

C03. DIURÉTICOS

DIURÉTICOS DEL ASA O DE ALTO TECHO

Bumetanida, Furosemida, Torasemida

MECANISMO DE ACCIÓN:

Se trata de los diuréticos más potentes disponibles actualmente. Provocan la **excreción del 20-25% del sodio (Na⁺) filtrado** por los riñones, de ahí que también se les conozca como diuréticos de alto techo. Actúan fundamentalmente sobre la rama ascendente del asa de Henle (nefrona), inhibiendo el transporte de sodio (Na⁺) y cloruro (Cl⁻) desde el túbulo renal hacia el tejido intersticial (reabsorción tubular). Esto tiene un efecto adicional, ya que al llegar más electrólitos a la parte distal de la nefrona, también se reduce la reabsorción de agua, como consecuencia del aumento de la presión osmótica de la orina. Los diuréticos del asa inhiben el sistema co-transporte sodio-potasio-cloruro, situado en la membrana luminal de las células del asa gruesa ascendente, esencial para la reabsorción fisiológica de estos electrólitos. Los diuréticos del asa parecen ser responsables del desarrollo de una acción **venodilatadora**, aunque se ignora si ésta es de tipo directo o indirecto. Se debe a la liberación de algún factor renal (posiblemente, prostaglandinas). El efecto venodilatador podría contribuir significativamente al efecto diurético de estos fármacos.

PRINCIPALES INDICACIONES:

Edemas o insuficiencia cardíaca congestiva refractarios (asociar con tiazidas en casos muy resistentes). Insuficiencia renal aguda. Edema pulmonar agudo secundario a insuficiencia ventricular izquierda.

COMENTARIOS:

Los diuréticos de alto techo no suelen ser más eficaces como hipotensores que los tiazidas y tienen más problemas de desequilibrio electrolítico. No obstante, si hay nefropatía terminal o insuficiencia cardíaca pueden ser una buena elección de tratamiento. Son muy parecidos entre sí.

TIAZIDAS Y AFINES

TIAZIDAS: Altizida, Bendroflumetiazida, Hidroclorotiazida,

AFINES: Clortalidona, Indapamida, Xipamida

MECANISMO DE ACCIÓN:

Tienen un efecto diurético más moderado que los del asa. Producen una **excreción del 5-10% del sodio filtrado**. También, como los diuréticos del asa, actúan sobre el sistema de cotransporte de sodio y cloruro, pero en este caso sobre el situado en las membranas lumbales de las células del túbulo contorneado distal (no del asa de Henle), bloqueándolo. Con ello se impide la reabsorción de sodio y cloruro. También hay una pérdida de potasio (K⁺), que puede ser intensa, probablemente debido a un fenómeno secretor intensificado por el aumento de la concentración de sodio en el filtrado.

Los diuréticos tiazídicos también tienen efectos **vasodilatadores** directos, así como una cierta acción hiperglucemiante (como ocurre con otros vasodilatadores, como el diazóxido), amén de otros efectos metabólicos, como hipertrigliceridemiante, hiperuricemiante, hipercalcemiante, etc.

PRINCIPALES INDICACIONES:

Edemas. Insuficiencia cardíaca congestiva. Hipertensión. Hipercalcemia idiopática con cálculos recurrentes. Forma nefrótica de diabetes insípida.

COMENTARIOS

Se consideran tratamiento de primera línea en la hipertensión, han demostrado un efecto beneficioso sobre la morbimortalidad de origen cardiovascular. Se consideran especialmente útiles en pacientes con Hipertensión sistólica aislada (ancianos), en pacientes con Insuficiencia cardíaca o en hipertensión arterial en la raza negra. Considerar que los diuréticos tiazídicos, en especial en combinación con betabloqueantes, no deben utilizarse en los pacientes con síndrome metabólico o riesgo alto de diabetes de nueva aparición.

La acción de casi todos los compuestos del grupo es la misma, diferenciándose principalmente en la *duración de acción*.

La **clortalidona** tiene la semivida más larga, pudiendo darse en días alternos. La **indapamida** tiene acción hipotensora a dosis que no producen diuresis. Se usa en hipertensión. La **xipamida** tiene propiedades intermedias entre las tiazidas y los diuréticos de alto techo. Es más potente como hipotensor y diurético que el resto de los medicamentos del grupo. La hipokalemia puede también ser mayor.

DIURETICOS OSMOTICOS

Manitol, Isosorbida, Glicerina, Urea.

MECANISMO DE ACCIÓN:

Aumentan la osmolaridad de la orina. Son diuréticos potentes

PRINCIPALES INDICACIONES:

Diuresis forzada en intoxicaciones. Preventivos de insuficiencia renal aguda. Edema cerebral. **Glicerina o isosorbida** vía oral: reducción de la presión intraocular previa a intervenciones oftalmológicas.

DIURETICOS AHORRADORES DE POTASIO

Amilorida, Espironolactona, Eplerenona, Triamtereno

MECANISMO DE ACCIÓN:

a) **Espironolactona:** Ejerce un efecto diurético más moderado que el de los otros fármacos del grupo. En este sentido, provoca la **excreción de menos del 5% del sodio filtrado**, claramente inferior al efecto de las tiazidas y de los diuréticos del asa. Actúa antagonizando a la **aldosterona**, la principal hormona mineralocorticoide endógena, con la que compite por sus receptores intracelulares, en las células del túbulo distal. Esto provoca una inhibición de la síntesis de los péptidos que gobiernan los procesos de retención de sodio, típicos de la acción aldosterónica, así como los de la secreción de potasio. El resultado es una pérdida moderada de sodio con la orina, reduciendo la de potasio.

B) **Amilorida y triamtereno:** Son diuréticos más potentes que la espironolactona, aunque menos que los diuréticos del asa y las tiazidas. Dan lugar a la **excreción del 5% de sodio filtrado** por los riñones. Actúan sobre el túbulo contorneado distal y los túbulos colectores, inhibiendo la reabsorción de sodio y la excreción de potasio. Parece actuar bloqueando los canales del sodio presentes en la membrana luminal, mediante los cuales la aldosterona ejerce sus efectos anti-diuréticos. Asimismo, inhiben el intercambio sodio/potasio en los túbulos proximales.

c) **Eplerenona:** Es el primer antagonista selectivo de los receptores de aldosterona, ello hace que la incidencia de ginecomastia, mastalgia e impotencia sexual sea inferior con eplerenona que con espironolactona. Está indicada como tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes infartados.

PRINCIPALES INDICACIONES:

Asociados a tiazidas o diuréticos de alto techo para minimizar pérdidas de potasio, relacionada con la administración de tiazidas, previene la intolerancia a la glucosa y disminuye la incidencia de diabetes asociada a hipopotasemia por tiazidas y potenciar la acción. Los antagonistas de la aldosterona (espironolactona), en hiperaldosteronismo primario (enfermedad de Conn) o en edemas asociados con nivel alto de aldosterona: cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ciertos casos refractarios de insuficiencia cardíaca.

COMENTARIOS

Triamtereno y amilorida son equivalentes. La **espironolactona** es algo más potente, pero tarda más en comenzar la acción y a veces produce ginecomastia reversible. Espironolactona logra una reducción adicional significativa de la presión arterial cuando se agrega a regímenes de tratamiento con varios fármacos en pacientes con hipertensión resistente. Ninguno de ellos se suele utilizar solo.

INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBONICA

Acetazolamida

MECANISMOS DE ACCIÓN:

Estos diuréticos incrementan la excreción de bicarbonato, sodio, potasio y agua. Esto conduce a una alcalinización de la orina y a una acidosis metabólica moderada (de la que deriva la acción anti-epiléptica). A medida que descienden los niveles de bicarbonato en sangre, disminuye el efecto de estos diuréticos, por lo que su acción es autolimitante. La anhidrasa carbónica es un enzima que cataliza la formación de ácido carbónico (CO_2H_2) a partir de dióxido de carbono o anhídrido carbónico (CO_2) y agua. El ácido carbónico se disocia en el interior celular en bicarbonato (CO_3H^-) e iones hidrógeno (H_3O^+). Los iones bicarbonato son excretados al plasma y los iones hidrógeno son secretados a los túbulos renales. En estos, los iones hidrógeno se vuelven a combinar con los bicarbonatos filtrados del plasma por el riñón, formando ácido carbónico, que rápidamente se descompone en dióxido de carbono y agua, por acción de la anhidrasa carbónica presente en la superficie celular. El nuevo dióxido de carbono recién formado difunde hacia el interior celular. Por consiguiente, el bloqueo de la anhidrasa carbónica impide la reabsorción de bicarbonato y la excreción de iones hidrógeno. De ahí, la acidosis metabólica y la alcalosis urinaria.

PRINCIPALES INDICACIONES:

Alcalinización de la orina. En glaucoma, por inhibir la producción de humor acuoso. La **acetazolamida** es útil para aliviar el "mal de montaña".

COMENTARIOS:

Muy poco usados como diuréticos.

ANTAGONISTAS DE LA VASOPRESINA

Tolvaptán

MECANISMOS DE ACCIÓN:

Tolvaptán es un agente diurético, antagonista del receptor V_2 de vasopresina (ADH) en las porciones distales de la nefrona. Este antagonismo provoca una intensa acuarexis (eliminación de agua con la orina), sin afectar a la excreción urinaria de sodio o de potasio. Por esta razón se produce un incremento de la osmolalidad sanguínea y una normalización de la concentración sérica de sodio. El efecto acuareético comienza apenas dos horas después de la administración oral de tolvaptán, manteniéndose durante un día, aunque la eliminación de agua es máxima durante las primeras 12 horas (hasta 7 litros de orina en ese periodo). En pacientes con hiponatremia, se ha comprobado que tolvaptán normaliza la natremia, independientemente de la causa, al cabo de 3 días de tratamiento en la mitad de los pacientes.

PRINCIPALES INDICACIONES:

Tratamiento de pacientes adultos con hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH).

HIPOPOTASEMIA POR DIURETICOS

El principal inconveniente de los diuréticos es la depleción electrolítica, especialmente de ión potasio. La necesidad de minimizar el riesgo aconseja elegir un diurético de potencia y dosis proporcionales a la naturaleza del cuadro, en lugar de seleccionar el más potente disponible.

Hay dos posibilidades de reducir el riesgo de hipopotasemia (hipokalemia): dar aportes de potasio o añadir al tratamiento diurético ahorrador de potasio. La mayor parte de los autores se inclinan por intentar prevenir suplementos de potasio: el cumplimiento de la prescripción puede ser un problema en este último caso.

Recuerde que no todos los enfermos tienen problemas de hipokalemia. El riesgo es mínimo en general en hipertensos y en tratamientos intermitentes o con dosis bajas. Por el contrario es necesaria gran precaución en pacientes digitalizados con insuficiencia cardíaca congestiva.

No se aconseja el uso rutinario sistemático de suplementos de potasio, y desde luego debe evitarse el uso simultáneo de suplementos con diuréticos ahorradores de potasio, por el riesgo de hiperkalemia.