

NEFROLOGÍA Básica 2

Capítulo

38

DIURÉTICOS

DIURÉTICOS

CARLOS ALBERTO BUITRAGO VILLA

INTRODUCCIÓN:

Los diuréticos son uno de los grupos de medicamentos de más frecuente prescripción en patologías de diversas naturalezas; su uso abarca desde patologías cerebrales, oculares y hasta hepáticas, incluyendo, claro está, las entidades cardiovasculares y renales.

El presente capítulo hará énfasis en los usos clínicos a nivel del manejo de Estados Edematosos y su papel en la Hipertensión Arterial, se hará también mención sobre el mecanismo de acción a nivel molecular, los aspectos relacionados con la farmacología y composición química están mas allá de los objetivos de esta revisión; para profundizar en la materia el lector podrá remitirse a las lecturas recomendadas.

CLASIFICACIÓN:

En resumen podría decirse que los diuréticos, en general, son medicamentos que inhiben la reabsorción de sodio y agua en diferentes segmentos del sistema tubular de la nefrona; tradicionalmente su denominación ha estado basada en diferentes aspectos propios de cada grupo de agentes como la estructura química (tiazidas), el sitio de acción (diuréticos de ASA) o su efecto farmacológico (ahorradores de potasio, diuréticos osmóticos), en la actualidad, los avances en el discernimiento del

mecanismo molecular fino de acción, han permitido establecer una clasificación centrada precisamente en esos mecanismos así:

1. Diuréticos osmóticos.
2. Inhibidores de la anhidrasa carbónica.
3. Bloqueantes de cotransportadores de sodio.
 - Bloqueadores del Sodio-Potasio 2 Cloro cotransportador (C-NKCLC).
 - Bloqueadores del Cotransportador electroneutral de Sodio y Cloro (NCC por sus siglas en Inglés)
4. Inhibidores del canal epitelial de sodio (ENAC por sus siglas en inglés).
5. Antagonistas del receptor de aldosterona.
6. Péptidos natriuréticos.
7. Acuareticos

Nos basaremos en la clasificación anterior para revisar cada uno de los agentes farmacológicos relacionados.

1. DIURÉTICOS OSMÓTICOS:

Los diuréticos osmóticos son moléculas pequeñas que pueden ser filtradas libremente a nivel de la membrana basal glomerular y que son además pobremente reab-

sorbibles en los túbulos, tienen la capacidad de aumentar la osmolaridad plasmática, en la luz tubular y por ende el fluido tubular.

MECANISMO DE ACCION: Tradicionalmente se ha pensado que los diuréticos actúan primariamente en el túbulo proximal. Dado que se comportan como solutos no reabsorbibles, se ha supuesto que limitan el movimiento del agua de la luz tubular hacia el intersticio y diluyen el sodio luminal al punto que cesa la reabsorción de sodio; si bien este mecanismo teórico de acción opera in vivo, estudios de micro punción han demostrado que el efecto más importante ocurre en el ASA de Henle.

Como se mencionó inicialmente, el diurético osmótico incrementa la osmolaridad plasmática lo cual produce extracción del líquido intracelular y expansión del volumen extracelular con disminución de la viscosidad sanguínea e inhibición de la liberación de renina, todo lo anterior, en conjunto, incrementa el flujo plasmático renal, lo cual, a su vez aumenta el aporte sanguíneo a la circulación post glomerular (capilares peri tubulares y *vasa recta*), removiendo cloruro de sodio y urea del intersticio medular renal con reducción en su tonicidad. En condiciones normales, la hipertonicidad del intersticio medular renal es la responsable de la reabsorción de agua desde la luz tubular a nivel de la porción descendente del Asa de Henle y túbulo colector (en presencia de ADH). La reducción de la tonicidad del intersticio por lo tanto sería otro mecanismo por el cual los diuréticos osmóticos inhiben la reabsorción de agua.

Debido a su efecto de incrementar el líquido del espacio extravascular, en aquellos estados en los cuales se presenta dificultad en el manejo del agua corporal total como en la falla cardiaca o en la falla renal anúrica está contraindicado el uso de estos diuréticos. Por este mecanismo pueden también generar hemodilución e hiponatremia transitoria que es la responsable de la cefalea, náuseas y vómitos que ocasionalmente pueden presentarse, pero posteriormente, la diuresis acuosa puede llevar a hipernatremia y deshidratación.

USOS TERAPÉUTICOS:

Los agentes de este grupo disponibles en la actualidad son el manitol, urea, sorbitol y glicerol, de ellos el más ampliamente utilizado es el manitol, y los usos terapéuticos que mencionamos a continuación hacen alusión a éste último:

Se han propuesto usos diversos en patologías renales: 1- Para prevenir la generación de necrosis tubular aguda en el síndrome de aplastamiento, en el cual por su acción osmótica y secuestradora de radicales tóxicos de oxígeno disminuye la toxicidad tubular de la mioglobina liberada en grandes cantidades al riñón, posterior a descompresión de miembros isquémicos aplastados por grandes objetos. 2- en la falla renal aguda establecida con el propósito de convertir formas oligúricas en poliúricas. Otros usos son: Edema cerebral de diversos orígenes, ante todo de origen traumático y encefalítico. Síndrome de desequilibrio en diálisis con edema cerebral ocasionado por entrada de agua a la célula subse-

cuentemente a la rápida remoción de partículas osmóticamente activas durante el procedimiento de diálisis (como la urea); el manitol, al aumentar la osmolaridad plasmática previene la entrada de agua libre a la célula y previene este síndrome. Igualmente se usan diuréticos osmóticos para reducir el edema cerebral o el efecto de masa en el preoperatorio de neurocirugía. Diversos estados de aumento de la presión intraocular, como en el glaucoma agudo o en el preoperatorio inmediato de un glaucoma crónico se suelen tratar con diuréticos osmóticos.

2. INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA:

El bicarbonato (HCO_3^-) se filtra libremente en la barrera de filtración glomerular, el proceso de reabsorción de este anión consta de varios pasos en dos de los cuales participa la anhidrasa carbónica (ver Gráfico 1).

MECANISMO DE ACCION:

La célula tubular proximal expresa anhidrasa carbónica tanto intra-citoplasmática (tipo II) como en la membrana luminal (tipo IV), como se observa en el gráfico sobre el mecanismo de reabsorción del bicarbonato, la anhidrasa luminal es responsable de la disociación del ácido carbónico (H_2CO_3) en sus componentes H_2O y CO_2 , el CO_2 por su alta difusibilidad, atraviesa libremente la membrana luminal; ya en el interior sucede que el CO_2 se une nuevamente con agua, en una reacción mediada por la anhidrasa carbónica citoplasmática, para formar de nuevo H_2CO_3 , este último, a su vez, se disocia espontáneamente en Hidrógeno (H^+) y bicarbonato (HCO_3^-) para restituir aquél previamente filtrado, de éstos el hidrógeno sale de nuevo a la luz por un mecanismo de contra-transporte con sodio y este es un primer mecanismo de reabsorción de sodio relacionado con la reabsorción de bicarbonato y relacionado con la anhidrasa carbónica; el bicarbonato, por su lado, abandona la célula vía la cootransportadora $\text{Na}^+\text{-HCO}_3^-$ que, como su nombre lo indica, transporta en una misma dirección al sodio y al bicarbonato (un anión y un catión) hacia el exterior de la célula. Durante este proceso de transporte de bicarbonato, el sodio juega un papel importante a diferentes niveles así está: 1. El contra-transporte sodio-hidrógeno en la membrana apical ya mencionado; 2. Cootransporte sodio-bicarbonato en la membrana baso-lateral y 3. Flujo de sodio con consumo de energía (Sodio-Potasio ATPasa) hacia el exterior de la célula; el efecto neto sobre el balance de sodio en la célula tubular es el de una depleción intracelular continua del sodio, lo cual constituye el gradiente electroquímico que promueve la reabsorción proximal del sodio filtrado. El bloqueo de la acción de las Anhidrasas Carbónicas, además de los efectos sobre el estado ácido-base, bloquea el flujo de sodio desde el túbulo hasta el citoplasma a través de la célula tubular, y por tanto la reabsorción de sodio, siendo esta la causa final de su acción diurética.

Como efecto de la inhibición de la anhidrasa carbónica, rápidamente se aumenta la excreción urinaria de bicarbonato con una fracción excretora de Bicarbonato (FeHCO_3^-) igual o mayor del 35%; esto asociado a un modesto

efecto de disminución de la excreción de Hidrógeno en el túbulo distal, produce una elevación del pH urinario a un valor cercano o superior a 8 y al desarrollo de acidosis metabólica.

La inhibición de los mecanismos de transporte antes mencionados producen aumento del aporte de sodio y cloro a las porciones tubulares distales, especialmente el ASA de Henle la cual reabsorbe la mayor parte del cloro y una fracción del sodio; por otro lado la disminución del Bicarbonato en sangre disminuye la carga de bicarbonato filtrado y por tanto podría decirse que el efecto de los inhibidores de la anhidrasa carbónica es autolimitado y estos dos últimos aspectos, el incremento en la reabsorción distal de sodio y el efecto autolimitado en la excreción de bicarbonato explican el hecho de que el efecto diurético neto sea modesto.

La anhidrasa carbónica está presente en diferentes tejidos, además del riñón, como son el ojo, el eritrocito, páncreas y mucosa gástrica. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica actúan a todo nivel y específicamente a nivel ocular, al disminuir la producción de bicarbonato, disminuyen la producción de humor acuoso y por ende la presión intraocular; las acciones a otro niveles son de significado incierto y no tienen aplicación clínica.

Las reacciones adversas están relacionadas ante todo con la bicarbonaturia y la acidosis metabólica e incluyen somnolencia y parestesias, paso de amonio a la circulación sistémica con hiperamonemia que puede empeorar una encefalopatía hepática, urolitiasis por depósito de sales en medio alcalino, empeoramiento de acidosis metabólica o respiratoria.

USOS TERAPEUTICOS:

Como se mencionó anteriormente, el efecto diurético de la acetazolamida es modesto y por ello su uso en estado edematosos es limitado, sin embargo al utilizarlo como terapia de combinación con diuréticos del Asa y/o tiazidas, produce un efecto diurético muy acentuado, pero esta combinación debe hacerse en casos seleccionados de edema severo refractario y estrictamente en ámbito intrahospitalario, nunca a largo plazo de manera ambulatoria por el elevado riesgo de acidosis metabólica y alteración en el balance de sodio.

La indicación principal de los inhibidores de la anhidrasa carbónica sigue siendo la disminución de la presión intraocular en el glaucoma de ángulo abierto, pero una revisión en profundidad de este tópico esta fuera del propósito de esta revisión.

Al inducir acidosis, los inhibidores de Anhidrasa carbónica producen alivio sintomático del mal de altura pero se ha demostrado que son más eficaces como profilácticos usándolos por lo menos con 72 horas de antelación. En pacientes con estados edematosos (insuficiencia cardíaca, epoc, síndrome nefrótico) es común la utilización de diuréticos de asa y tiazídicos, ellos pueden generar como efecto colateral alcalosis metabólica, la cual debe de ser compensada con acidosis respiratoria, comprometiéndose en forma importante la ventilación pulmonar y el aporte de oxígeno a los tejidos periféricos.

La acetazolamida por su capacidad de generar acidosis metabólica podría contrabalancear este efecto y además contribuir a la disminución de los edemas.

Por último, la acetazolamida es también útil en el tratamiento tanto de la forma hiperpotasémica como de la hipopotasémica de parálisis periódica familiar, en ambas formas hay alteración en la configuración espacial del canal de sodio a nivel de los eritrocitos que quedan bien en configuración abierta o en configuración cerrada y en ambos casos la acetazolamida corrige el defecto.

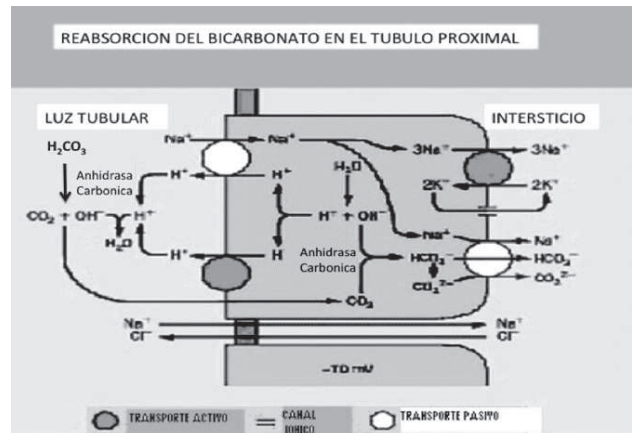


Gráfico 1. Mecanismo de reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal.

3. A. INHIBIDORES DE LA COTRANSPORTADORA DE SODIO POTASIO Y DOS CLOROS (C- NKCC).

La cotransportadora de sodio-potasio y dos cloros (gráfico 2.), se encarga, como su nombre lo indica, de mediar el cotransporte de solutos, aniones y cationes monovalentes, desde la luz del túbulo hacia el interior de la célula tubular, se encuentra expresada casi exclusivamente en el asa de Henle y de allí que los primeros estudios con diuréticos identificaran este segmento como su sitio de acción, lo cual dio origen a la denominación de Diuréticos del Asa. De lo anterior se entiende que la cotransportadora se encuentra en la membrana luminal y que los solutos reabsorbidos provienen del ultra filtrado glomerular. Se entiende así mismo que los agentes que inhiben esta cotransportadora deben llegar vía luminal a su sitio de acción.

Los agentes que inhiben la cotransportadora luminal de sodio potasio y dos cloros son: furosemida, bumetanida, torasemida y ácido etacrínico. De ellos el más utilizado en nuestro medio es la furosemida y, en buena medida, las consideraciones que se hagan sobre este grupo de medicamentos estarán basadas, principalmente, en las características de este.

Los diuréticos de Asa son aniones orgánicos que circulan en la sangre unidos fuertemente a las proteínas plasmáticas, por lo cual solo se filtran en mínimas cantidades; para llegar a su sitio de acción deben de ser secretados en el túbulo contorneado proximal por la vía

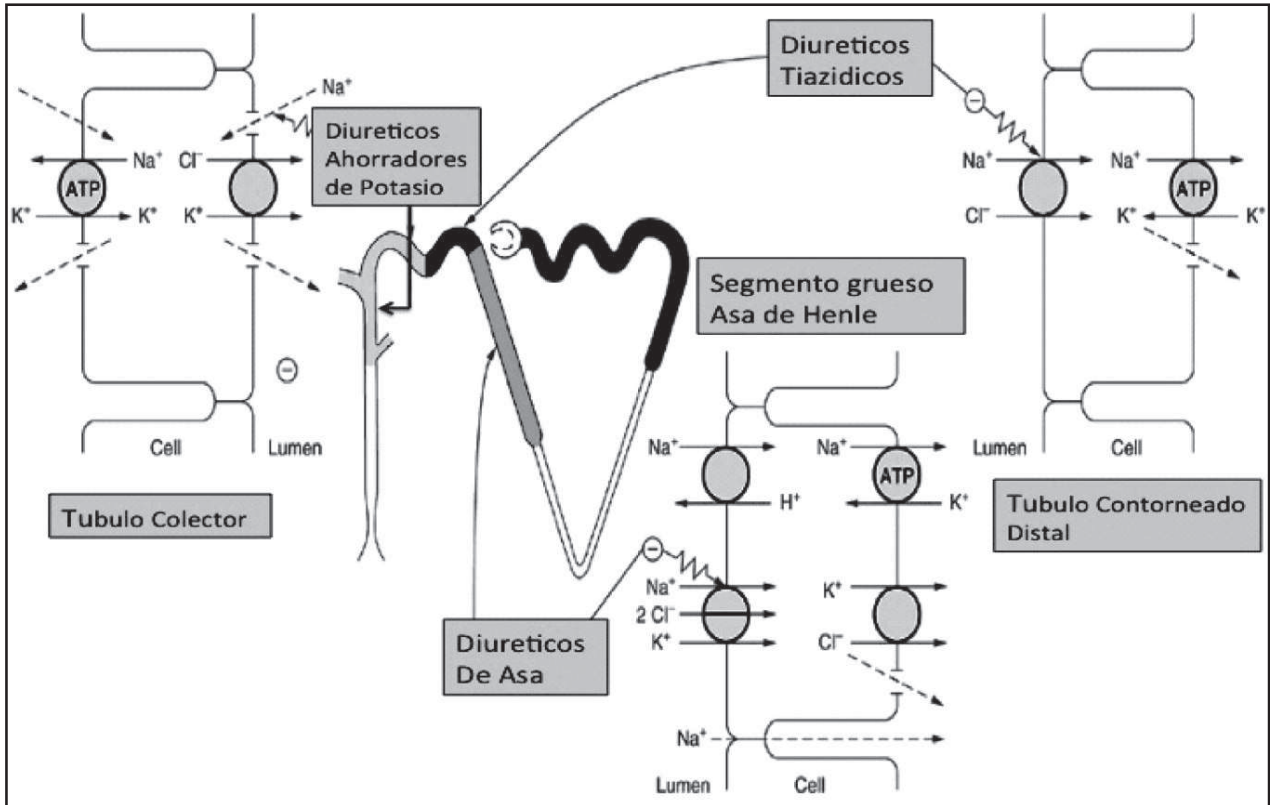


Gráfico 2. MECANISMOS Y SITIOS DE ACCION DE LOS DIURÉTICOS

secretora o transportadora de aniones orgánicos. Esta vía de proteínas transportadoras es utilizada por una gran variedad de iones, de ahí que en pacientes con acumulación de los mismos como en la falla renal aguda sea fácilmente saturable, lo cual explica la necesidad de obtener altos niveles séricos competitivos de diuréticos de asa para lograr altos niveles en la luz tubular.

La potencia de un diurético depende ante todo del porcentaje de reabsorción del sodio filtrado que esté en capacidad de inhibir, la porción ascendente gruesa del Asa de Henle es responsable de la reabsorción del 25% aproximadamente del sodio filtrado, el bloqueo del cotransporte a nivel del ASA inhibe ese 25% de reabsorción, el sodio no reabsorbido arrastra agua hacia el compartimiento luminal y de allí el efecto diurético; los diuréticos de acción proximal estarían en capacidad de bloquear hasta un 60% de la reabsorción de sodio, pero esto no se ve reflejado en potencia diurética debido a que las porciones distales incrementan su capacidad reabsortiva y compensan el efecto del agente de acción proximal, con los inhibidores de la C-NKCLC, en cambio, la capacidad de incrementar la reabsorción en segmentos más distales es limitada y no se logra compensar en su totalidad el efecto del diurético lo cual resulta en una mayor potencia diurética.

MECANISMO DE ACCIÓN:

Para inhibir la cotransportadora de Sodio Potasio y dos Cloros, los agentes inhibidores se unen al sitio de unión del cloro, esta unión se caracteriza por ser competitiva e irreversible; el concepto de inhibición

irreversible implica que una vez conseguida la unión entre el medicamento y la proteína esta queda inservible y debe ser reemplazada por otra, esto lleva a incremento en la actividad sintética de la célula tubular del Asa de Henle con aumento en la expresión de proteínas transportadoras a nivel de la membrana, y a menudo este fenómeno lleva a resistencia al diurético. Por su parte, el concepto de inhibición competitiva significa que circunstancias a nivel de la luz tubular, como concentraciones elevadas de cloro pueden desplazar al diurético y producir resistencia al efecto del mismo. De allí la importancia de la restricción del consumo de cloruro de sodio (sal) en el manejo de los estados edematosos.

Los diuréticos bloqueantes del C-NKCLC también afectan la síntesis de prostaglandinas en pacientes con riñones sanos y este efecto es el responsable de la dilatación venosa que sobreviene rápidamente al aplicar una dosis de diurético, efecto particularmente útil en pacientes con edema pulmonar.

De su mecanismo de acción se deriva que pueden causar hiponatremia de grado variable que puede llegar a ser severa, depleción del volumen de líquido intravascular con colapso circulatorio y falla renal. También hipopotasemia que puede llevar a arritmias, eliminación aumentada de hidrogeniones con alcalosis metabólica hipoclorémica, efecto particularmente notorio en pacientes con uso indiscriminado subrepticio de diuréticos con fines cosméticos como en modelos y físico culturistas. Hipomagnesemia e hipocalcemia; en mujeres osteopénicas postmenopáusicas el efecto

de aumento en la eliminación de calcio puede llevar a osteoporosis y la recomendación formal actual es la de evitar este tipo de medicamentos en estas circunstancias. También pueden causar alteraciones metabólicas que suelen ser de carácter transitorio como incremento en el LDL, glicemia y ácido úrico. El uso indiscriminado por largo tiempo de la furosemida puede llevar a nefrocalcinosis.

USOS CLÍNICOS:

Los diuréticos del asa tienen usos muy diversos, sus dos indicaciones principales se encuentran en los estados edematosos y la hipertensión.

Mucho se ha discutido sobre la forma como los diuréticos de Asa producen descenso en las cifras de presión arterial; inicialmente este efecto se logra mediante disminución del volumen sanguíneo y del gasto cardíaco pero al cabo de seis a ocho semanas el gasto cardíaco y el volumen sanguíneo retornan a la normalidad. Se ha encontrado que los diuréticos disminuyen el tono contráctil del músculo liso vascular, debido a que revierten el estado de exceso de sodio disponible en la célula muscular (el cual al intercambiarse con calcio aumenta su contenido intracelular con posterior aumento del tono vascular), este efecto es un poco más notorio con la torasemida que con los otros inhibidores del C-NKCLC, y al parecer, es el mismo mecanismo por el cual actúa la hidroclorotiazida. En general, se puede afirmar que los inhibidores del C-NKCLC tienen un potencial similar al de la hidroclorotiazida para disminuir la tensión arterial pero su vida media corta es el fenómeno que limita su uso en pacientes hipertensos no complicados debido a que exigiría un régimen posológico complicado.

En relación con los estados edematosos, es el edema pulmonar agudo la entidad en la que esta familia de diuréticos ofrece los resultados más espectaculares debido a la rapidez y potencia de su respuesta diurética y al rápido efecto vasodilatador inicial. El edema del síndrome nefrótico suele ser refractario a los demás diuréticos diferentes a los bloqueantes del C-NKCLC. También se los suele utilizar en el edema cirrótico, edema periférico de la falla cardíaca, entidad en la cual un metaanálisis de 2002 (Faris y colaboradores) demostró que estos agentes disminuyen la mortalidad, la progresión de la falla y mejoran la tolerancia al ejercicio. Otros usos son intoxicaciones por medicamentos de eliminación renal, hipercalcemia al ser combinados con solución salina iso o hipertónica. La mayoría de los pacientes con falla renal aguda reciben una dosis de prueba de diurético de Asa con la idea de convertir la falla de oligúrica a no oligúrica, pero no hay evidencia de que los diuréticos tengan algún impacto en la sobrevida y el pronóstico de la misma.

8. INHIBIDORES DE LA COOTRANSPORTADORA SODIO CLORO (NCLC).

El primer grupo de medicamentos que se desarrolló con efecto de bloqueante del NCLC contenía el radical ben-

zotiadiazina de allí el nombre de diuréticos tiazídicos, el cual se usa todavía extensamente y se utilizará en esta revisión.

El túbulo contorneado distal es responsable de la reabsorción del 5-10% aproximadamente del Na^+ filtrado, este proceso de reabsorción corresponde en su mayor parte a la NCLC (Gráfico 2.) presente en la membrana luminal. Por inhibir solo un 10% de la reabsorción de Na^+ , el efecto diurético de los inhibidores de esta transportadora es bajo.

MECANISMO DE ACCIÓN:

Estudios recientes han demostrado que tanto la administración de Cl^- como la de Na^+ al túbulo contorneado distal alteran el efecto de la NCLC, lo cual sugiere que los tiazídicos actúan a nivel de ambos sitios de unión, e implica, además, que la inhibición es competitiva y que también el consumo elevado de cloruro de sodio puede causar resistencia al efecto diurético e hipotensor de los tiazídicos.

Al inhibir la reabsorción de Na^+ se disminuye la concentración intracitoplasmática del mismo en la célula tubular, esto crea el gradiente electroquímico para aumentar la absorción por la membrana basolateral de Na^+ , este efecto se logra, entre otros, por intercambio $\text{Ca}^{++}-\text{Na}^+$, es decir que el calcio sale de la célula tubular hacia el intersticio, y en últimas, se aumenta la reabsorción de calcio; otros autores han descrito aumento de la entrada, por vía paracelular, de calcio desde la luz hasta el intersticio. En resumen digamos que los tiazídicos aumentan la reabsorción de calcio y por mecanismos no aclarados aumentan la excreción de magnesio pudiendo llevar incluso a hipomagnesemia, sobre todo en los ancianos. Debido a que el sitio de acción de los diuréticos tiazídicos se ubica posterior a la mácula densa, estos agentes tienen poco efecto sobre la hemodinámica renal, pues no alteran el aporte distal de sal y agua que activan la retroalimentación túbulo-glomerular. Los diuréticos tiazídicos son también aniones orgánicos, y para lograr su mecanismo de acción deben de ser secretados en forma semejante a los diuréticos de Asa.

De su mecanismo de acción se infiere que las principales reacciones adversas de los tiazídicos tienen que ver con alteraciones electrolíticas como hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia e hipercalcemia. La secreción de insulina tiene que ver con el flujo de potasio en las células de los islotes pancreáticos (Ver gráfico 3.), la hipopotasemia inducida por diuréticos tiazídicos puede ser la responsable de la resistencia a la insulina asociada a estos agentes, mas aun, se ha observado que la administración de suplementos de potasio o de ahorradores de potasio revierte o previene el efecto hiperglicémico de los tiazídicos. Estos agentes también pueden inducir hiperuricemia.

USOS CLÍNICOS:

Los diuréticos de acción en el túbulo contorneado distal se han usado extensamente en Hipertensión Arterial donde han demostrado un efecto muy importante de disminución, no solo de las cifras de tensión arte-

rial sino de disminución de la morbimortalidad del paciente hipertenso; al hablar de los diuréticos inhibidores del C-NKCLC se mencionó el mecanismo de acción antihipertensivo de los diuréticos en relación con el tono contráctil vascular, se ha dicho que el efecto es potencialmente igual pero con la gran ventaja por parte de los tiazídicos de su comodidad posológica, por su vida media larga y efecto sostenido por 24 horas, la dosis antihipertensiva eficaz no suele ser superior a 25 miligramos de hidroclorotiazida o su equivalente.

Como se ha dicho, el efecto diuréticos de esta clase de medicamentos es modesto, y de allí que su uso en estados edematosos no sea tan difundido como con los agentes que actúan en el Asa de Henle, no obstante tienen un papel establecido y cada vez con mas frecuencia se utilizan combinaciones de diuréticos de Asa con diuréticos tiazídicos, mezcla que se suele denominar **bloqueo tubular**, el cual incrementa de manera notoria la potencia diurética y debe utilizarse con monitoreo cuidadoso del estado hemodinámico, ante el riesgo de hipovolemia, y monitoreo de los electrolitos pues las alteraciones electrolíticas pueden ser graves.

Por su efecto de reducir la excreción de calcio, los diuréticos tiazídicos se han utilizado en casos de urolitiasis o hematuria microscópica por hipercalcemia idiopática con resultados satisfactorios; este efecto es también la base para sugerir que sean de elección en pacientes ancianas con osteoporosis cuando requieran la utilización de un diuretico . En la diabetes insípida nefrogénica los tiazídicos disminuyen hasta en un 50% el volumen uri-

nario, este efecto aparentemente paradójico se ha esclarecido y es debido a que los tiazídicos inducen aumento en la expresión de canales de agua (acuaporinas) y de sodio (ENAC) en las porciones más distales, además al disminuir el volumen intravascular aumentan la reabsorción de sodio y agua en el túbulo contorneado proximal disminuyendo su aporte a los segmentos distales en los cuales ejerce su acción la hormona antidiuretica.

4. INHIBIDORES DEL CANAL EPITELIAL DE SODIO (ENAC).

Solo el 2-3% del sodio excretado se reabsorbe en el túbulo colector, este proceso se logra mediante un equilibrio electroquímico complejo en el que intervienen varios transportadores pero cuya energía motriz se mantiene gracias a la bomba sodio-potasio ATPasa basolateral que extrae continuamente sodio de la célula epitelial tubular y promueve el ingreso de sodio desde la luz tubular hacia la célula por la vía del Canal Epitelial de Sodio (ENC por sus siglas en inglés); la interacción entre la ATPasa basolateral y el canal de sodio luminal crean, igualmente, el gradiente electroquímico que promueve el egreso de potasio desde la célula epitelial del túbulo colector hasta la luz, siendo este el mecanismo de excreción de potasio distal (Gráfico 2.). Las pequeñas variaciones mediadas en gran medida por la aldosterona, a nivel de estos mecanismos de reabsorción y secreción distales es la responsable del ajuste fino de la concentración corporal de sodio, potasio y agua. Más adelante se analizará en detalle el efecto de la aldosterona al hablar de los bloqueantes de su receptor.

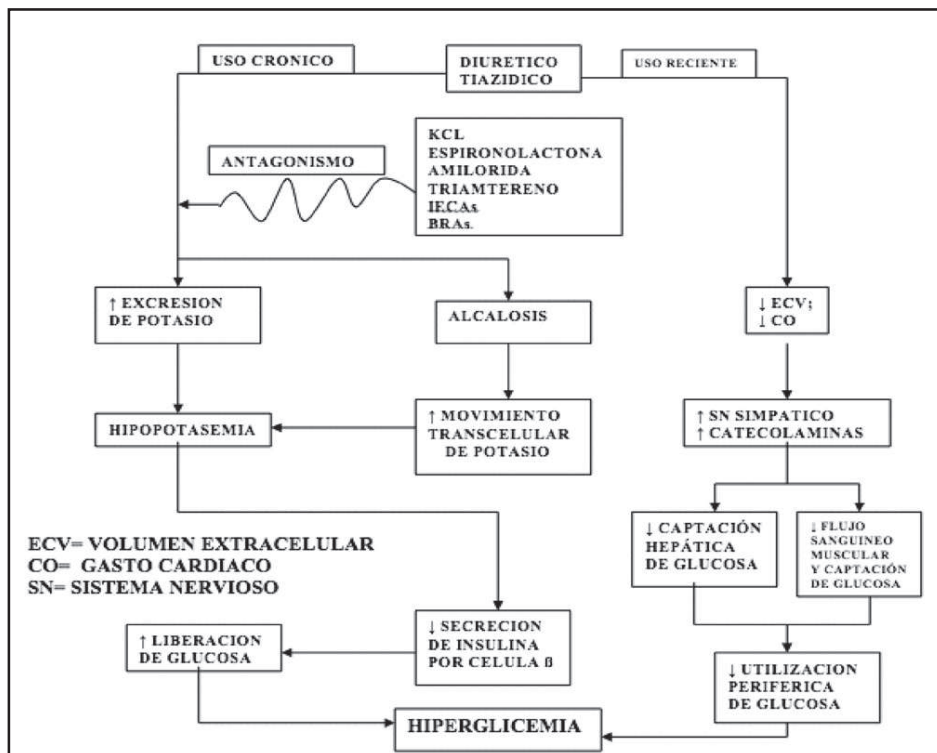


Gráfico 3. MECANISMOS QUE PARTICIPAN EN LA HIPERGLICEMIA INDUCIDA POR TIAZIDAS

MECANISMO DE ACCIÓN.

Los dos agentes disponibles capaces de bloquear el ENAC son la amilorida y el triamtereno, ellos son cationes orgánicos y deben de ser secretados en el túbulo contorneado proximal por el sistema de la vía transportadora de cationes para alcanzar la luz tubular. El canal de sodio se encarga de permitir la entrada de sodio desde la luz al citoplasma, y este ingreso de sodio genera un lumen negativo, el cual promueve el egreso del potasio que ingresa a la célula por acción de la sodio potasio ATPasa que se ubica en la membrana basolateral. Los ENAC inhiben la entrada de sodio a la célula epitelial y la secreción de potasio, de allí la denominación de ahorradores de potasio que se suele utilizar para referirse a estos agentes, más aun si se tiene en cuenta que en la práctica clínica resulta mas importante el efecto ahorrador de potasio que el efecto diurético modesto que pueden tener.

Por su efecto de inhibir la reabsorción de sodio a diferentes niveles, con un consecuente aumento del aporte de sodio al túbulo colector, los demás diuréticos pueden inducir aumento en la secreción de potasio a nivel del túbulo colector e hipopotasemia, por tanto el escenario clínico de mayor utilización de estos agentes es como medida de prevención de hipopotasemia inducida por diuréticos.

Como es de esperar, la reacción adversa mas peligrosa de los ahorradores de potasio es la hiperpotasemia por lo cual su uso está contraindicado en pacientes con riesgo de desarrollarla como en falla renal, o que ya estén utilizando otros ahorradores de potasio o medicamentos que inhiban el sistema renina angiotensina-aldosterona. El uso simultáneo con antiinflamatorios no esteroideos también puede llevar a hiperpotasemia.

5. ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ALDOSTERONA

La aldosterona es la principal de las hormonas de acción mineralocorticoide, los mineralocorticoides actúan mediante unión a un receptor específico de localización intracitoplasmática. La unión entre aldosterona y su receptor produce varios efectos en la célula principal del túbulo colector: 1. Estimula la expresión de canales de sodio a nivel de la membrana luminal apical, 2. Estimula la síntesis de novo de canales de sodio, 3. Estimula la expresión de sodio potasio ATPasa basolateral, 4. Estimula la síntesis de novo de ATPasa, 5. Altera la permeabilidad de la uniones estrechas intercelulares y 6. Incrementa la producción mitocondrial de ATP. El resultado final de todos estos efectos combinados es la reabsorción de sodio y la excreción de potasio a nivel tubular.

MECANISMO DE ACCIÓN:

El bloqueo del receptor de Aldosterona ubicado en la membrana basolateral de las células epiteliales de los túbulos colectores, lleva a la inhibición de la síntesis y expresión del canal de sodio bloqueando la reabsorción de sodio y la secreción secundaria de potasio,

bloquea la síntesis y expresión de la ATPasa basolateral con lo cual se altera la generación y mantenimiento del gradiente electroquímico para el sodio y el potasio que promueve el movimiento de ambos iones de tal manera que el efecto final es similar al de los ahorradores de potasio, pero, en teoría, mas intenso que con aquellos.

Actualmente se conocen 4 agentes bloqueantes de los receptores de aldosterona: Espironolactona, Canrenona, Eplerenona, Canrenoato potásico; solamente la Espironolactona está disponible en la actualidad en Colombia pero la eplerenona está próxima a ser introducida en el mercado, y al parecer, no tiene las reacciones adversas relacionadas con afinidad a otros receptores esteroideos que se suelen observar con la Espironolactona (ver adelante).

Tres son los determinantes de la secreción de aldosterona:

1. La integridad del eje Renina – Angiotensina;
2. La concentración plasmática de potasio y
3. La ACTH.

La aldosterona tiene efectos a otros niveles: se sabe que el hipotálamo produce aldosterona, y la aldosterona cerebral media el apetito por la sal; la aldosterona bloquea la captación de norepinefrina por el miocardio y se ha encontrado que la Espironolactona revierte este efecto; otros efectos deletéreos de la aldosterona a nivel cardiaco son el aumentar la síntesis de factores profibrogenicos (TGF-B1) y especies reactivas de oxígeno, favoreciendo la necrosis y fibrosis del miocardio. También se ha encontrado que el bloqueo de la Aldosterona incrementa de manera notoria la producción de óxido nítrico en pacientes que ya vienen recibiendo Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina, y recientes trabajos en mamíferos, nacidos del renovado interés que han adquirido los esteroides cardiotónicos (ouabaina y sustancias afines) dan cuenta del potencial que puede llegar a tener la aldosterona en el manejo de la intoxicación digitalica, un tema que está en investigación activa y que aguardaremos atentamente.

Las reacciones adversas mas prominentes son la hiperpotasemia que puede llegar incluso a ser potencialmente fatal, y los efectos relacionados con su afinidad por otros receptores esteroideos, teniendo por ejemplo accion antiandrogenica dando lugar a ginecomastia, atrofia testicular, hirsutismo, disminución de la libido, cambios en la voz e irregularidades menstruales.

USOS CLINICOS:

Al igual que los ahorradores de potasio, la Espironolactona se suele utilizar asociado a un diurético de Asa o Tiazídico para evitar la hipopotasemia o como tratamiento en pacientes que ya la han desarrollado. Sin embargo en la actualidad su indicación en mayor auge y de mayor investigación es en la falla cardiaca, varios estudios han demostrado que la Espironolactona disminuye la mortalidad, revierte la remodelación miocárdica y mejora la clase funcional, también se ha popularizado su uso como antiproteínúrico en diversas entidades que

cursan con esta alteración, especialmente en la nefropatía diabética y como se anotó anteriormente, se está estudiando su potencial como prevención o tratamiento de la toxicidad digitálica. Recientemente se ha recomendado su utilización en pacientes con hipertensión refractaria, grupo importante de pacientes en los cuales el hiperaldosteronismo podría ser un factor importante; a la fecha de preparación de este manuscrito, esta recomendación ya forma parte de las guías europeas en el manejo de la hipertensión refractaria y se anticipa que estará incluida en el octavo reporte del comité nacional conjunto para diagnóstico, seguimiento y manejo de la hipertensión arterial.

Tanto la Aldosterona como la Epleronona son los únicos diuréticos que no requieren filtración por la membrana glomerular ni secreción tubular para llegar a su sitio de acción, al cual tienen acceso por la red de capilares peritubulares, además no requieren unión a la albúmina y estas dos características le confieren el perfil favorable para ser utilizados en el edema de la cirrosis hepática.

6. PEPTIDOS NATRIURÉTICOS:

Los resultados de estudios de intervención con péptidos natriuréticos han arrojado resultados contradictorios y en la actualidad no existe indicación claramente establecida con niveles aceptables de evidencia para el uso de péptidos natriuréticos; no existen péptidos natriuréticos en el mercado en nuestro medio y una revisión extensa de estos agentes está fuera del propósito de este capítulo y el lector interesado podrá encontrar excelentes revisiones sobre el tema en otras fuentes.

7. ACUARÉTICOS

Los acuaréticos o “vaptanes” son medicamentos cuya característica principal es ejercer un antagonismo no competitivo en los receptores de la Vasopresina (Hormona Antidiurética (ADH), o Arginina-Vasopresina, AVP), se conocen tres tipos de receptores de vasopresina:

- V1(A) que están localizados en las células de músculo liso y en el miocardio, su estimulación produce vasoconstricción, aumento de la precarga e hipertrofia miocárdica.
- V1 (B), localizados en la pituitaria anterior y responsables de la liberación de Hormona Adrenocorticotrófica (ACTH).
- V2, localizados en las células del epitelio tubular renal a nivel de los túbulos conector y colector, su estimulación produce retención de agua libre, de ahí el nombre de Hormona Antidiurética, también se encuentran receptores V2 en la célula endotelial y su estímulo produce liberación a la circulación de factor de Von Willebrand, y es la base del uso de ADH para prevenir o tratar fenómenos hemorrágicos asociados a la uremia.

El antagonismo farmacológico se centra principalmente, o se ha estudiado básicamente, en los receptores

V1(A) y V2; el antagonismo de V1(A) produce vasodilatación y el antagonismo de V2 produce diuresis acuosa.

Existen acuaréticos que antagonizan selectivamente el receptor V2 de la ADH (Tolvaptan, Lexivaptan, Xatavaptan) y el Conivaptan antagoniza en forma dual el receptor V1(A) y el V2.

En un principio se introdujeron al mercado para el tratamiento de los estados Hiponatremicos asociados al Síndrome de Secreción Inapropiada de Hormona Antidiurética (SIADH), posteriormente se ha estudiado su efecto en el manejo coadyuvante de la falla cardiaca refractaria y el estado edematoso que la acompaña.

El Conivaptan, por su efecto de inhibición dual de los receptores V1(A)/V2, induce diuresis y mejoría del perfil hemodinámico, se ha demostrado en estudios clínicos que corrige la hiponatremia hipovolémica e hipervolémica y a sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la hiponatremia euvolémica, su uso es parenteral exclusivamente.

El Tolvaptan, un antagonista selectivo del receptor V2, ha sido evaluado en extensos estudios clínicos en el tratamiento de la hiponatremia y falla cardiaca congestiva, demostrándose que disminuye de manera efectiva el agua corporal total y corrige la hiponatremia. Se esperan para el 2012 los resultados de un estudio grande (n = 4133 pacientes) que definirá su papel en el manejo de la falla cardiaca.

Lixivaptan and satavaptan son otros antagonistas selectivos del receptor que está siendo estudiados para el tratamiento de la hiponatremia.

Adicionalmente, se están explorando las potencialidades de los “vaptanes” en el enlentecimiento del crecimiento de los quistes renales en la Enfermedad Renal Poliquistica, una enfermedad caracterizada por expresión anormalmente alta de AMP cíclico en el tejido renal, a la cual colabora la ADH.

Aun falta evidencia para determinar el panorama de los alcances terapéuticos este grupo de medicamentos, en el futuro cercano los tendremos disponibles dentro del arsenal terapéutico.

PRINCIPIOS GENERALES DE MANEJO DE LOS ESTADOS EDEMATOSOS

La piedra angular del manejo de los estados edematosos, contrario a lo que se puede pensar, no radica en el uso de los diuréticos si no en la adecuada restricción de la ingesta de sodio y agua, en el manejo del estado fisiopatológico de base, y finalmente en el uso racional de los diuréticos. No obstante, en la práctica, los agentes diuréticos son la principal arma de que se dispone para controlar el edema y a menudo el médico se enfrenta a casos de edema que no responde al abordaje inicial. En estos casos debe hacerse un análisis metódico y secuencial para descifrar y tratar los mecanismos subyacentes al edema refractario; a continuación se presentan las causas y el manejo de los edemas refractarios.

CAUSAS DE RESISTENCIA A LOS DIURÉTICOS**I. Falla del diurético en alcanzar el sitio tubular de acción.****A. Biodisponibilidad reducida o retardada.**

1. Absorción disminuida y/o retardada
 - a. Falla cardíaca (por edema de la mucosa intestinal)
 - b. Anasarca (por edema de la mucosa intestinal)
2. Disminución en la secreción del diurético a la luz tubular.
 - a. Tasa de filtración Glomerular disminuida.
 - i. Falla renal aguda o Crónica.
 - ii. Llenado arterial inadecuado.
 - * Insuficiencia Cardíaca Congestiva.
 - * Enfermedad Hepática Avanzada.
 - b. Ancianos.
 - c. Postrasplante.
3. Disminución en la disponibilidad del diurético en la luz tubular.
 - a. Unión del diurético a proteínas filtradas en Síndrome Nefrótico.
 - b. Inhibición competitiva de la unión del diurético al sitio de acción por exceso de cloro y sodio de origen dietario en la luz tubular

II. Interferencia por otras drogas con el efecto del diurético.

- A. Antiinflamatorios No esteroideos.**
- B. Captopril.**
- C. Otros antihipertensivos.**
- D. Cimetidina.**
- E. Inhibidores de Calcineurina (Ciclosporina, Tacrolimus)**

III. Adaptación del túbulo al uso crónico de diuréticos.**IV. Falla del régimen diurético para bloquear todos los sitios mayores de transporte del sodio.****TRATAMIENTO DE EDEMA REFRACTARIO A DIURÉTICO**

1. Verificar y reforzar la dieta (restricción hidrosalina, Na^+ urinario inferior a 70 mEq /día).
2. Si grandes dosis orales del diurético son inefectivas, pasar a vía venosa, sobretodo en anasarca.
3. Iniciar con bolo de furosemida de 1 – 2 mg/kg, si en 3 – 4 horas no hay respuesta duplicar la dosis, si hay respuesta, así sea modesta, iniciar infusión continua a 1mg/kg/hora.
4. Bloqueo Tubular (adicionar un segundo y a veces tercer agente -tiazídico, acetazolamida o un ahorrador de potasio-). En el paciente con hepatopatía es de primera elección la espironolactona.
5. Albúmina 0.25 a 1 gr/Kg/día en una, dos y hasta cuatro dosis. La albúmina se suele administrar con una dosis adicional de diurético.
6. Si las medidas anteriores han fallado se debe considerar la ultrafiltración en máquina de hemodiálisis.

LECTURAS RECOMENDADAS

KATZUNG, BERTRAN G.; *Clinical pHarmacology*. 9ª ed. Capítulo 15. 2004.

JACKSON, EDWIN K. GOODMAN AND GILMAN'S; *The pHarmacological basis of THERAPEUTICS*; 11ª ed. Cap 28.

DUSSOL B, MOUSSI-FRANCES J, ET AL.; A randomized trial of furosemide vs hydrochlorothiazide in patients with chronic renal failure and hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:349-353.

NIEMINEN M S.; pHarmacological options for acute heart failure syndromes : current treatments and unmet needs. *Eur Heart J*. 2005 ; 7; Suppl B : B20-B24.

EPSTEIN M.; Aldosterone and the hypertensive kidney: its emerging role as a mediator of progressive renal dysfunction: a paradigm shift. *J Hipertensión* 2001 ; 19 :829-842.

WILCOX, C. S.; *Therapy in Nephrology and hypertension*, 3 Ed. Pags 591 – 600. 2008.

WILLIAMS B.; pHarmacologic Treatment of Hypertension, in *Comprehensive Clinical Nephrology*. Floege J, 2010; Fourth Edition. Elsevier (Saunders), Chapter 35, Pags 430 – 439.

ALI F, GUGLIN M, VAITKEVICIUS P, GHALI JK.; Therapeutic potential of vasopressin receptor antagonists. *Drugs*. 2007;67(6):847-58.