, y TC produce, (al contrario de la aldosterona), un aumento de la excreción de Na y Cl, y una disminución de la eliminación de potasio, hidrógeno, y amonio.

El efecto de la espironolactona, solo es evidente en presencia de aldosterona, por lo tanto es ineficaz en la enfermedad de Addison, tiene poco valor en tratamiento de la preeclampsia, o de la insuficiencia cardíaca congestiva que cursan con

escasa secreción de aldosterona; en cambio la espironolactona puede ser útil en el tratamiento del edema del síndrome nefrótico, o de la cirrosis hepática, que cursan con altos niveles de aldosterona.

La **canrenona**, es un metabolito de la espironolactona que puede convertirse hidrolíticamente en canreonato de potasio. La canrenona es también un antagonista competitivo de la aldosterona, que contribuye con la actividad biológica de la espironolactona.

Farmacocinética: La espironolactona, se absorbe bien por vía oral. Sufre una importante metabolización en su primer paso por el hígado. Circula ampliamente ligada a las proteínas plasmáticas. Como vimos el principal metabolito es la canrenona.

Efectos adversos: El principal puede ser la **hiperpotasemia**, en administraciones crónicas, la combinación con tiazidas puede ser eficaz.

También puede producir **ginecomastia** por acción androgénica, dolor abdominal, sedación, y reacciones alérgicas cutáneas, son efectos reversibles, cuando se suspende la medicación.

Usos terapéuticos: 1. Edemas refractarios, 2. Hipertensión arterial, 3. En pruebas diagnósticas, e hiperaldosteronismo primario, 4. En enfermedades metabólicas y renales que cursan con hipopotasemia y depleción de potasio.

2.AMILORIDA Y TRIAMTIRENE:

Estos agentes tienen una moderada acción natriurética, diurética y un importante efecto ahorrador de potasio. Químicamente son bases orgánicas. El triamtirene es una pteridina y la amilorida un derivado de la pirazina.

Su mecanismo de acción se desarrolla en el T. colector, segmento cortical, que es el sitio de mayor eliminación de potasio, tanto por transporte activo como pasivo.

Estos agentes producen una disminución de la reabsorción de sodio en el fluido colector, en consecuencia ocurre una inhibición de la formación de un potencial negativo intraluminal, necesario para la secreción o eliminación del potasio. Así se elimina moderadamente sodio, cloro y agua y se retiene potasio.

FARMACOCINÉTICA: Amilorida y triamtirene se administran por vía oral, usualmente en combi-

nación con hidroclorotiazidas u otras tiazidas. El triamtireno se liga a proteínas plasmáticas en un 60% y se metaboliza ampliamente en el hígado. La amilorida circula casi libremente en el plasma y no se metaboliza, eliminándose en forma inalterada. Amilorida y triamtireno o sus metabolitos se secretan activamente en el T.P. por el mecanismo de los cationes orgánicos.

EFFECTOS ADVERSOS: Hiperpotasemia, náuseas, vómitos, aceleración del tránsito intestinal, y diarreas.

Amilorida disminuye la excreción de calcio, provocando una tendencia a la hipercalcemia, o hipocalciuria, como los tiazídicos. Y por el contrario a las tiazidas, amilorida y triamtireno, aumentan la eliminación de ácido úrico.

USOS TERAPÉUTICOS: En terapéutica de los edemas, solos o en combinación con tiazidas (incremento de natriuresis y ahorro de potasio).

En hipertensión arterial: también combinados con tiazidas.

II. DIURÉTICOS OSMÓTICOS

Mecanismo de acción: Los diuréticos osmóticos (manitol al 15-20 %, y urea), son sustancias que en solución son marcadamente hipertónicas. Estas drogas cuando se administran por vía intravenosa, filtran por el glomérulo, no se reabsorben o lo hacen muy escasamente por los túbulos por lo que allí ejercen una presión osmótica, reteniendo agua. También interfieren con la reabsorción de sodio y cloruro. Ello produce en consecuencia, una intensa diuresis osmótica.

El manitol prácticamente no se reabsorbe en los túbulos renales y la urea solamente se absorbe en un 50%. Ambos agentes, filtran en el glomérulo, aún en el caso de shock hipovolémico con marcada hipotensión arterial, marcada deshidratación, o en el shock traumático. En este caso los solutos normales del fluido tubular sufren una reabsorción muy completa, lo que provoca una gran disminución del flujo urinario (oliguria o anuria). La administración de cloruro de sodio con el filtrado glomerular muy disminuido para esta sal, no aumenta la diuresis porque la reabsorción tubular es prácticamente total. En cambio el manitol (o la urea), sigue filtrándose por el glomérulo, no se reabsorbe en los túbulos, arrastra agua por efecto osmótico y aumenta o mantiene el volumen urinario, impidiendo la anuria.

Farmacocinética: Los diuréticos osmóticos así como no se reabsorben en los túbulos renales, tampoco se absorben o lo hacen con dificultad por el epitelio intestinal, por lo que se deben dar por vía i.v., en infusiones continuas. Son agentes ino-cuos o inertes, y no se metabolizan. La elevación de la osmolaridad, produce un aumento o arrastre del pasaje de agua hacia la sangre con una tendencia a la expansión plasmática o hipervolemia, también es posible por este mecanismo una reducción de edemas cerebrales y de la presión y volumen del LCR., los resultados, sin embargo no son concluyentes.

El manitol o la urea pueden ser útiles para forzar la diuresis en la intoxicación barbitúrica, o de otro origen, alcalinizando la orina y produciendo una gran diuresis diaria, que favorece la eliminación del agente tóxico.

Efectos adversos: Aumento agudo del volumen líquido extracelular, hipervolemia; en pacientes con insuficiencia cardíaca, este efecto puede ser perjudicial. Ocasionalmente se observaron reacciones de hipersensibilidad, cefaleas, náuseas, etc..

Usos terapéuticos: 1 Como **profilaxis de la insuficiencia renal aguda**, en casos de graves politraumatismos, operaciones cardiovasculares de gran complejidad, o en presencia de graves ictericias o como tratamiento de transfusión de sangre incompatible y hemólisis. En todos estos casos o similares los diuréticos osmóticos se utilizan para mantener la diuresis y evitar la anuria. 2 Para **forzar la diuresis** y eliminar drogas en caso de intoxicación aguda (barbitúricos, salicilatos, bromuros, etc.). 3 Para disminuir el **edema cerebral** o la presión intracraneal, el volumen de LCR, o la presión intravascular (particularmente en el pre y postoperatorio de cirugía ocular).

III. DIURÉTICOS INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA (AC)

La anhidrasa carbónica es una enzima que cataliza la reacción $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$. La enzima se encuentra distribuida ampliamente en todos los tejidos, y para que los inhibidores de la AC, sean efectivos debe inhibirse el 99% de la actividad enzimática.

Mecanismo de acción: La AC renal se encuentra en la membrana luminal de las células epiteliales tubulares y en el citoplasma de las mismas. El

90% del bicarbonato filtrado, es reabsorbido en el TP. La membrana luminal es impermeable para el ion bicarbonato (CO₃H-) por lo que es necesario un intercambio de H (que se excretan por secreción activa al fluido tubular) por iones de sodio. El efecto neto es que el CO₃Na es reabsorbido del túbulo hacia el líquido intersticial y al plasma. La reabsorción de sodio y bicarbonato se acompañan de una reabsorción pasiva de un volumen osmóticamente equivalente al agua. Así el intercambio de iones de H por iones de Na⁺ y la reabsorción del bicarbonato de sodio produce una orina ligeramente ácida y con poco bicarbonato. La inhibición de la AC, por la acetazolamida por ej., disminuye la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal e impide la acidificación de la orina en el túbulo distal. La eliminación aumentada de bicarbonato se acompaña de una de eliminación también aumentada de sodio y potasio, y el resultado es un aumento de la diuresis.

Farmacocinética: La acetazolamida, y los inhibidores de la AC, se reabsorben por vía oral. Su máxima concentración plasmática, se alcanza a las dos horas. Se excreta por riñón. No se metaboliza, y se liga estrechamente a la enzima anhidrasa carbónica.

AGENTE	MECANISMO ACCIÓN
agua, alcohol	Inhibe la ADH
Manitol, urea	Diuresis osmótica
Xantinas	Disminuye reabsorción de Na , Aumenta flujo sanguíneo renal.
Inhibidores Anhidrasa Carbónica	Disminuye secrec.H- y aumenta excreción de Na y K
Tiazidas	Inhiben reabsorción de Na Cl y agua en porción cortical de rama ascendente gruesa del asa de Henle y en la primera porción del T.D.
Alta Eficacia	inhibe reabsorción de Cl y Na en rama gruesa ascendente del asa de Henle medular y cortical
Espironolactona	antagonista competitivo de aldosterona.
Triamtirene Amilorida	inhiben reabsorción de Na y dificultan excreción de K en segmento cortical de T.C.

Acciones farmacológicas: El efecto diurético ocurre a nivel renal por la inhibición de la anhidrasa carbónica. Como consecuencia, la concentración de bicarbonato disminuye en el fluido extracelular y produce una acidosis metabólica. En la acidosis se ponen en marcha mecanismos compensatorios, sobre todo en la sangre, y como consecuencia quedan disponibles iones de H⁺ a nivel tubular que ya no hacen necesaria la participación de AC. Por eso la acción farmacológica diurética es breve y leve.

En el ojo: La AC, interviene en la síntesis de bicarbonato del humor acuoso. La acetazolamida y otros inhibidores de AC, disminuyen la formación de bicarbonato y la formación del humor acuoso, disminuyendo la presión intraocular. Este efecto puede ser útil en el tratamiento del glaucoma.

En el SNC: La acetazolamida tiene acciones anti-epilépticas, y posiblemente, disminuye la formación de LCR. Su mecanismo de acción no está bien dilucidado.

Efectos adversos: Son frecuentes pero poco importantes: somnolencia, embotamiento, trastornos de la visión, hormigueos en cara, y miembros. Reacciones de hipersensibilidad. Se demostraron efectos teratógenos en animales, 'por lo que no se recomienda su uso, durante el embarazo.

Usos terapéuticos: Glaucoma agudo primario y secundario. Como diurético, raramente.

MECANISMOS MOLECULARES DEL NEFRÓN. DIURÉTICOS . MECANISMOS DE ACCIÓN

El **nefrón**, unidad funcional del riñón está compuesto por varios segmentos específicos que poseen características estructurales y funcionales diferentes. En la figura se representa un nefrón en forma esquemática, con los procesos de transporte que se llevan a cabo en los distintos segmentos y los sitios de acción de los principales diuréticos. Las siguientes son las partes constitutivas del nefrón que serán consideradas :

- 1- Glomérulo
- 2- Túbulo contorneado proximal
- 3- Pars recta del túbulo proximal
- 4- Asa de Henle, rama descendente
- 5- Asa de Henle, rama ascendente delgada

6- Asa de Henle, rama ascendente gruesa medular y cortical

7- Túbulo contorneado distal

8- Túbulo colector, segmentos cortical, medular y papilar.

I) **Glomérulo y Filtración Glomerular:** El glomérulo es una pequeña esfera microscópica de capilares que sirven de ultrafiltrado de la sangre, permitiendo el pasaje de la mayor parte de los componentes del plasma sanguíneo. Sólo se conservan en el capilar las proteínas y lípidos del plasma. La fuerza filtrante es la presión hidrostática de la sangre generada por el trabajo cardíaco. Cada minuto filtran por el glomérulo 125 ml. de líquido (180/ litros / día). la mayor parte del líquido filtrado juntamente con aniones, cationes, nutrientes, glucosa, aminoácidos, vitaminas, etc, son reabsorbidos en los túbulos de la nefrona o nefrón, mientras que algunos desechos metabólicos filtrados y sustancias secretadas activamente en los túbulos, persisten en el fluido tubular y son finalmente eliminadas como orina. la capacidad del nefrón para reabsorber grandes cantidades de líquido y solutos (99%) produce finalmente una orina concentrada en algunos solutos.

Algunos diuréticos afectan el índice de filtración glomerular como la **metilxantinas, cafeína y teofilina**, principalmente. Estos agentes producen, por aumento del flujo sanguíneo renal (FSR), un incremento de la filtración glomerular y un aumento de la formación de orina. Aunque no es el único mecanismo el aumento de FSR, es importante. Las xantinas también poseerían efectos tubulares: aumentan la excreción de sodio, cloruro, y potasio. Las xantinas se usan muy raramente como diuréticos, pero cuando se emplean en la terapéutica broncodilatadora, estas acciones deben ser consideradas así como los efectos cardíacos.

II) **Túbulo proximal:** Existen dos tipos de tubos contorneados proximales: los **superficiales** y los **yuxtglomerulares**, que forman parte de distintos tipos de nefrones. Aunque tienen algunas diferencias en las estructuras de sus membranas, se los considera aquí en conjunto, ya que en el manejo de líquidos y solutos se comportan de manera similar. Entre ambos reabsorben aproximadamente el 55 -60 % del fluido filtrado.

Los túbulos proximales son muy **permeables al agua**, tienen gran capacidad para reabsorber activa y pasivamente grandes cantidades de sus-

tancias del filtrado glomerular como **glucosa, aminoácidos, cloruro de sodio, bicarbonato y otros solutos.**

El movimiento de los iones sodio por ejemplo, se hace en parte a través de las células del epitelio tubular, **vía transcelular**, y en parte la reabsorción ocurre en los espacios entre las células, poros o fenestraciones, de hasta 1000 Å de diámetro, la vía **paracelular**.

Las sales de sodio se reabsorben activamente, sobre todo en la porción inicial del túbulo proximal. El proceso de transporte activo, contra un gradiente de concentración, es similar en todos los sectores del nefrón, la energía necesaria deriva de la hidrólisis del ATP, y la actividad de la bomba de $Na^+ K^+ - ATPasa$, que se ubica en la membrana latero basal de las células epiteliales. Los glucósidos cardíacos son potentes inhibidores de la $Na^+ K^+ ATPasa$.

En la porción inicial del túbulo proximal también se reabsorben activamente **bicarbonato de sodio** y otros solutos orgánicos como **glucosa y aminoácidos**, estos procesos de reabsorción activa son dependientes de la **anhidrasa carbónica (AC)**.

La activa reabsorción de bicarbonato, por intercambio de sodio e hidrógeno, ocasiona un aumento de la concentración tubular de cloro a valores más altos que los del plasma. Esto a su vez produce una reabsorción pasiva de cloruro ($ClNa$) a favor del gradiente electroquímico creado.

Así, la reabsorción neta de fluidos del túbulo proximal puede ser considerada bifásica; los procesos de transporte activo predominan en la porción inicial del túbulo, mientras que los procesos de reabsorción pasiva predominan en las porciones más alejadas del túbulo proximal.

Los inhibidores de la **anhidrasa carbónica** (acetazolamina por ej.) producen una inhibición de la **mayor** reabsorción de bicarbonato, a través de la inhibición de la secreción de hidrógeno. Así se interfiere con la reabsorción del fluido tubular y se incrementa la diuresis. la acetazolamida a pesar de este efecto diurético importante es sin embargo un diurético menor, porque inmediatamente se ponen en marcha **mecanismo compensadores** en los túbulos distales, que son operativos cuando aumenta la producción de fluido en los túbulos en los túbulos proximales, aumentando la reabsorción de agua en el sector distal.

Los **diuréticos osmóticos**, también actúan en los túbulos proximales reteniendo fluidos en la luz tubulares simplemente por efecto osmótico. El **manitol**, por ejemplo, los diuréticos osmóticos también actúan por su misma propiedad en otros lugares del nefrón. Al igual que los inhibidores de la anhidrasa carbónica, los mecanismos compensatorios distales disminuirían rápidamente sus efectos.

III) **Pars recta del túbulos Proximal:** En las pars recta de los túbulos proximales también se reabsorbe el fluido tubular, aunque sólo en una proporción del 30% de la porción inicial del túbulo. La reabsorción inicial de glucosa, aminoácidos, bicarbonato y otros solutos disminuye ampliamente, en parte porque ya existe una depleción de esos solutos en el fluido tubular que llega a la pars recta. Por eso los diuréticos que inhiben la reabsorción a este nivel no son muy importantes, si sólo actúan aquí. La pars recta es importante porque en este lugar ocurre la secreción activa de ácidos y bases orgánicas. La mayoría de los **diuréticos de utilización clínica son ácidos débiles** que se secretan activamente en la pars recta de los túbulos proximales. Así llegan a la luz tubular donde desencadenan los mecanismos responsables de la acción diurética. Los ácidos orgánicos que se eliminan por este mecanismo pueden competir por el transporte activo, interfiriendo en su excreción e interfiriendo con la secreción activa de los diuréticos tiazídicos haciendo perder el efecto diurético.

IV) **Asa de Henle, Rama descendente:** Esta rama tubular es una simple capa de células epiteliales, altamente permeable al flujo osmótico de agua, impermeable a solutos y donde no existen mecanismo de transporte activo.

Como esta rama descendente va penetrando o profundizando en la médula renal en áreas donde la osmolaridad va incrementándose progresivamente, el agua de la luz tubular sale hacia el espacio intersticial para equilibrar la presión osmótica. La osmolaridad del espacio intersticial está determinada principalmente por **urea** y la de la luz tubular por CLNa que tiende a concentrarse por la salida de agua. Es entonces evidente que la función principal de la rama descendente del asa de Henle, es proveer a la rama ascendente delgada de un fluido con una concentración de CLNa más elevada que en el fluido intersticial. Aquí un diurético que disminuya la osmolaridad del fluido intersticial puede incrementar la producción de

orina por disminución de la salida de agua de la luz tubular al intersticio.

V) **Asa de Henle. Rama Ascendente Delgada:** Es también una simple capa de células epiteliales pero en este caso **impermeable** al flujo osmótico de agua, al contrario de la rama descendente. Por eso no hay reabsorción neta de agua en este sector del nefrón.

En esta rama delgada ascendente del asa de Henle, como se explicó antes, se recibe un fluido tubular con una concentración alta de CLNa. Por eso, aquí ocurre una reabsorción de CLNa, desde la luz tubular al intersticio. No se ha demostrado ningún mecanismo de transporte activo en esta parte del asa y se ha sugerido que el cloruro de sodio difunde pasivamente, siguiendo un gradiente de concentración.

Aquí un diurético (como los osmóticos) que disminuya la extracción pasiva del agua desde la rama descendente del Henle al intersticio, también actuará en esta rama ascendente ya que en el nefrón tubular habrá una menor concentración de CLNa, menor difusión de éste al intersticio, menor arrastre pasivo de agua, mayor presencia de agua en la luz tubular y mayor diuresis.

VI) **Asa de Henle. Rama ascendente gruesa:** La rama ascendente gruesa del asa de Henle se divide en dos segmentos funcionalmente diferentes: La rama ascendente gruesa **medular** y la **cortical**. Los más importantes diuréticos en clínica, como los de alta eficacia o los tiazídicos, actúan inhibiendo mecanismo de transporte activo en estos segmentos.

Una característica importante en el funcionamiento de estos segmentos tubulares es que son **impermeables al pasaje osmótico de agua** y que en los mismos el **CLNa se reabsorbe activamente** desde la luz tubular al intersticio, en contra de una gradiente de concentración.

La energía necesaria proviene de la NaK-ATPasa que se encuentra en el lado intersticial de la membrana tubular. El proceso de transporte activo resulta entonces inhibido por los diuréticos más utilizados, los tiazídicos y los de alta eficacia (o del asa). Los diuréticos de **alta eficacia o del asa** (furosemida, bumetanida), actúan en ambos segmentos cortical y medular del asa de Henle. Los diuréticos **tiazídicos**, en cambio solo actúan

en el segmento cortical de la rama ascendente gruesa del asa de Henle. De esa manera aumentan la excreción del CLNa, un volumen de agua acompañante y también aumentan la excreción de K⁺. Estos diuréticos actúan desde la luz tubular donde se encuentran luego de haber sido secretados activamente en la pars recta de los túbulos proximales. Los diuréticos tiazídicos también actúan en la primera porción del **túbulo distal**.

VII) **Túbulo Colector**: El túbulo colector tiene tres segmentos funcionalmente diferentes el cortical, el medular y el papilar.

En el túbulo **colector cortical** actúa la **aldosterona**, produciendo una activa reabsorción de sodio, cloro y agua y favoreciendo la excreción de potasio. Esto último posiblemente por la creación de un potencial negativo intraluminal. El colector cortical también es el sitio de **excreción de potasio**, por secreción tubular activa y pasiva. El proceso de secreción activa de potasio es dependiente del sodio, por lo que se estimula con el aumento del sodio en la luz tubular y no existe si no hay sodio en el fluido tubular. Por eso los diuréticos que producen una alta concentración de CLNa en el túbulo colector, producen mayor eliminación de potasio(tiazidas). El otro determinante de excreción aumentada de potasio es como dijimos, la existencia de un potencial negativo intraluminal.

Los diuréticos ahorradores de potasio, actúan todos en el segmento cortical del túbulo colector. La **espironolactona**, es un antagonista competitivo de la aldosterona en su receptor específico. Así impide la reabsorción activa de Na dependiente de aldosterona, la secreción K y la creación de un potencial negativo intraluminal.

Todo tiende a impedir la pérdida de potasio.

La **amilorida**, actúa bloqueando la conductancia de los canales de sodio, en la cara interna tubular de la membrana del túbulo colector cortical; impidiendo que el sodio llegue a la bomba de sodio-potasio-ATP-asa. La acción ahorradora de potasio se debería a la disminución de la reabsorción de sodio y a la inhibición de la formación de un potencial negativo intraluminal(éste es necesario en la secreción de K).

El **triamtirene**, parece poseer un mecanismo similar a amilorida como ahorrador de K.

En el **segmento medular del túbulo colector** no se reabsorbe sodio ni potasio. Sin embargo aquí existe una alta capacidad en los mecanismos de transporte que producen excreción de hidrógeno que son estimulados por la aldosterona y los mineralocorticoides. La espironolactona, al inhibir a la aldosterona a este nivel, también produce cierto efecto diurético.

Finalmente los diuréticos parecen no actuar en el túbulo colector papilar.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS DIURÉTICOS (resumen)

GLOMÉRULO FILTRACIÓN GLOMERULAR

Metilxantinas (también producen ligera disminución de la reabsorción de sodio)

TÚBULO PROXIMAL

-Reabsorción pasiva de agua, aminoácidos, glucosa y otros solutos.

-Reabsorción activa de sodio y bicarbonatos, dependientes de anhidrasa carbónica y pasiva de Cl.

-Inhibidores de Anhidrasa Carbónica (Acetazolamida)

- Diuréticos osmóticos (Manitol)

-Tiazídicos y de la alta eficacia: pequeña acción sobre reabsorción de Na.

PARS RECTA TÚBULO PROXIMAL

-Reabsorción más moderada del fluido tubular(30% de la parte inicial) y de solutos que llegan en escasa concentración.

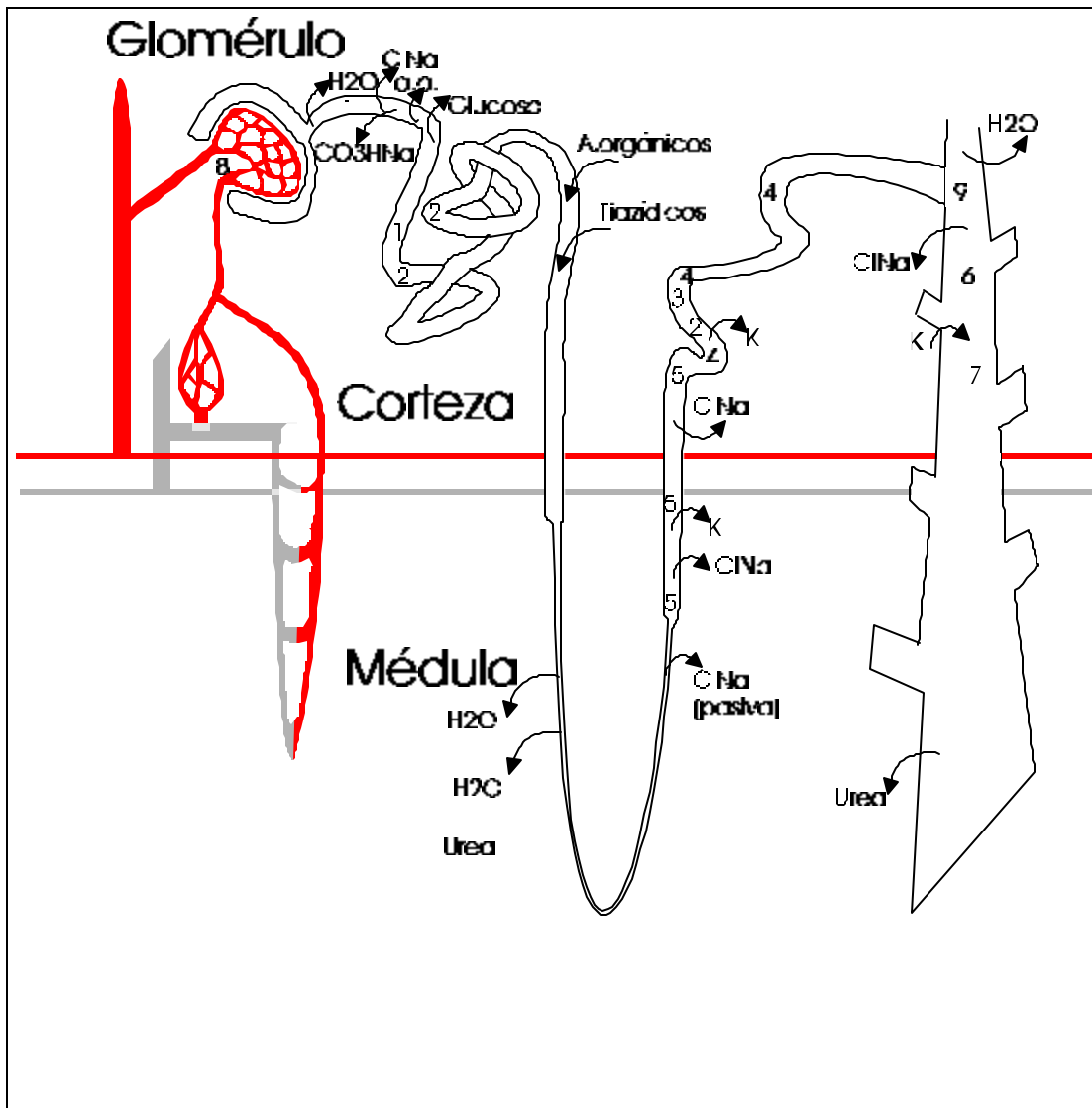
-**Secreción activa** de los diuréticos usados en clínica(ácidos débiles) e interacción con otros ácidos débiles(Probenecid)

ASA DE HENLE RAMA DESCENDENTE

-Simple capa de células epiteliales muy permeable al flujo osmótico del agua.

-Pasaje de agua al intersticio por una mayor osmolaridad intersticial por concentración de urea.

-Provee a la rama ascendente del asa de un fluido concentrado de CLNa.



1. Diuréticos osmóticos

2. Inhibidores de A.C.

3. Mercuriales

4. Tiazídicos

5. Diuréticos de alta eficacia

6. Aldosterona

7. Ahorradores de potasio

8. Metilxantinas

9. ADH

Nefrón:

- Glomérulo
- Túbulo contorneado proximal
- Pars recta del túbulo proximal
- Asa de Henle, rama descendente
- Asa de Henle, rama ascendente delgada

- Asa de Henle, rama ascendente gruesa medular y cortical

- Túbulo contorneado distal
- Túbulo colector

Diuréticos osmóticos.

-Segmento cortical y medular son impermeables al flujo osmótico de agua.

ASA DE HENLE RAMA ASCENDENTE DEL GADA

-Impermeable al flujo osmótico del agua.

-En ambos segmentos se reabsorbe activamente el sodio (Energía provista por la hidrólisis del ATP y la NaK-ATPasa).

-Reabsorción pasiva de CLNa a favor de un gradiente de concentración arrastrando algo de agua.

-Diuréticos de alta eficacia o del ASA: Inhiben la reabsorción tubular de Na y Cl, En el segmento cortical y medular de la rama ascendente gruesa.

-Diuréticos osmóticos: evitando en ese caso el escaso arrastre de agua.

-Diuréticos Tiazídicos: Inhiben la reabsorción tubular de Na y Cl En el segmento cortical y en túbulo distal.

ASA DE HENLE RAMA ASCENDENTE GRUESA (Segmentos medular y cortical) Y TÚBULO DISTAL

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moreno A. Velasco A. , Diuréticos y Antidiuréticos. Como capítulo de libro en: Velazquez Farmacología. Velasco, A. Lorenzo, P. Derrano, J. Trelles A. , pag 588-603, 16 edición, 1992
2. Jacson E., Diuréticos, Como capítulo de libro en: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Goodman y Gilman, pag. 735- 765, 9ª edición, 1997.
- 3- Craig Brater, D. Treatment of Renal Disorders and the influence of Renal Function on Drug Disposition. Como capítulo de libro en: Clinical Pharmacology. Melmon and Morelli's, pag 270-303, 3ª edición, 1992
- 4- Torsemida. MICROMEDEX. Vol.92 1997. Base de datos en discos compactos. Cdteca. Facultad de Medicina de la UNNE.
- 5- Rang and Dale, El Riñón. Como capítulo de libro en: Farmacología. Rang y Dale, pag 451-475, 1ª edición, 1992.
- 6- Florez, A. Armijo J. Fármacos diuréticos. Como capítulo de libro en: Farmacología Humana. Florez Jesús, pag 815-830, 3ª edición, 1997.