

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS DIURÉTICOS.



JUAN MANUEL JIMENEZ JARILLO

GRADO EN FARMACIA

15/03/2017

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
ABSTRACT	5
OBJETIVOS	6
FISIOLOGÍA RENAL.....	6
1. RIÑÓN	
2. NEFRONA	
2.1. Corpúsculo renal	
2.2. Túbulo contorneado proximal	
2.3. Asa de Henle	
2.4. Túbulo contorneado distal	
2.5. Túbulo colector	
3. LA RENINA	
4. FORMACIÓN DE LA ORINA	
DEFINICIÓN DE DIURÉTICO.....	11
CLASIFICACIÓN DE DIURÉTICOS SEGÚN EL MECANISMO DE ACCIÓN	11
1.1. Inhibidores de la anhidrasa carbónica	
1.1.1. Acetazolamida	
1.2. Inhibidores de la reabsorción de Na ⁺	
1.2.1. Diuréticos del asa	
1. Bumetanida	
2. Furosemida	
3. Torasemida	
4. Ácido Etacrínico	
1.2.2. Tiazídicos	
1. De acción corta: Clorotiazida, Hidroclorotiazida	
2. De acción intermedia: Bendroflumetiazida, Indapamida	
3. De acción prolongada: Clortalidona (higrotona)	
1.2.3. Ahorradores de potasio	
1. Triamtereno	
2. Amilorida	
3. Espironolactona	
4. Eplerenona	
1.3. Diuréticos osmóticos	
1. Manitol	
2. Isosorbida	
3. Urea	

APLICACIONES TERAPEUTICAS	16
1. INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA	
1.1. Acetazolamida	
2. INHIBIDORES DE LA REABSORCIÓN DE NA⁺	
2.1. Diuréticos del Asa	
2.2. Diuréticos tiazídicos	
2.3. Diuréticos ahorradores de potasio	
3. DIURÉTICOS OSMÓTICOS	
EFFECTOS ADVERSOS.....	19
1. INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA	
1.1. Acetazolamida	
2. INHIBIDORES DE LA REABSORCIÓN DE NA⁺	
2.1. Diuréticos del Asa	
2.2. Diuréticos tiazídicos	
2.3. Diuréticos ahorradores de potasio	
3. DIURÉTICOS OSMÓTICOS	
INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	20
CONCLUSIONES.....	21
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	23

RESUMEN

Los diuréticos son fármacos que actúan sobre los riñones estimulando la excreción de agua y electrolitos al alterar el transporte iónico a lo largo de la nefrona.

Las diferentes familias de diuréticos se caracterizan por actuar en un determinado segmento de la nefrona, alterando esos mecanismos de transporte iónico (reabsorción), lo que provocará un patrón característico de eliminación de agua y electrolitos para cada una de ellas.

La comprensión de la acción de los diuréticos exige el conocimiento de los procesos de reabsorción que tienen lugar tras la filtración.

Los diuréticos actúan fundamentalmente disminuyendo la reabsorción tubular de sodio; pero también pueden ejercer efectos sobre otros cationes, aniones y el ácido úrico. Los diuréticos son fármacos muy útiles en diferentes procesos patológicos, como la hipertensión arterial (HTA), la insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal aguda (IRA), insuficiencia renal crónica (IRC), el síndrome nefrótico y la cirrosis hepática.

Las acciones de los diuréticos están estrechamente relacionadas con los mecanismos de transporte, que se llevan a cabo en el túbulo renal, por lo que es necesario revisar brevemente los mecanismos de transporte tubular en cada uno de los segmentos de la nefrona.

La tasa de filtración por el riñón de un adulto de 70 kg es de 180 l/hora, lo que permite al riñón eliminar gran cantidad de desechos. Si todo el filtrado se eliminara por la orina moriríamos deshidratados por eso se produce también la reabsorción de H_2O y iones de Na^+ de la luz tubular a la sangre.

Existen dos vías de reabsorción:

- La **transcelular**: En la que la sustancia reabsorbida debe cruzar dos membranas celulares (membrana luminal y la membrana basolateral) en su viaje desde la luz tubular hacia el líquido intersticial.
- La **paracelular**: Que requiere de un gradiente electroquímico y que las uniones intercelulares sean permeables a la sustancia.

Es decir, existe un transporte activo que requiere energía y que podemos catalogarlo como primario; este proceso de transporte activo es el más importante que se lleva a cabo en la nefrona y está acoplado a la hidrólisis de ATP.

La bomba de Na^+/K^+ ATPasa permite la reabsorción del 99% de Na^+ .

Un transporte activo secundario se genera mediante un gradiente iónico a través de las membranas de las nefronas, el cual permite la reabsorción y secreción de solutos. Este mecanismo de filtración glomerular se realiza a lo largo de la nefrona.

ABSTRACT

Diuretics are drugs, which act on the kidney stimulating water and electrolytes excretion by altering ionic transport along the nephron.

The different families of diuretics are characterized by acting on a specific segment of the nephron, altering those ionic transport mechanisms (reabsorption), which provokes a water and electrolytes elimination characteristic pattern for every one of them.

Understanding diuretics action demands knowledge of reabsorption processes that happen after filtering.

Diuretics act mainly decreasing sodium tubular reabsorption; but they can exert effects on other cations, anions and uric acid. Diuretics are very useful drugs in different pathologic processes, like HBP, heart failure, ARF, CFR, nephrotic syndrome and hepatic cirrhosis.

Diuretics actions are closely related with transport mechanisms, which are carried out in the renal tubule, that is why it's necessary to review, briefly, tubular transport mechanisms in each nephron segment.

Kidney filtration rate is 180 l/hour in a 70 kg adult, which allows the kidney to eliminate a large amount of water since if everything filtered was eliminated by the urine we would die dehydrated, that is why reabsorption of H₂O and Na⁺ ions happens from the tubular lumen to the blood.

Two ways of reabsorption are described:

- Transcellular: When the reabsorbed substance goes across two plasma membranes (luminal membrane and basolateral membrane) on their way from the tubular lumen to the interstitial liquid.
- Paracellular: It requires one electrochemical gradient and that intercellular junctions are permeable to the substance.

That is to say that an active transport occurs, transport that requires energy and that can be cataloged as primarily active transport, this transport process is carried out in the nephron and is attached to the ATP hydrolysis.

Na⁺/K⁺ ATPase allows 99% of Na⁺ reabsorption.

Secondary active transport is generated by an ionic gradient established through nephron membranes, which allows reabsorption and solutes secretion. This glomerular filtration occurs along the nephron.

OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo se centran en:

1. Presentar los mecanismos y lugares de acción de los diuréticos.
2. Determinar la eficacia terapéutica de estos fármacos contrastando el balance entre sus acciones farmacológicas y sus efectos secundarios, determinando así el diurético ideal para cada caso clínico.

FISIOLOGÍA RENAL

1. RIÑÓN

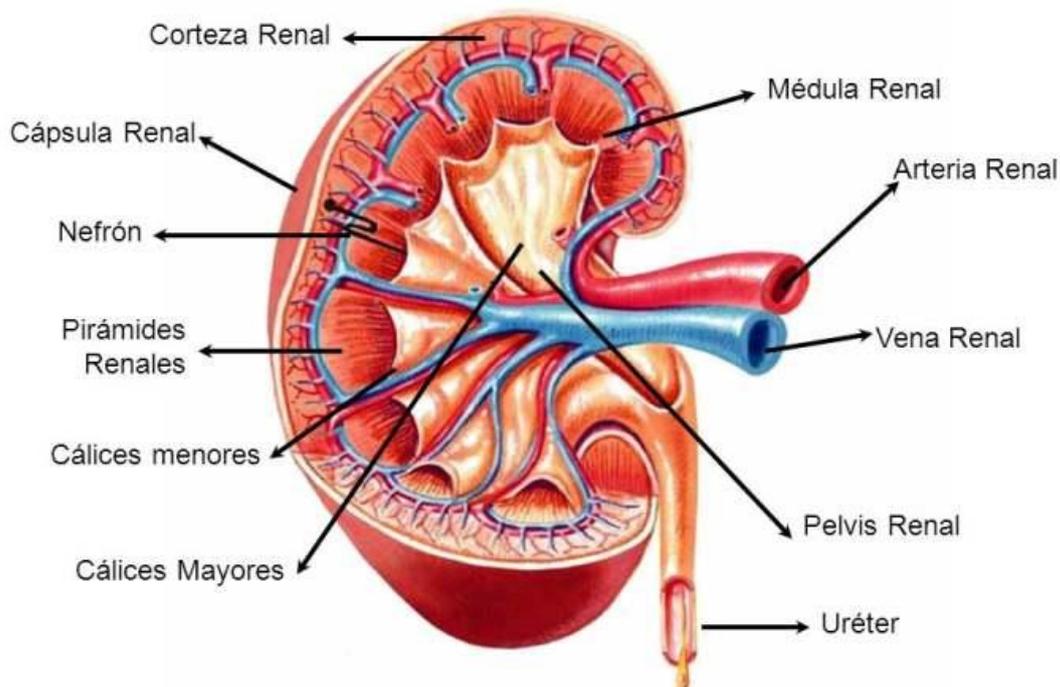


Figura 1. Anatomía del riñón.

(<http://www.anatolandia.com/2014/02/rinones-sistema-urinario.html>)

El riñón es un órgano par situado detrás del peritoneo y apoyado sobre la pared abdominal posterior. Cada riñón mide casi 12 cm de longitud, 6 cm de ancho y 3 cm de grosor su peso está comprendido entre 140-160g (Figura 1) [1,2].

La función primaria de los riñones es la regulación del líquido extracelular (plasma y líquido intersticial) en el cuerpo, la cual realiza a través de la formación de orina, que no es más que el filtrado del plasma modificado. En el proceso de formación de la orina, los riñones regulan:

- El volumen de plasma sanguíneo (y de esa manera contribuyen en forma significativa a la regulación de la presión arterial).
- La concentración de los productos de desecho en el plasma.
- La concentración de electrolitos (Na^+ , K^+ , HCO_3^- y otros iones) en el plasma.
- El pH del plasma.

NEFRONA

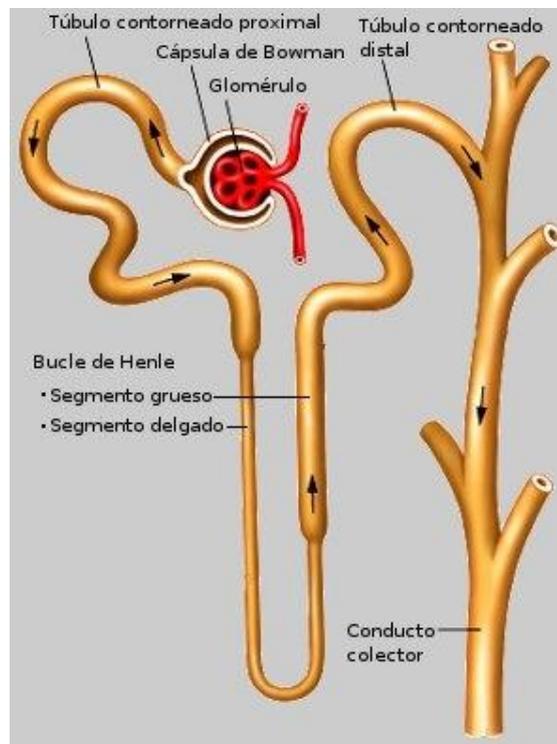


Figura 2. Estructura de la nefrona.

(<https://sites.google.com/site/fisiologiarenal11/home/partes-de-la-nefrona>)

Constituye la unidad anatómica y funcional del riñón, existen $1,4 \times 10^6$ en cada riñón. Encontramos 2 tipos de nefronas:

- Corticales: son la mayoría, sus glomérulos se localizan en la corteza externa con un asa de Henle corto que penetra levemente la médula. Su sistema tubular está rodeado de una red de capilares. Responsables de la eliminación de sustancias de desecho y reabsorción de nutrientes
- Yuxtamedulares: representan el 20-30%, sus glomérulos se sitúan cerca de la médula, sus asas de Henle son largas y penetran la

médula llegando hasta el extremo de la papila renal. Las arteriolas eferentes se dividen en capilares peritubulares (vasos rectos). Concentran la orina ^[1,2].

La nefrona (Figura 2) consta de:

- Corpúsculo renal
- Túbulo contorneado proximal
- Asa Henle
- Túbulo contorneado distal
- Conducto colector

2.1. Corpúsculo renal:

Está compuesto por el glomérulo, un ovillo de capilares que se introducen en un extremo dilatado del túbulo renal, y la cápsula de Bowman (Figuras 2 y 4) ^[1,2].

2.2. Túbulo contorneado proximal (TCP):

Lugar de mayor reabsorción del filtrado glomerular entre el 65 - 70%.

La reabsorción se lleva a cabo por la bomba de Na^+ , generándose un gradiente electroquímico favorable para la entrada de Na^+ en la célula y salida de H^+ , a la luz tubular; el H^+ impulsa la reabsorción activa secundaria de bicarbonato filtrado.

El líquido que abandona el TCP seguirá siendo isotónico con relación al filtrado llegando a la cápsula de Bowman.

Si no fuera por la extensa reabsorción de solutos y agua en el TCP, el organismo de los mamíferos se deshidrataría rápidamente y perdería su osmolaridad normal (Figuras 2 y 4) ^[1,2].

2.3. Asa de Henle:

Consta de una rama ascendente o segmento diluyente al ser impermeable al agua, reabsorbe el 25% de Na^+ y de Cl^- filtrado y el 15% de agua filtrada. En contraposición el asa descendente, que es permeable al agua y no reabsorbe Na^+ ni Cl^- pero sí agua, produce un aumento en la osmolaridad, generando así orina hipertónica, ya que en el inicio del proceso de filtración el líquido que entra en el asa de Henle es isotónico respecto al plasma, en el asa la orina sufrirá una serie de procesos antes de ir hacia el túbulo distal que la convertirá en hipotónica respecto al plasma (Figuras 2 y 4) ^[1,2].

2.4. Túbulo contorneado distal (TCD):

Reabsorbe el 5-10% de Na^+ y Cl^- del filtrado por el cotransportador Na^+/Cl^- que aprovecha el gradiente de Na^+ de la bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATP}$ pasa de la membrana basolateral. También se reabsorbe Ca^{2+} por canales de la membrana luminal, que son aumentados por la hormona paratiroidea (PTH) y

entra a la sangre por la bomba Ca^{2+} -ATPasa de la membrana basolateral (Figuras 2 y 4) ^[1,2].

2.5. Túbulo colector (TC):

Reabsorbe entre el 2-5% de Na^+ y Cl^- además de presentar una baja permeabilidad para solutos y H_2O (Figuras 2 y 4).

Lo forman dos tipos de células:

1. Células principales: participan en la reabsorción de Na^+ y en la excreción de K^+ (bomba Na^+/K^+ -ATPasa).
2. Células intercaladas: dedicadas a la secreción de H^+ (H^+ -ATPasa). Los movimientos de solutos y agua están influidos por hormonas como la aldosterona, que favorece la reabsorción de Na^+ y excreción de K^+ , y la hormona antidiurética (ADH) o vasopresina que favorece la reabsorción de agua ^[1,2].

3. LA RENINA

La renina, también llamada angiotensinogenasa, es una enzima secretada por las células yuxtaglomerulares del riñón.

La renina cataliza la transformación de angiotensinógeno (producida por el hígado) en angiotensina I la cual es transformada en angiotensina II por la acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) estimulando la liberación de aldosterona que conlleva excreción de K^+ acumulación de Na^+ y produce un aumento de la tensión arterial (Figura 3) ^[1,2].

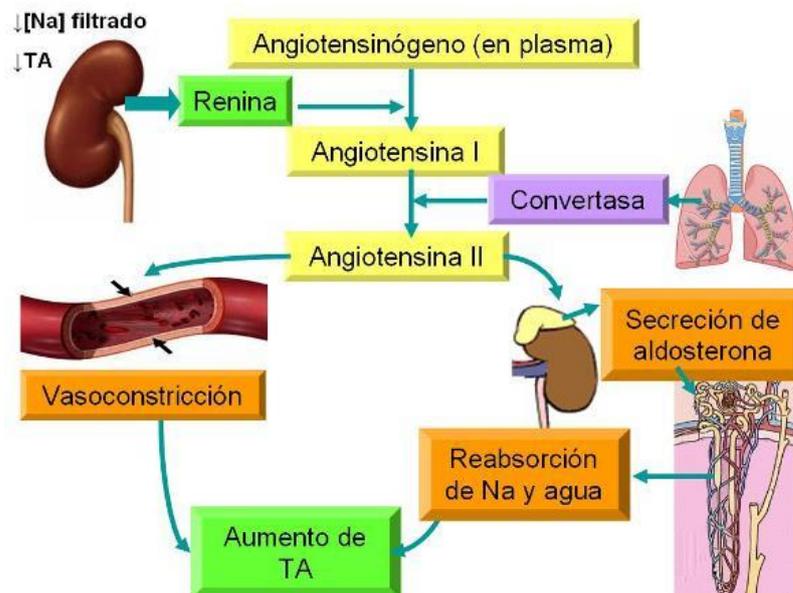


Figura 3. Mecanismo de liberación de aldosterona.

(http://www.genomasur.com/BCH/BCH_libro/capitulo_15.htm)

4. FORMACIÓN DE LA ORINA

El proceso de formación de la orina parte desde la filtración plasmática glomerular. Este plasma no va asociado a proteínas (albumina), posteriormente se llevará a cabo una reabsorción tubular de H_2O y solutos para finalizar con una secreción tubular de determinados solutos ^[1,2].

El riñón mediante la formación de la orina (5% solutos, 95% agua) consigue:

- Mantener la presión arterial.
- Regular el pH sanguíneo.
- Mantener la osmolaridad.
- Excretar sustancias de desecho.

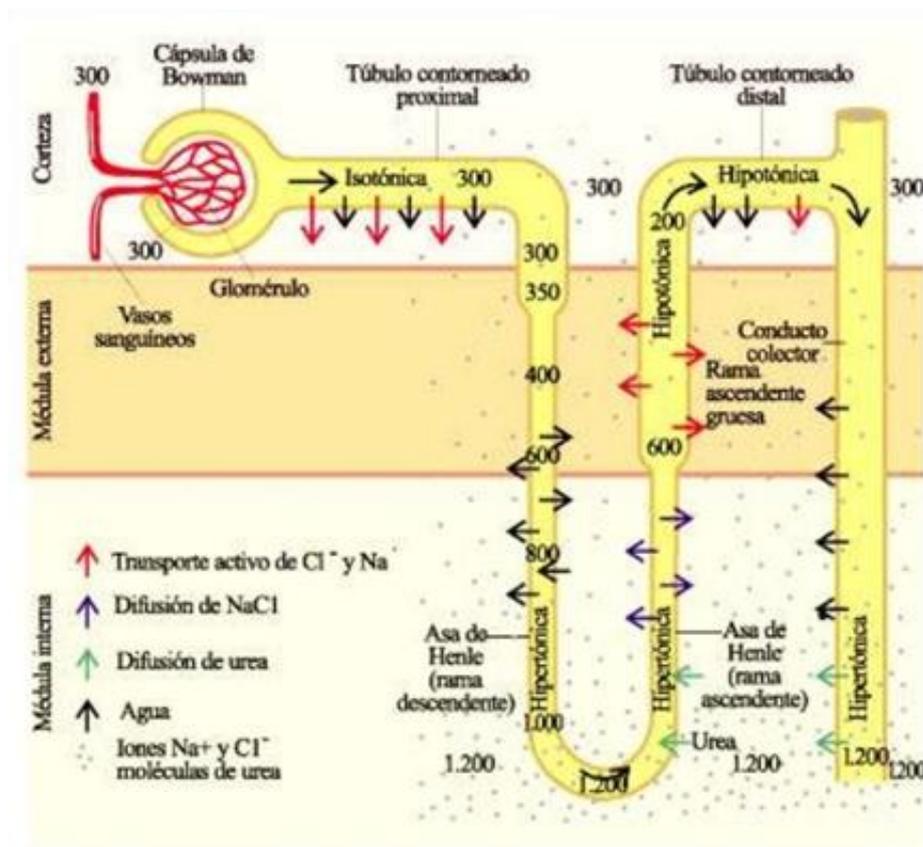


Figura 4. Funcionamiento y distribución de la nefrona.

(http://www.genomasur.com/BCH/BCH_libro/capitulo_15.htm)

DEFINICIÓN DE DIURÉTICO

Se denomina **diurético** a toda sustancia que al ser ingerida provoca una eliminación de agua y electrolitos del organismo, a través de la orina y la expulsión de materia fecal. Cada clase de diurético lo hace de un modo distinto [10].

CLASIFICACIÓN DE DIURÉTICOS SEGÚN EL MECANISMO DE ACCIÓN [9,10]

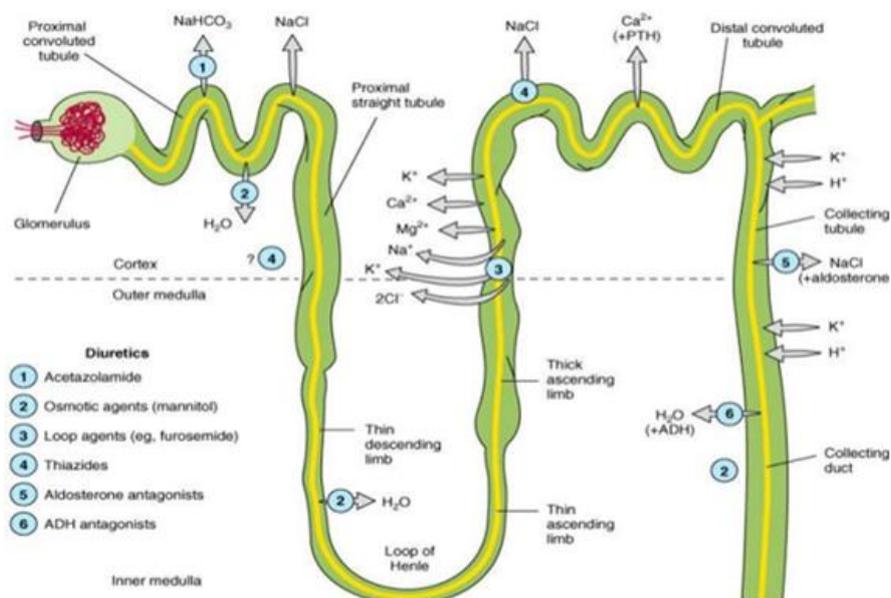


Figura 5. Lugares de acción de los diuréticos.

(Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, Basic y clinical Pharmacology 11 edition. Copyright @ the Mac Graw Hill companies)

Según el mecanismo de acción los diuréticos se clasifican en 3 tipos [9,10]

Inhibidores de la anhidrasa carbónica.

1. Acetazolamida (Figura 5.1).

Inhibidores de la reabsorción de Na⁺

1. Diuréticos del asa (Figura 5.3).
2. Tiazídicos (Figura 5.4).
3. Ahorradores de potasio (Figura 5.5, 5.6).

Diuréticos osmóticos (Figura 5.2).

1. Manitol
2. Isosorbida
3. Urea

1.1. Inhibidores de la anhidrasa carbónica [9,10]:

1.1.1. Acetazolamida (V.O)

Potencia diurética: débil, no suelen utilizarse como diuréticos si no por el resto de sus acciones farmacológicas.

Lugar de actuación: TCP.

Mecanismo de acción: inhibición de la anhidrasa carbónica en la membrana luminal y citoplasmática del TCP; disminuyendo la producción de CO_3^- y H^+ por lo que también disminuirá la reabsorción de Na^+ lo que conlleva a diuresis leve (Figura 6).

Consecuencias electrolíticas: pérdida de CO_3H^- originando acidosis metabólica leve. A medida que van disminuyendo los niveles de CO_3H^- en sangre disminuye también el efecto diurético, por lo que disminuirá la eficacia diurética al cabo de varios días de tratamiento.

Incrementan la excreción de CO_3H^+ , Na^+ , K^+ , H_2O .

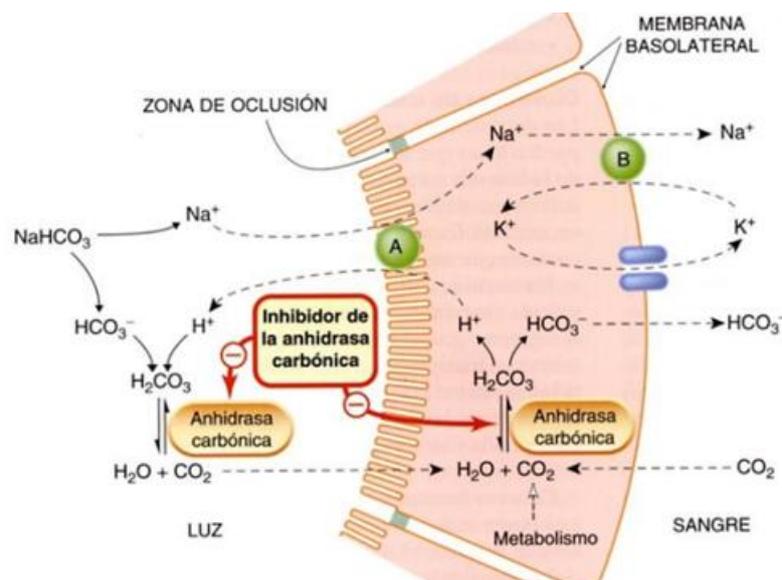


Figura 6. Túbulo proximal

(Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower JR, Henderson G, Rang y Dale Pharmacology, 7 edition, Madrid, Elsevier, 2011.)

1.2. Inhibidores de la reabsorción de Na^+ [9,10,11]:

1.2.1. Diuréticos del asa

1. Bumetanida
2. Furosemida
3. Torasemida
4. Ácido Etacrínico

También conocidos como diuréticos de alta eficacia o alto techo, circulan unidos a proteínas por lo que no sufrirán filtración glomerular; se secretan por el túbulo contorneado proximal.

Se administran vía oral (V.O.) y parenteral.

Potencia diurética: elevada.

Lugar de actuación: actúan en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle.

Mecanismo de acción: Inhiben la proteína cotransportadora $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ que existe en la membrana luminal (Figura 7).

Consecuencias electrolíticas: inhiben la reabsorción de Ca_2^+ (a diferencia de las tiazidas) y Mg^{2+} en la rama gruesa ascendente del asa de Henle además de producir una eliminación intensa de Cl^- , Na^+ , K^+ , de HCO_3^- (Furosemida y congéneres).

Puede producirse hipomagnesemia. Sin embargo, el Ca^{2+} es reabsorbido por en el TCD gracias a la vitamina D y PTH, por lo que difícilmente se produce hipocalcemia.

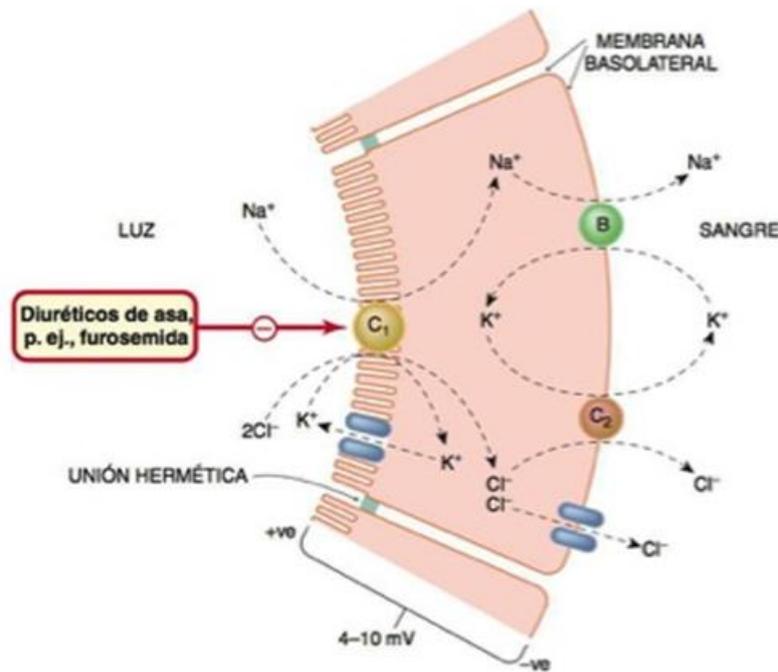


Figura 7. Rama ascendente del asa Henle.

(Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower JR, Henderson G, Rang y Dale Pharmacology, 7 edition, Madrid, Elsevier, 2011.)

1.2.2. Tiazídicos ^[12]

1. De acción corta: Clorotiazida, Hidroclorotiazida
2. De acción intermedia: Bendroflumetiazida, Indapamida
3. De acción prolongada: Clortalidona (higrotona)

Derivados de las sulfamidas; denominados de techo, esto quiere decir que al aumentar la dosis no hay incremento del efecto. Administrados (V.O)

Potencia diurética: moderada. "de bajo techo": facilita la excreción de un 5-10% del sodio filtrado.

Lugar de actuación: porción inicial del TCD.

Mecanismo de acción: Inhiben la proteína cotransportadora Na^+ , Cl^- de la membrana luminal (Figura 8).

Consecuencias electrolíticas: excreción de Na^+ , Cl^- y K^+ más elevada, también se facilita la excreción de Mg^{2+} . Tras la administración prolongada, promueven la reabsorción de Ca^{2+} lo que disminuye su excreción (a diferencia de los del asa).

Produciendo una hiperosmolaridad urinaria acentuada (Na^+ y Cl^-) que no se da en los otros diuréticos, por actuar en el segmento diluyente lo que impide una orina diluida.

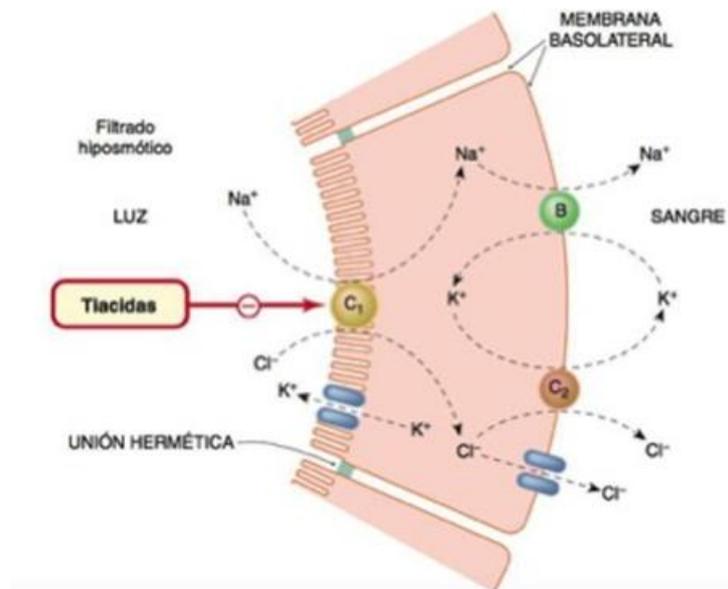


Figura 8. Túbulo distal.

(Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower JR, Henderson G, Rang y Dale Pharmacology, 7 edition, Madrid, Elsevier, 2011.)

1.2.3. Ahorradores de potasio

- Triamtereno
- Amilorida
- Espironolactona
- Eplerenona

Ideales para tratar la HTA junto a las tiazidas, el valor de estos fármacos es la capacidad de ahorro de K^+ mediante la inhibición de los efectos de la aldosterona. Se administran V.O.

Potencia diurética: baja: produce la eliminación 2-3% de Na^+ .

Lugar de acción: último segmento del túbulo distal y primero del túbulo colector.

Dos mecanismos de acción distintos:

a) Espironolactona y Eplerenona (esteroides sintéticos):

Inhiben de manera competitiva y reversible la acción de la aldosterona, impidiendo que la aldosterona promueva la síntesis de proteínas necesarias para facilitar la reabsorción de Na^+ .

Su eficacia diurética va a depender de los niveles endógenos de aldosterona. Cuanto más altos sean, mayor será el efecto de estos fármacos sobre la diuresis (Figura 9).

b) Triamtereno y Amilorida ^[13]:

Bloqueo de los canales de Na^+ de la membrana luminal atenúa la tasa de excreción de K^+ .

Acciones similares a la espironolactona, pero su capacidad de bloquear el intercambio Na^+/K^+ en el TC no depende de la presencia de aldosterona (Figura 9).

Consecuencias electrolíticas: disminuye la eliminación de K^+ , H^+ , Ca^{2+} y Mg^{2+} .

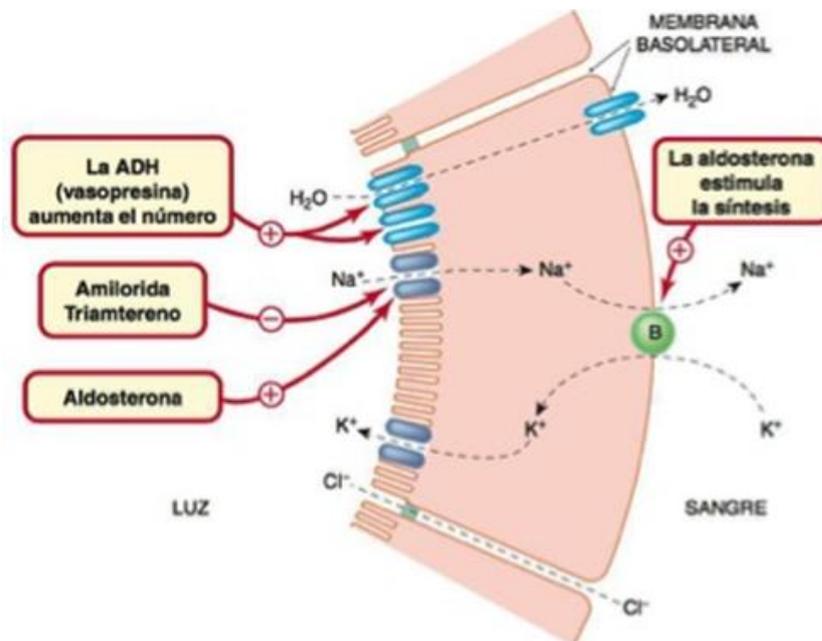


Figura 9. Túbulo colector.

(Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower JR, Henderson G, Rang y Dale Pharmacology, 7 edition, Madrid, Elsevier, 2011.)

1.3. Diuréticos osmóticos [9,10]:

1. Manitol
2. Isosorbida
3. Urea

Fármacos hidrofílicos que se filtran en su totalidad a través del glomérulo, estos no se reabsorben, son casi inertes y son excretados por los túbulos colectores, su única forma de administración es la (I.V)

Potencia diurética: útiles para eliminar H₂O, pero no son útiles en la retención de Na⁺.

Lugar de actuación: TCP, asa de Henle, TC, todos son permeables al agua.

Mecanismo de acción: aumento de la presión osmótica tubular inhibiendo la reabsorción de agua produciendo diuresis por osmosis.

Consecuencias electrolíticas: aumentan la excreción urinaria de casi todos los electrolitos; entre ellos: Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Cl⁻, HCO₃⁻ y fosfato.

La salida de H₂O de los compartimentos intracelulares aumenta el volumen extracelular (volemia), lo cual produce inhibición de la liberación de renina, que impide aún más el desarrollo de edemas.

APLICACIONES TERAPEUTICAS [17]

1. INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA [8,9,10]

1.1. Acetazolamida:

- Tratamiento del glaucoma, útil en el tratamiento crónico no en el ataque agudo por el bloqueo de AC.
- Tratamiento en algunos tipos de epilepsia como la infantil.
- Tratamiento del mal de altura debido a la pérdida de CO₃HNa originando acidosis metabólica lo que estimula la ventilación pulmonar.



VIA DE ADMINISTRACIÓN	VIDA MEDIA	VIA DE ELIMINACIÓN	DOSIS
ORAL	6 - 9 HORAS	VIA RENAL	DIURETICA 250 - 1000 MG/DIA GLAUCOMA 250 -1500 MG/DIA

2. INHIBIDORES DE LA REABSORCIÓN DE Na⁺ [8,9,10,16]

2.1. Diuréticos del Asa [11,15,18]:



- Tratamiento de la HTA, que no responde a otros diuréticos.
- Tratamiento de edema cardiaco, hepático y edema agudo de pulmón.
- Tratamiento de insuficiencia renal (oliguria).
- Tratamiento de hipercalcemias y hiperpotasemias.

FARMACO	DISPONIBILIDAD	VIDA MEDIA	VIA DE ELIMINACIÓN	DOSIS
FUROSEMIDA	60%	1,5 HORAS	65% RENAL 35% METABOLIZADO	20 - 240 MG/DIA
BUMETANIDA	80%	0,8 HORAS	62% RENAL 38% METABOLIZADO	0.5 - 2 MG/DIA
ACIDO ETACRÍNICO	100%	1 HORA	67% RENAL 33% METABOLIZADO	50 - 250 MG/DIA

2.2. Diuréticos Tiazídicos [12]:

- Tratamiento de la HTA.
- Tratamiento de edema hepático y renal.
- Tratamiento de diabetes insípida nefrógena por la capacidad de producir orina hiperosmolar.
- Tratamiento de nefrolitiasis ya que reduce la formación de cálculos disminuyendo la excreción de Ca²⁺.
- En sobredosis con fármacos.
- Tratamiento de insuficiencia cardiaca congestiva.



VIA DE ADMINISTRACIÓN	VIDA MEDIA	VIA DE ELIMINACIÓN	DOSIS
ORAL	21 HORAS	ORINA	5 - 10 MG/DIA 1 VEZ AL DIA

2.3. Diuréticos ahorradores de potasio ^[14]:

- Tratamiento de HTA asociados a tiazidas y diuréticos de asa previniendo las pérdidas K⁺.
- Tratamiento de insuficiencia cardiaca la Espironolactona evita el remodelado cardiaco.
- Tratamiento de la cirrosis hepática.
- En el síndrome de Crown (hiperaldosterismo secundario).



FARMACO	VIA DE ADMINISTRACIÓN	VIDA MEDIA	VIA DE ELIMINACIÓN	DOSIS
ESPIRONOLACTONA	ORAL	16 HORAS	ORINA VIA BILIAR	25 - 400 MG/DIA 1 - 4 VECES DIA
AMILORIDA	ORAL	21 HORAS	VIA RENAL	5 - 10 MG/DIA 1 VEZ DIA

3. DIURÉTICOS OSMÓTICOS ^[8,9,10]

- Tratamiento de la hipertensión intracraneal.
- Tratamiento de hipertensión intraocular (ataque agudo de glaucoma).
- Tratamiento de la insuficiencia renal aguda, manteniendo el flujo urinario.
- En caso de edema cerebral progresivo.
- Intoxicaciones por drogas.



VIA DE ADMINISTRACIÓN	VIDA MEDIA	VIA DE ELIMINACIÓN	DOSIS
INTRAVENOSA	15 - 20 MINUTO	VIA RENAL EXCRECCION EN ORINA 90%	50 - 200 MG/DIA

EFFECTOS ADVERSOS ^[19]

1. INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA (AC) ^[8,9,10]

1.1. Acetazolamida:

- Acidosis Metabólica Hiperclorémica
- Fosfaturia
- Hipercalciuria con producción de cálculos renales
- Hipopotasemia Intensa
- Reacciones de Hipersensibilidad
- Somnolencia y parestesia

2. INHIBIDORES DE LA REABSORCIÓN DE NA⁺ ^[8,9,10]

2.1. Diuréticos del Asa:

- Hipopotasemia (administrar junto a diuréticos ahorradores de K⁺ o dar complementos de K⁺)
- Alcalosis metabólica: producida por un aumento de la llegada de Na⁺ al TC.
- Hipotensión e Hipovolemia: mayor en ancianos (ARRITMIAS)
- Hiperuricemia: acentúan ataques de gota
- Ototoxicidad
- Vértigo
- Parestesias

2.2. Diuréticos Tiazídicos:

- Hipocalcemia: por activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) por la disminución de la volemia produciendo pérdidas urinarias
- Hipersensibilidad en pacientes alérgicos a sulfamidas (dermatitis, vasculitis, nefritis)
- Hiperglucemia: inhiben la secreción de insulina
- Hiperuricemia: disminuyen la secreción de ácido úrico
- Hiperlipidemia: aumento de 5-15% el colesterol sérico
- Disfunción eréctil
- Hiponatremia: por el aumento de ADH causado por la hipovolemia y la disminución de la dilución renal
- Lo prevenimos limitando la ingesta de agua

2.3. Diuréticos ahorradores de potasio:

- Hiperkalemia
- Ginecomastia, disfunción eréctil, hipertrofia de próstata: ya que actúan sobre receptores androgénicos y gestagénicos
- Trastornos digestivos
- Hiperpotasemia

- El triamtereno por su estructura podría actuar como débil antagonista del ácido fólico y desarrollar megaloblastosis. También puede precipitarse en orina y formar cálculos por su escasa solubilidad

3. DIURÉTICOS OSMÓTICOS ^[8,9,10]

- Incremento del volumen del líquido extracelular, debido al manitol que extrae agua del compartimento extracelular, no debe utilizarse en ICC ya que puede producir edema agudo del pulmón
- Hiponatremia
- Deshidratación
- Cefaleas, náuseas, vómitos

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Al administrar diuréticos tendremos en cuenta si el paciente está con otros tratamientos o suplementos ya que por lo general los diuréticos con hipoglucemiantes orales provocaran efecto hiperglucemiante de los diuréticos, combinado con sales de litio aumentan su toxicidad y con los relajantes musculares la hiperpotasemia que provocan algunos diuréticos agrava la parálisis, más concretamente ^[8, 9,10]:

Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica:

- *Anticoagulantes*: potencia su acción
- *Antidiabéticos orales*: potencia su acción

Diuréticos de Asa:

- *Probenecid*: menor respuesta diurética
- *Anticoagulantes*: Aumento actividad anticoagulante
- *Glucósidos Digitálicos*: aumento de arritmias inducidas por GD
- *Sulfonilureas*: hiperglucemia
- *Aines*: incremento del riesgo de ototoxicidad inducida por diuréticos

Tiazidas:

- *Anticoagulantes*: disminuyen su efecto
- *Sulfonilureas*: disminuyen su efecto
- *Insulina*: disminuyen su efecto
- *Anestésicos*: Aumentan su efecto
- *Glucósidos Digitálicos*: Aumentan su efecto
- *Vitamina D*: Aumentan su efecto

Ahorradores de potasio:

- tanto los antagonistas de la aldosterona como los inhibidores del transporte de Na^+ producirán hiperpotasemia combinados con IECAS, ARAII Y SUPLEMENTOS DE K^+ .
- Además, el Triamtereno por su estructura podría comportarse como un débil antagonista del ácido fólico y desarrollar megaloblastosis.
- *Digitálicos*: La espirolactona aumenta su vida media
- *AINES*: disminuyen su actividad diurética

Diuréticos Osmóticos:

- *Ciclosporina*: Potencia su nefrotoxicidad
- *Digitálicos*: aumenta riesgo de su toxicidad

CONCLUSIONES

1. La facultad de aumentar la diuresis por ciertos fármacos, fue descubierta de un modo accidental y sirvió de base para conocer a estos fármacos con el nombre de diuréticos. Hoy sabemos que el efecto inicial, primario, de casi todos los diuréticos, es aumentar la cantidad de sodio en la orina definitiva, siguiendo a este sodio el agua, por simple ósmosis. Conocemos también ciertos enzimas u hormonas que actúan sobre el paso de los electrolitos a nivel tubular. Estos conocimientos han facilitado el descubrimiento de fármacos diuréticos específicos, al mismo tiempo, un mejor estudio de la función renal ha permitido una explicación satisfactoria por qué de algunos de los efectos secundarios de ciertos diuréticos.
2. Hoy podemos emplear una serie de diuréticos según su lugar de acción, su mecanismo de actuación, su poder diurético o sus efectos secundarios. El uso exclusivo de estos fármacos en los estados edematosos ha sido superado, habiendo pasado a ocupar un lugar importante en el tratamiento de otros cuadros, unos con cierta relación con el edema, como es la hipertensión; otros sin ninguna relación con los estados edematosos.
3. Los diuréticos son de los pocos grupos de fármacos que han aumentado su campo de actuación, fuera de las indicaciones iniciales para las que fueron descubiertos. La amplia gama de cuadros clínicos en los que pueden ser empleados, así como el utilizar como positivos algunos de sus efectos secundarios; los convierten en un importante grupo de fármacos de fácil utilización en numerosas ramas de la medicina. No debemos olvidar que su mecanismo de actuación es en todos los casos antifisiológico, ya que inhibe unas reacciones normales de la fisiología del túbulo renal. Por ello, para conseguir los efectos deseados y evitar complicaciones desagradables deben de ser empleados bajo la selección apropiada del fármaco ideal para cada caso.

4. La eficacia terapéutica de los diuréticos viene determinada por el balance entre sus acciones farmacológicas y sus efectos secundarios. Para optimizar las primeras es preciso individualizar cada paciente y cada diurético. Para minimizar las segundas es preciso conocer adecuadamente la farmacocinética y la farmacodinamia de estos compuestos.



Figura 10. Característica de un diurético ideal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1]. Vanders, A.J., Renal Physiology, McGraw-Hill, 1991.
- [2]. Dee Unglaub Silverthorn, Human Physiology, 7^a Edition, England, 2016.
- [3]. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower JR, Henderson G, Rang γ Dale Pharmacology, 7 edición, Madrid, Elsevier, 2011.
- [4]. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, Basic γ clinical Pharmacology 11 edition. Copyright @ the Mac Graw Hill companies
- [5]. http://www.genomasur.com/BCH/BCH_libro/capitulo_15.htm
- [6]. <https://sites.google.com/site/fisiologiarenal11/home/partes-de-la-nefrona>
- [7]. <http://www.anatolandia.com/2014/02/rinones-sistema-urinario.html>
- [8]. Vicente Pérez Bañasco * Jefe de la Sección de Nefrología. Servicio de M.I. (Jefe del Servicio: Dr. Mateas.). DIURÉTICOS EN LA PRACTICA MÉDICA. Residencia Sanitaria «Capitán Cortés» de la S. S. JAÉN
- [9]. Jesús Flórez, Juan Antonio Armijo, África Mediavilla. Farmacología humana. 5^a Edición. Barcelona. 2008.
- [10]. Laurence L. Brunton, John S. Lazo, Keith L. Parker. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11^a Edición. Mc Graw Hill. Colombia. 2007.
- [11]. Agarwal, R., Gorski, J.C., Sundblad, K, and Brater, D.C. Urinary protein binding does not affect response to furosemide in patients with nephrotic syndrome. J. Am. Soc. Nephrol., 2000, 11:1100–1105.
- [12]. Bostanjoglo, M., Reeves, W.B., Reilly, R.F., et al. β -Hydroxysteroid dehydrogenase, mineralocorticoid receptor, and thiazide-sensitive Na–Cl cotransporter expression by distal tubules. J. Am. Soc. Nephrol., 1998, 9:1347–1358.
- [13]. Busch, A.E., Suessbrich, H., Kunzelmann, K. et al. Blockade of epithelial Na channels by triamterenes: Underlying mechanisms and molecular basis. Pfl ügers Arch., 1996, 432:760–766.
- [14]. Caballero, R., Morena, I., Gonzalez, T., et al. Spironolactone and its main metabolite, canrenoic acid, block human ether-a-go-go-related gene channels. Circulation, 2003, 107:889–895.
- [15]. Dormans, T.P., van Meyel, J.J., Gerlag, P.G., et al. Diuretic efficacy of highdose furosemide in severe heart failure: Bolus injection versus continuous infusion. J. Am. Coll. Cardiol., 1996, 28:376–382.
- [16]. Ferguson, J.A., Sundblad, K.J., Becker, P.K., et al. Role of duration of diuretic effect in preventing sodium retention. Clin. Pharmacol. Ther., 1997, 62:203–208.
- [17]. Franse, L.V., Pahor, M., Di Bari, M., et al. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. Hypertension, 2000, 35:1025–1030.
- [18]. Isenring, P., and Forbush, B., III. Ion and bumetanide binding by the Na–K–Cl cotransporter: Importance of transmembrane domains. J. Biol. Chem., 1997, 272:24556–24562.
- [19]. Knauf, H., and Mutschler, E. Sequential nephron blockade breaks resistance to diuretics in edematous states. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1997, 29:367–372.

