

## **DIURETICOS**

Jorge Rico-Fontalvo<sup>1</sup>; Rodrigo Daza-Arnedo<sup>1</sup>; María Ximena Cardona-Blanco<sup>1</sup>; Christian Pérez-Calvo<sup>2</sup>; Nehomar Pájaro-Galvis<sup>3</sup>; María Raad-Sarabia<sup>3</sup>; Oscar Vergara-Serpa<sup>3</sup>; Ariel Bello-Espinosa<sup>4</sup>; Heriberto Cabrales-Dajil<sup>5</sup>; Isabella Uparella-Gulfo<sup>6</sup>.

1. Médico Internista, Nefrólogo, Miembro de la Asociación Colombiana de Nefrología.
2. Médico, Hospital Universitario del Caribe.
3. Residente, Departamento de Medicina Interna, Universidad del Sinú seccional Cartagena.
4. Médico Internista, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Cartagena.
5. Médico Internista, Clínica IMAT Oncomédica.
6. Estudiante. Escuela de Medicina, Universidad del Sinú, Cartagena. Colombia.

## **INTRODUCCIÓN**

Los diuréticos, definidos como cualquier sustancia que aumenta el flujo de orina y por lo tanto la excreción de agua, se encuentran entre los fármacos más utilizados en la práctica clínica y constituyen el pilar de tratamiento de la gran mayoría de enfermedades con compromiso del sistema renal y cardiovascular, principalmente aquellas cuya manifestación principal es el estado edematoso<sup>1 2</sup>. De manera general, actúan reduciendo la reabsorción de cloruro de sodio en diferentes sitios de la nefrona, aumentando así el sodio urinario y, en consecuencia, la pérdida de agua<sup>3</sup>.

El presente capítulo hará énfasis en el mecanismo de acción y la farmacología de las diferentes clases de diuréticos disponibles, así como también, sobre su uso clínico más común y sus efectos adversos más frecuentes. Para profundizar en la materia el lector podrá remitirse a las bibliografías mencionadas.

## **VISION GENERAL DE LOS DIURETICOS**

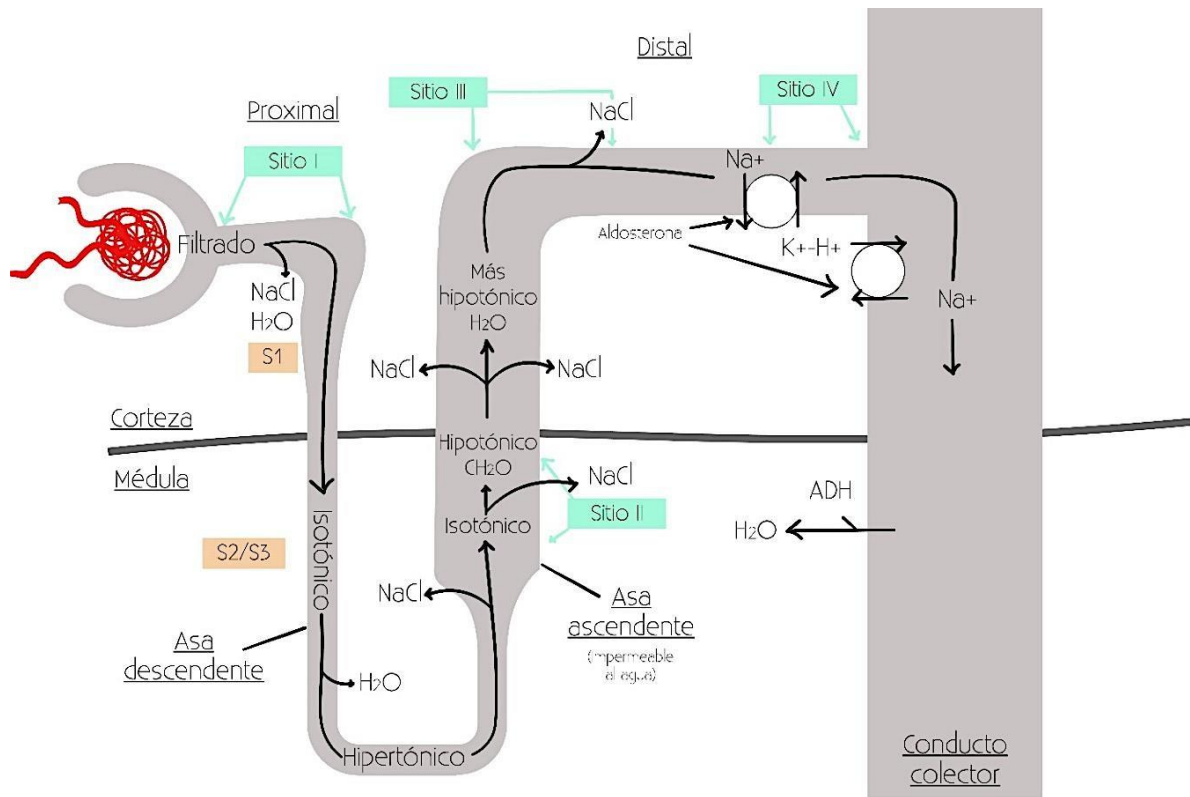
Los diuréticos, son todas aquellas sustancias con propiedades farmacológicas capaces de generar un aumento en la diuresis (producción de orina); la mayoría de estos fármacos inhiben la reabsorción de sodio de la nefrona a la circulación y, por lo tanto, aumentan la natriuresis (excreción de sodio en la orina)<sup>4</sup>; de igual forma, varias clases de diuréticos aumentan la kaliuresis (excreción de potasio en la orina) y generan un impacto en el

metabolismo de otros iones como calcio, magnesio, cloruro y bicarbonato<sup>5</sup>. En el organismo, el cloruro de sodio es el principal regulador del líquido extracelular, por lo tanto, el aumento en su excreción se convierte en el principal objetivo de todos los fármacos que actúan como diuréticos.

Siendo un grupo heterogéneo de sustancias, con características farmacocinéticas y farmacodinámicas propias de cada una de las clases de estos medicamentos según su sitio de acción, existen ciertas generalidades aplicables a todos los grupos. En primer lugar, con la excepción de los diuréticos osmóticos y los antagonistas del receptor de vasopresina, todos los diuréticos actúan mediante el bloqueo de la reabsorción de sodio en diferentes sitios de la nefrona. En segundo lugar, los diuréticos son liberados en la luz tubular mediante la vía secretora de ácidos orgánicos lo que permite la llegada a sus sitios de acción, excepto los antagonistas de la aldosterona que llegan a su sitio de acción mediante el torrente sanguíneo. Por último, los efectos adversos más comunes a todos los diuréticos son los trastornos hidroelectrolíticos, en particular en los valores de sodio y potasio sérico<sup>5</sup>.

La administración continua y prolongada de diuréticos en el organismo produce un déficit sostenido de sodio, sin embargo, el fenómeno de natriuresis se ve limitado por los mecanismos compensatorios renales que generan que la excreción de sodio sea equilibrada con la ingesta. En un inicio, cuando la excreción supera la ingesta, se genera una disminución del peso corporal y del volumen de líquido extracelular; con el paso de los días se alcanza un nuevo estado de equilibrio dinámico, en el cual el aporte es igual a la ingesta, con la persistencia en la disminución del peso y el volumen extracelular, secundario a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático, este evento se conoce como "*fenómeno de freno diurético*"<sup>6</sup>.

Los diuréticos se han convertido en el pilar de tratamiento en estados clínicos cuya manifestación inicial es el síndrome edematoso y se recomiendan como los fármacos de primera línea en el manejo de la hipertensión arterial y en estados de hipervolemia o trastornos hidroelectrolíticos<sup>7</sup>.



Sitio I (túbulo contorneado proximal): inhibidores de la anhidrasa carbónica, inhibidores de SGLT2  
 Sitio II (asa de Henle ascendente): diuréticos de asa  
 Sitio III (túbulo contorneado distal): tiazidas y diuréticos tiazídicos  
 Sitio IV (final del túbulo distal y conducto colector): diuréticos ahorradores de potasio, ARM

Figura 1. Lugares de acción de los diuréticos en el riñón. (Adaptado de Wile D. Diuretics: a review. *Ann Clin Biochem* 2012;49:419-31) <sup>1</sup>

## CLASIFICACION DE DIURETICOS

Se han propuesto varios esquemas de clasificación para los diuréticos basados en un mosaico de conceptos como el mecanismo de acción o su lugar anatómico de acción dentro de la nefrona (diuréticos de asa), su eficacia (diuréticos de “techo alto”), la forma de diuresis que provocan («diuresis de solutos» frente a «diuresis de agua»), la estructura química (diuréticos tiazídicos), la similitud de acción con otros diuréticos (fármacos parecidos a tiazidas) y los efectos sobre la excreción de potasio (ahorradores de potasio) (2)<sup>89</sup>.

La clasificación más común de los diuréticos emplea una mezcla de composición química (p. ej., diurético *tiazídico*), lugar de acción (p. ej., diuréticos *de asa*) o resultados clínicos (p. ej., diuréticos *ahorradores de potasio*) (2). En este capítulo lo clasificamos de forma práctica en

3 grandes grupos: 1. diuréticos osmóticos, 2. diuréticos inhibidores de transporte de iones (que incluyen: Inhibidores de la anhidrasa carbónica, diuréticos de asa, diuréticos tiazídicos, diuréticos ahorradores de potasio, antagonistas de receptor mineralocorticoide, péptidos natriuréticos y iSGLT2) y 3. diuréticos acuaréticos. A continuación, hacemos una revisión de cada uno de los grupos de diuréticos con sus principales características farmacológicas.

## DIURÉTICOS OSMÓTICOS

Como diuréticos osmóticos se definen todas aquellas sustancias que se filtran libremente en el glomérulo, experimentan reabsorción escasa por el túbulo renal y son relativamente inertes en su acción farmacológica. Se caracterizan por incrementar en forma elevada la osmolaridad del plasma y del líquido tubular.

En el pasado se han utilizado urea, isosorbida, glicerina y manitol. El manitol es el único que permanece en uso clínico actual<sup>5</sup>.

*Mecanismos de acción:* Los diuréticos osmóticos ejercen su acción a nivel del túbulo proximal y, principalmente, el asa de Henle, sitios que tienen canales de agua. Actúan como solutos no reabsorbibles que limitan la osmosis de agua hacia el espacio intersticial y reducen la concentración luminal de  $\text{Na}^+$  a tal punto que cesa la reabsorción de este catión

El manitol actúa en el túbulo proximal y la delgada rama descendente del asa de Henle, ambos sitios de los canales de agua. La administración intravenosa aumenta la osmolaridad del plasma haciendo que el agua se mueva del compartimento intracelular al extracelular. Posteriormente se filtra en los glomérulos, y a nivel tubular la diferencia de gradiente entre las células tubulares y la luz tubular afecta la reabsorción de agua, lo que resulta en un aumento de la excreción de agua libre. Es importante saber que, a diferencia de cualquier otro diurético, el manitol produce principalmente una diuresis de agua en lugar de natriuresis; el agua se pierde por encima del sodio y potasio.

*Uso clínico.* Debido a su corta vida media, alrededor de 0.25 a 1.7 horas, suele utilizarse para disminuir el edema cerebral y la producción de líquido cefalorraquídeo, como medio para reducir la presión intracraneal después de lesiones por aplastamiento, o después de lesiones cardíacas y vasculares mayores.

Al incrementar la presión osmótica del plasma, extraen agua del ojo y a nivel cerebral (como se describió anteriormente) por lo tanto son útiles en el tratamiento del ataque agudo de glaucoma.



Figura 2. Diuréticos osmóticos. Abreviaciones: PIC: Presión intracerebral, PIO: Presión intraocular.

## DIURETICOS INHIBIDORES DEL TRANSPORTE DE IONES

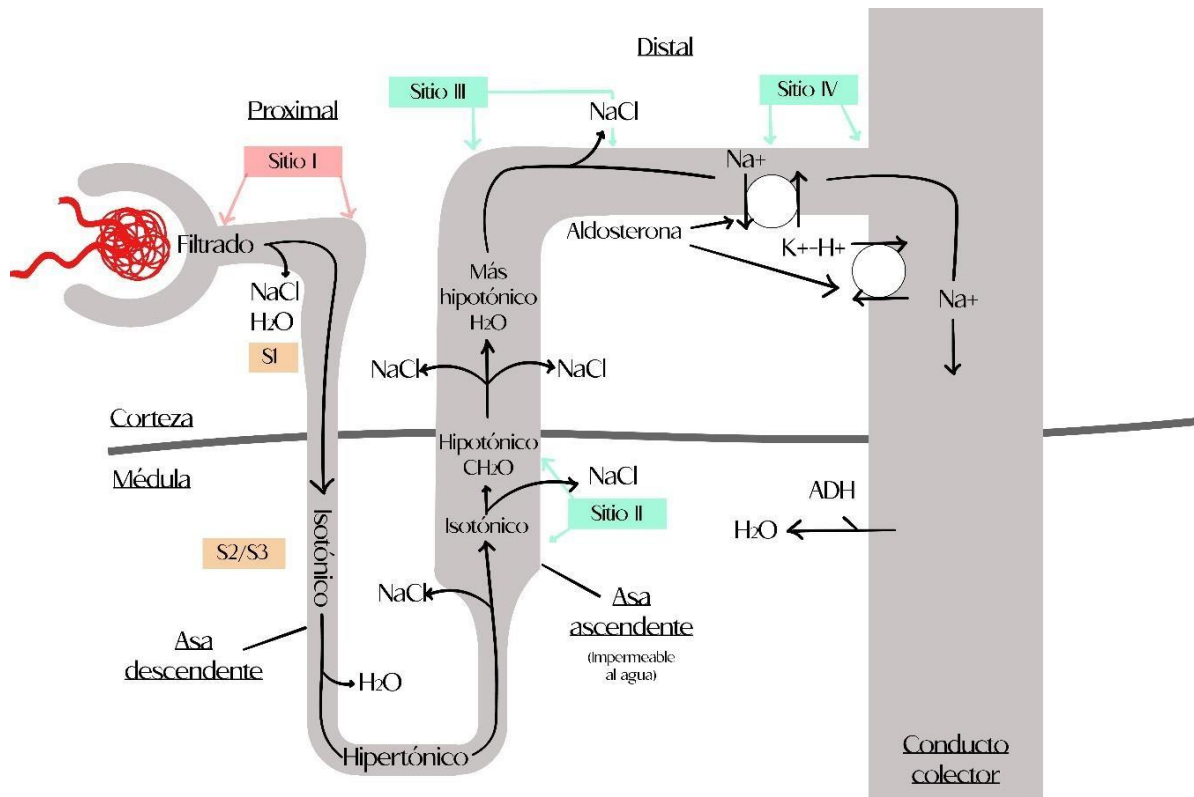
### 1. INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBONICA

La anhidrasa carbónica (AC), una metaloenzima que contiene un átomo de zinc por molécula, es importante en la reabsorción de bicarbonato sódico filtrado, y la secreción de iones hidrógeno por parte de las células epiteliales renales (sitio I; v. **fig. 1**). (10,11,12,13).

En la actualidad existen disponibles en el mercado tres fármacos pertenecientes a este grupo que se administran por vía oral: acetazolamida, diclorfenamida, dorzolamida, brinzolamida y metazolamida que comparten en común su estructura química que es una fracción de sulfonamida no sustituida.



Figura 3. Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica. Abreviaciones: ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva. PIO: Presión intraocular.



- 
- Sitio I (túbulo contorneado proximal): inhibidores de la anhidrasa carbónica, inhibidores de SGLT2
  - Sitio II (asa de Henle ascendente): diuréticos de asa
  - Sitio III (túbulo contorneado distal): tiacidas y diuréticos tiacídicos
  - Sitio IV (final del túbulo distal y conducto colector): diuréticos ahorradores de potasio, ARM
- 

Figura 4. Sitio de acción de los diuréticos Inhibidores de la anhidrasa carbónica e inhibidores de SGLT2.

*Mecanismos de acción:* El principal sitio de acción de los inhibidores de la anhidrasa carbónica es el túbulo contorneado proximal cuyas células epiteliales se encuentran ricamente dotadas de esta metaloenzima tanto en la membrana luminal y basolateral (anhidrasa carbónica tipo IV) como en el citoplasma (anhidrasa carbónica tipo II). El túbulo colector se convierte en el lugar de acción secundaria para este grupo de fármacos.

Fisiológicamente, el intercambiador de  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$  presente en la membrana luminal permite el transporte de  $\text{H}^+$  hacia la luz tubular para la excreción en intercambio por  $\text{Na}^+$  que ingresa a la célula; en la luz tubular este  $\text{H}^+$  reacciona con el  $\text{HCO}_3^-$  filtrado para formar  $\text{H}_2\text{CO}_3$  que se descompone en  $\text{CO}_2$  y agua bajo la acción de la anhidrasa carbónica. El  $\text{CO}_2$  difunde hacia la célula epitelial y en el citoplasma reacciona con agua para formar  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , reacción catalizada nuevamente por la anhidrasa carbónica tipo II. Este fenómeno mantiene una concentración de protones baja a nivel celular de manera que el  $\text{H}_2\text{CO}_3$  se ioniza y produce  $\text{H}^+$  y  $\text{HCO}_3^-$  creando un gradiente para este último a nivel de la membrana basolateral; este

gradiente genera la activación de un cotransportador en la membrana basolateral para transportar  $\text{Na}^+\text{HCO}_3^-$  hacia el espacio intersticial lo que conduce a un desplazamiento de agua secundario. La eliminación de la actividad de la anhidrasa carbónica, tanto en la membrana como citoplasmática, resulta en una abolición casi absoluta de la reabsorción de  $\text{Na}^+\text{HCO}_3^-$  y por lo tanto de agua libre a nivel tubular<sup>10 11</sup>. El uso de estos fármacos conlleva, además, a una excreción rápida de  $\text{HCO}_3^-$  alrededor del 35%, siendo el anión más comúnmente excretado, junto con los cationes  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ , respectivamente, 5% y 70%<sup>12</sup>.

*Aplicaciones terapéuticas.* Si bien su uso como diuréticos es útil en el tratamiento de algunos estados edematosos, la eficacia de estos fármacos de forma individual para este fin es leve y no se usan de forma rutinaria como primera línea. La principal indicación para el uso de esta clase de fármacos es el glaucoma de ángulo abierto. En el caso de la acetazolamida, puede utilizarse como tratamiento de la epilepsia y, además, como alternativa para el manejo sintomático de la enfermedad de las grandes alturas<sup>13</sup>.

*Reacciones adversas.* Las reacciones adversas al uso de este grupo de fármacos son infrecuentes y casi todas las manifestaciones se deben a la presencia de un anillo de sulfonamida en su estructura química. Pueden causar depresión de la médula ósea, efectos tóxicos en la piel y, en dosis altas, somnolencia y parestesias. Otros efectos adversos son debidos a la alcalinización de la orina o a la acidosis metabólica y comprenden desviación del amonio del origen renal hacia la circulación en general, formación de cálculos y reducción de la excreción urinaria de bases<sup>12</sup>.

## 2. DIURÉTICOS DE ASA

Los fármacos clasificados como diuréticos de asa actúan mediante la inhibición reversible del simportador (cotransportador) de  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$  en la membrana luminal de las células epiteliales del asa gruesa ascendente de Henle (sitio II; v. **fig. 1**)<sup>14</sup>. Los fármacos pertenecientes a este grupo son la *furosemida*, *bumetanida*, *ácido etacrínico*, *torasemida*, *axosemida* (*azosemida*), *piretanida* y *tripamida*, sin embargo, solo se encuentran disponibles en el mercado para su uso clínico los primero 4 fármacos de esta lista.

La rama gruesa ascendente del asa de Henle posee la capacidad de reabsorber la mayor parte del líquido rechazado por el túbulo proximal y el 25% de la carga de  $\text{Na}^+$  filtrada a nivel tubular, por lo tanto, el bloqueo de la actividad reabsortiva a este nivel conlleva a un aumento marcado de la diuresis y de la natriuresis, es por esta razón que este grupo de fármacos se conocen como *diuréticos de techo alto*.

Debido a que la furosemida, la bumetanida y la torasemida se unen mucho a las proteínas plasmáticas, la llegada de estos fármacos al túbulo mediante filtración es limitada. Sin embargo, estos fármacos son secretados de manera eficaz por el sistema de transporte de



ácidos orgánicos en el túbulo proximal y de ese modo obtienen el acceso a sus lugares de unión en el simportador de  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$  en la membrana luminal del asa ascendente. Por tanto, la eficacia de los diuréticos de asa depende de que el flujo sanguíneo plasmático renal sea suficiente y de la secreción tubular proximal para que estos fármacos lleguen a su lugar de acción <sup>15</sup>.

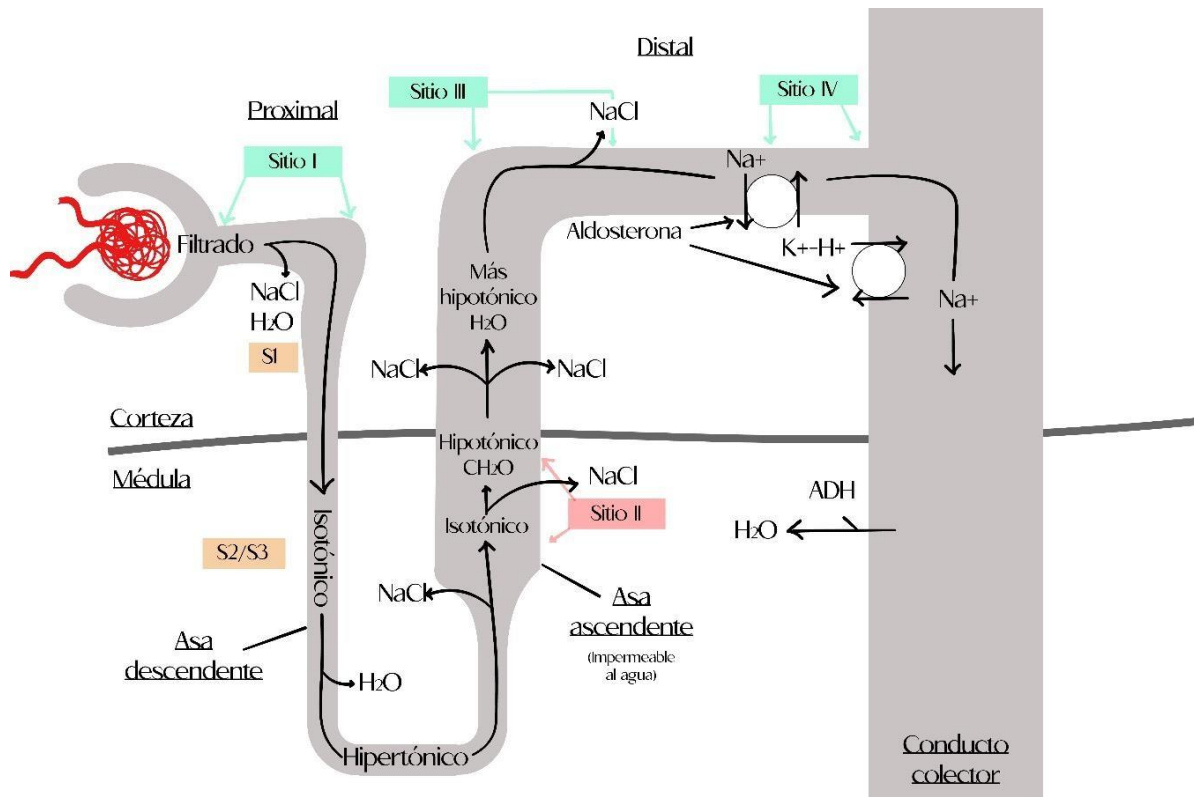
*Mecanismos de acción.* En primer lugar, los diuréticos de asa se unen e inhiben de forma reversible la acción del cotransportador  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ , y así evitan el transporte de sal en el asa ascendente gruesa de Henle. Se ha demostrado que los transportadores  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$  son de dos variedades, el transportador para la absorción (*ENCC2, NKCC2 o BSC1*) que se expresa únicamente en el riñón en la membrana luminal, y el transportador paralelo secretor (*EMCC3, NKCC1 o BSC2*) que se expresa en múltiples células a nivel renal en la membrana basolateral; la afinidad de los diuréticos de asa es mayor por el transportador para absorción.

La inhibición de este cotransportador también inhibe la reabsorción de  $\text{Ca}_2^+$  y  $\text{Mg}_2^+$  mediante la supresión de la diferencia de potencial transepitelial que es la fuerza motriz para la absorción de estos cationes via paracelular. Debido a la inhibición de la concentración de soluto en el intersticio medular, estos fármacos también reducen la fuerza motriz de la resorción de agua en el conducto colector, incluso en presencia de AVP. La disminución de la resorción de agua en el conducto colector da como resultado la producción de orina que es casi isotónica con respecto al plasma (2). Por otra parte, todos los diuréticos inhibidores del transportador  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$  aumentan la excreción de  $\text{K}^+$  y de ácido cuantificable, efecto que se debe en parte al aumento de la liberación de  $\text{Na}^+$  que llega al túbulo distal.

Los diuréticos de asa tienen semividas de eliminación máximas que van desde 1 hora para la bumetanida, hasta 2 horas para la furosemida y de hasta 4 horas para la torasemida <sup>16</sup>.



Figura 5. Diuréticos de ASA. Abreviaciones: IRA: Injuria renal aguda, IR: Insuficiencia renal.



- 
- Sitio I (túbulo contorneado proximal): inhibidores de la anhidrasa carbónica, inhibidores de SGLT2
  - Sitio II (asa de Henle ascendente): diuréticos de asa
  - Sitio III (túbulo contorneado distal): tiacidas y diuréticos tiacídicos
  - Sitio IV (final del túbulo distal y conducto colector): diuréticos ahorradores de potasio, ARM
- 

Figura 6. Sitio de acción de los diuréticos de ASA.

*Uso clínico.* Los diuréticos de asa se constituyen como un grupo de fármacos ampliamente utilizado en el manejo de patologías cardiovasculares como el edema pulmonar agudo y la insuficiencia cardíaca, además de ser útiles en el manejo de la hipertensión arterial. Por otra parte, se utilizan en estados clínicos donde predomina el síndrome edematoso, como el caso de síndrome nefrótico y ascitis por cirrosis hepática <sup>17 14</sup>.

*Efectos adversos.* El uso agudo de los diuréticos de asa produce un aumento en la excreción del ácido úrico, sin embargo, el uso crónico genera una disminución en su excreción, por lo que la hiperuricemia asintomática es un evento frecuente con su utilización. Sin embargo, los efectos adversos que no se relacionan con su eficacia diurética son poco comunes, y la mayor parte se debe a trastornos hidroelectrolíticos como hiponatremia, hipocaliemia, hipomagnesemia e hipocalcemia <sup>18</sup>. Por otra parte, se han descrito casos de ototoxicidad que se manifiesta como acufenos, alteraciones auditivas y vértigo que pueden ser reversibles con la discontinuidad del fármaco; además se han descrito alteraciones metabólicas como

hiperglucemia, y aumento en concentraciones plasmáticas de colesterol y lipoproteínas plasmáticas <sup>18</sup>.

Las contraindicaciones para uso clínico son, principalmente, hiponatremia sintomática, hipovolemia severa, hipersensibilidad a las sulfonamidas y anuria que no responde a prueba terapéutica con diurético de asa.

### 3. DIURETICOS TIAZIDICOS

Los diuréticos tiazídicos constituyen un grupo de fármacos sintetizados, en un comienzo, para aumentar la potencia de los inhibidores de la anhidrasa carbónica, sin embargo, se demostró que aumentan predominantemente la excreción de NaCl de forma independiente, por lo tanto, se conocen como *inhibidores de transportadores paralelos de Na<sup>+</sup> - Cl<sup>-</sup>* <sup>19</sup>.

La estructura química de estos fármacos es derivada de las sulfonamidas y son análogos de las benzotiadiazina por lo cual se conocen como *diuréticos tiazídicos*; posteriormente se descubrieron sustancias con características químicas similares, pero no derivadas de *tiazidas* incluyéndose también dentro de este grupo de fármacos. El termino *diurético tiazídico* incluye de forma independiente de su estructura química a todos los fármacos que inhiben el transporte paralelo de *Na<sup>+</sup> - Cl<sup>-</sup>* <sup>19</sup> en el tubulo contorneado distal.

Las verdaderas tiazidas son la *clorotiazida*, *hidroclorotiazida*, *bendroflumetiazida*, *hidroflumetiazida*, *meticlotiazida*, *politiazida* y la *triclorometiazida*. Los fármacos similares a las tiazidas producidos por una sustitución del anillo sulfona en las tiazidas con un grupo carbonilo son conocidos como quinazolinonas, estos son la *clortalidona*, *indapamida*, *metolazona* y *quinetazona*.

**Mecanismo de acción.** El principal lugar de acción de los diuréticos tiazídicos es el túbulo contorneado distal (TCD), donde bloquean la reabsorción acoplada de Na<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup>. (sitio III; **v. fig. 1**)

El efecto predominante de los diuréticos tiazídicos es inhibir el cotransportador Na-Cl (NCC; SLC12A3) expresado en el TCD. Son aniones orgánicos que se unen a la proteína transportadora en la superficie luminal, compitiendo por el sitio de unión del Cl<sup>-</sup> y del Na<sup>+</sup>; <sup>20</sup>.

Por su mecanismo de acción, las tiazidas incrementan la excreción de Na<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup>, sin embargo, tienen una eficiencia moderada alcanzando una excreción máxima de Na filtrado de 5% teniendo en cuenta que el 90% del Na<sup>+</sup> filtrado se reabsorbe antes de llegar al TCD. Los fármacos tiazídicos se absorben rápidamente, con una alta biodisponibilidad por vía oral y alta unión a proteínas plasmáticas. Se eliminan mediante secreción en el segmento S2 del túbulo proximal <sup>20</sup>.

*Uso clínico.* Se utilizan para tratar el estado edematoso que acompaña a las enfermedades cardiovasculares como insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades hepáticas como cirrosis hepática y renales como síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica y glomerulonefritis aguda; sin embargo, no son eficientes cuando la TFG es  $<30$  ml/minuto, aunque combinados con diuréticos de ASA pueden ofrecer beneficios terapéuticos en este grupo de pacientes.

Por otra parte, impactan en la disminución de la presión arterial por lo tanto se usan como tratamiento para la hipertensión arterial, ya sea de forma individual o en combinación con otros antihipertensivos. También constituyen el pilar de tratamiento de la diabetes insípida nefrógica<sup>21</sup>

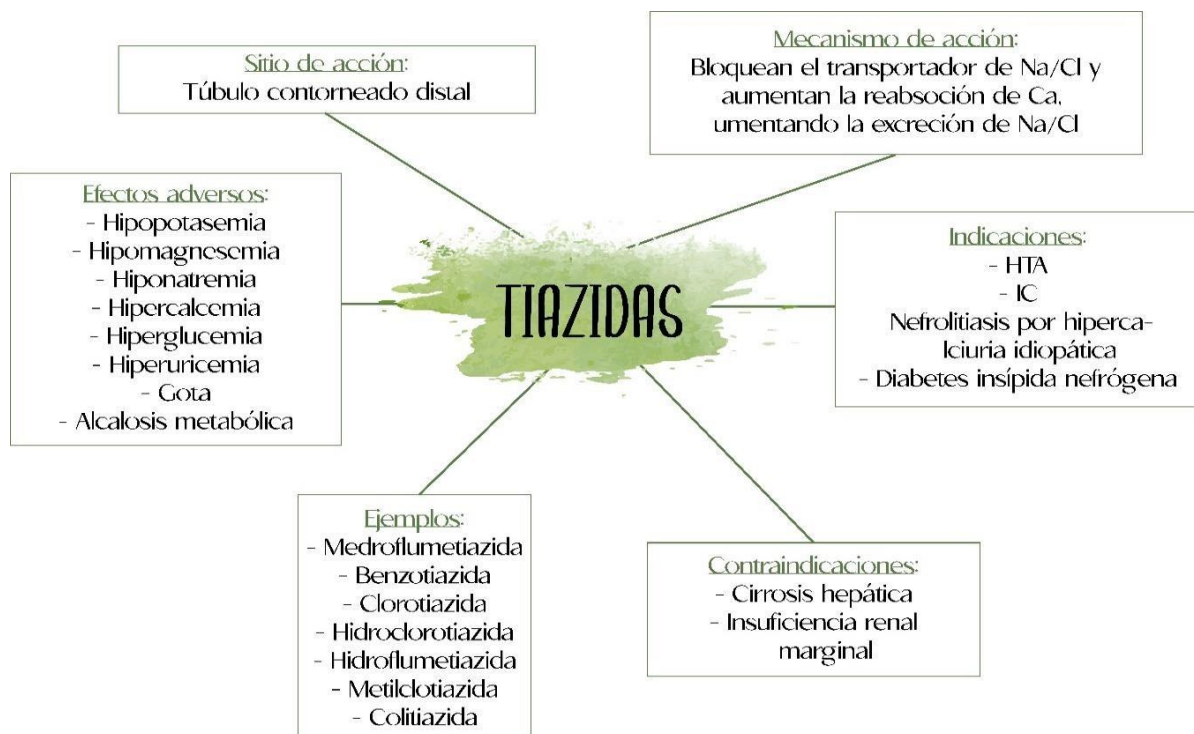
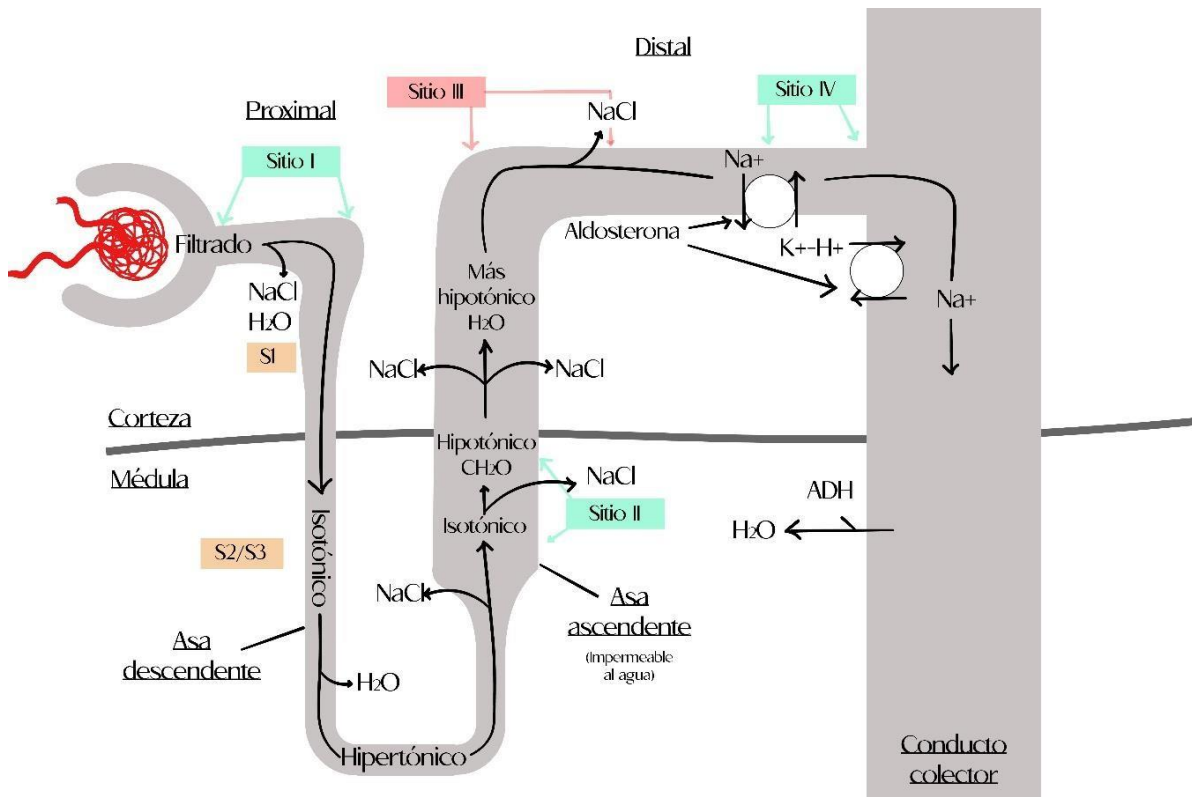


Figura 7. Diuréticos Tiazídicos. Abreviaciones: HTA: Hipertensión arterial, IC: Insuficiencia Cardíaca.



- 
- Sitio I (túbulo contorneado proximal): inhibidores de la anhidrasa carbónica, inhibidores de SGLT2
  - Sitio II (asa de Henle ascendente): diuréticos de asa
  - Sitio III (túbulo contorneado distal): tiazidas y diuréticos tiazídicos
  - Sitio IV (final del túbulo distal y conducto colector): diuréticos ahorradores de potasio, ARM
- 

Figura 8. Sitio de acción de los diuréticos Tiazídicos.

*Efectos adversos.* Rara vez producen efectos adversos significativos más allá de la implicación de su actividad diurética y los más comunes son hipotensión, hipocaliemia, hiponatremia, hipocloremia, alcalosis metabólica, e hiperuricemia. Se han descrito trastornos del sistema nervioso central (vértigo, cefalea, parestesias), del tubo digestivo (anorexia, náusea, vómito, diarrea, estreñimiento, colecistitis y pancreatitis), y dermatológicos (fotosensibilidad y erupción cutánea). Además, aumentan los niveles de glucosa y son causa descrita de dislipidemia <sup>21</sup>

Los diuréticos tiazídicos están contraindicados en las personas que son hipersensibles a las sulfonamidas.

#### 4. INHIBIDORES DE LOS CANALES DE Na<sup>+</sup> DEL EPITELIO RENAL (DIURÉTICOS AHORRADORES DE K)

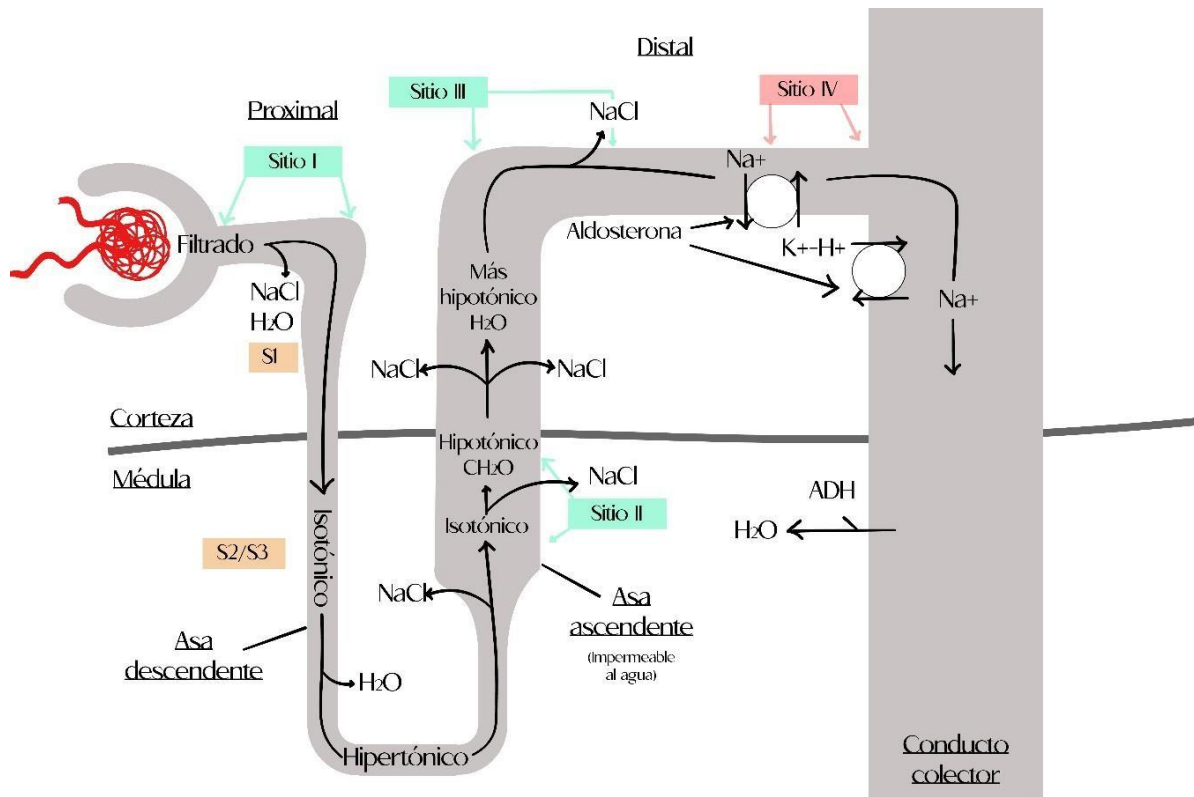
Los diuréticos inhibidores de los canales de Na<sup>+</sup> del epitelio luminal renal, *amilorida* y *triamtereno*, son bases orgánicas y se transportan mediante el mecanismo secretor de bases orgánicas en los túbulos proximales. Se usan a menudo en terapia combinada con otros diuréticos de acción más proximal para prevenir el efecto secundario de la hipopotasemia principalmente en la insuficiencia cardiaca <sup>22</sup>.

*Mecanismo de acción.* El principal sitio de acción de estos fármacos son el túbulo contorneado distal terminal y el túbulo colector que poseen en sus membranas lumbales conductos del Na<sup>+</sup> epiteliales que proporcionan una vía conductiva para la entrada de Na<sup>+</sup> en la célula a través del gradiente electroquímico creado por la bomba de Na<sup>+</sup> K atpasa ubicada en la membrana basolateral (sitio IV; v. fig. 1).

El bloqueo de los canales de Na<sup>+</sup> en los túbulos distales y los conductos colectores genera un incremento leve de las tasas de excreción de Na<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup>, lo cual hiperpolariza la membrana luminal, reduciendo el voltaje transepitelial negativo en la luz. En condiciones normales la diferencia de potencial negativa en la luz se opone a la resorción de cationes y facilita la secreción de los mismos, lo que disminuye las tasas de excreción de K, H, Ca<sup>2+</sup> y Mg<sup>2+</sup> y aumenta la excreción de Na<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup> <sup>23</sup>, generando como consecuencia un incremento en la concentración sérica de potasio y una posible acidosis metabólica.



Figura 9. Diuréticos ahorradores de potasio. Abreviaciones: IRA: Injuria renal aguda, IRC: Insuficiencia renal crónica.



- 
- Sitio I (túbulo contorneado proximal): inhibidores de la anhidrasa carbónica, inhibidores de SGLT2
  - Sitio II (asa de Henle ascendente): diuréticos de asa
  - Sitio III (túbulo contorneado distal): tiazidas y diuréticos tiazídicos
  - Sitio IV (final del túbulo distal y conducto colector): diuréticos ahorradores de potasio, ARM
- 

Figura 10. Sitio de acción de los diuréticos ahorradores de potasio. Abreviaciones: ARM: Antagonistas de receptor mineralocorticoide.

Estudios indican que la amilorida bloquea los conductos de  $\text{Na}^+$  epiteliales en la membrana luminal de las células principales en el túbulo distal terminal y el conducto colector. El conducto del  $\text{Na}^+$  sensible a la amilorida (llamado *ENaC*) consta de tres subunidades ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) cuya permeabilidad máxima para  $\text{Na}^+$  se desencadena cuando las tres unidades se expresan en la misma célula.

La amilorida y el triamtereno se eliminan extensamente por vía renal y se acumularán con dosis repetidas en el contexto de una TFG reducida.

*Uso clínico.* Debido a su poca utilidad como fármacos natriuréticos estos fármacos se utilizan pocas veces como tratamiento único para estados patológicos, su uso clínico principal es la administración concomitante con un diurético tiazídico o de asa para disminuir el potencial



hipocaliemiante de estos últimos fármacos. Estos agentes se utilizan con frecuencia en pacientes con trastornos hipertensivos asociados con niveles bajos de potasio (p. Ej., Aldosteronismo primario).

*Efectos adversos.* El efecto adverso más peligroso de los inhibidores del conducto del Na<sup>+</sup> renal es la hiperpotasemia. Por lo tanto, no se debe utilizar amilorida ni triamtereno en pacientes con un mayor riesgo de presentar hiperpotasemia como pacientes con insuficiencia renal, pacientes que reciben otros diuréticos ahorradores de K<sup>+</sup>, pacientes que toman inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o pacientes que toman suplementos de K<sup>+</sup>.

## 5. ANTAGONISTAS DE MINERALCORTICOIDES

Fisiológicamente, los mineralocorticoides (p ej: aldosterona) producen retención de sal y agua e incrementan la excreción de K<sup>+</sup> e H<sup>+</sup>, por lo tanto, el bloqueo específico para el receptor de mineralocorticoide (MR) genera un efecto diurético desencadenado por el aumento en la excreción de H<sub>2</sub>O y Na<sup>+</sup>. En la actualidad, se comercializan diversos fármacos antagonistas del receptor de mineralocorticoide como la espironolactona (17-espirolactona), eplerenona, finerenona, y la canrenona (poco disponible en la actualidad) <sup>22</sup>.

*Mecanismo de acción.* A nivel del túbulo contorneado distal terminal y el conducto colector existen receptores para mineralocorticoides a nivel citosólico con gran afinidad por la aldosterona; esta unión MR-aldosterona genera transcripción en el ADN produciendo lo que se conoce como proteínas activadas por la aldosterona (AIP) que finalmente conducen a un aumento en el transporte epitelial de NaCl incrementando el voltaje transepitelial negativo en la luz tubular con una elevación de la secreción de K<sup>+</sup> e H<sup>+</sup> en la misma dirección <sup>23</sup>.

(v. **fig 1**)

Los fármacos antagonistas de mineralocorticoides inhiben de manera competitiva la unión de aldosterona al MR. A diferencia del complejo MR-aldosterona, el complejo MR-inhibidor no puede activar la síntesis de AIP.

Dado que la espironolactona y la eplerenona bloquean los efectos biológicos de la aldosterona, a estos fármacos también se les conoce como *antagonistas de la aldosterona*, y debido a su capacidad para disminuir la secreción K<sup>+</sup> e H<sup>+</sup> hacia la luz tubular también se consideran *diuréticos ahorradores de potasio*.

Los antagonistas de MR son los únicos diuréticos que no necesitan acceso a la luz tubular para provocar diuresis, alcanzan su sitio de acción vía capilares peritubulares.

*Uso clínico.* En las etapas avanzadas de la insuficiencia cardíaca existen niveles elevados de aldosterona circulante (aldosteronismo secundario), la cual estimula la retención de sodio y agua, hipopotasemia y remodelación ventricular. Los antagonistas de la aldosterona revierten

todos estos efectos por lo que mejoran el medio cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Actualmente se recomienda incorporar antagonistas de la aldosterona como terapia de primera línea en todos los pacientes con insuficiencia cardíaca, se debe controlar la función renal y los niveles de potasio y ajustar la dosis del medicamento en consecuencia. Son eficaces en el tratamiento de la hipertensión en pacientes, especialmente cuando se asocia con un exceso de aldosterona; se han estudiado en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y tiene un impacto positivo en la disminución de la mortalidad.

La espironolactona es un diurético ahorrador de K<sup>+</sup> soluble en lípidos, muy unido a proteínas y bien absorbido, con una vida media de 20 horas. El inicio de acción de la espironolactona es característicamente lento, con una respuesta máxima a veces 48 horas o más después de la dosis inicial. Permanece activa (como agente diurético y antihipertensivo) en la insuficiencia renal avanzada, ya que su locus de acción es basolateral; por tanto, no requiere filtración glomerular ni secreción tubular para acceder a su sitio de efecto

La eplerenona es un antagonista del receptor de mineralocorticoides que es muy selectivo para el receptor de aldosterona y tiene un impacto menor sobre los andrógenos y la progesterona, por lo cual genera menor ginecomastia en hombres. También reduce la tasa de muerte por eventos cardiovasculares y el número de hospitalizaciones relacionadas con insuficiencia cardíaca .

La finerenona, un fármaco de tercera generación perteneciente al grupo de los antagonistas de mineralocorticoides no esteroideos, muestra propiedades bioquímicas y biofísicas diferentes de otros fármacos pertenecientes a su misma clase. La distribución orgánica 1 hora después de su administración se limita predominantemente a espacios vasculares e intersticiales y puede detectarse en órganos bien vascularizados como el corazón, los pulmones, el hígado o los riñones con una distribución equivalente entre los compartimientos cardiovasculares y renales lo que disminuye los efectos adversos. Por otra parte, posee una semivida mas corta de aproximadamente 2 horas, con un inicio de acción más rápido y una resolución de los efectos adversos más rápido que con otros fármacos de su misma clase, una vez se suspende la administración del medicamento. Las consecuencias metabólicas y su mecanismo de excreción aún no están claras, y se desconoce si genera metabolitos activos (como la espironolactona) o permanece intacto (como la eplerenona) <sup>24</sup>.

## **7. INHIBIDORES DEL CONDUCTO DE CATIONES INESPECIFICOS: PÉPTIDO NATRIURETICO**

El conducto colector de la porción interna de la medula (IMCD) se constituye como el principal sitio de acción de los péptidos natriuréticos a saber, péptido natriurético auricular (ANP, *atrial natriuretic peptide*), péptido natriurético cerebral (BNP, *brain natriuretic*

*peptide*), péptido natriurético de tipo C (CNP, *C-type natriuretic peptide*) y urodilatina. Los compuestos terapéuticos de esta clase disponibles en el comercio son ANP recombinante humano (carperitida) y BNP (nesiritida).

*Mecanismo de acción.* El IMCD es el lugar terminal de la nefrona donde se reabsorbe el sodio llegando a alcanzar la reabsorción del 1 al 3 % de la carga de  $\text{Na}^+$  filtrada. Fisiológicamente, el ANP es producido en las aurículas cardíacas en respuesta a la distensión de la pared y se une al receptor de péptido natriurético (NPR) A e incrementa el CGMP intracelular lo cual da por resultado la natriuresis. También inhibe la producción de renina y aldosterona; el BNP se produce en el ventrículo, también se une al receptor de NPR-A y actúa de una manera similar al ANP; el CNP se une al receptor de NPR-B e incrementa el CGMP en el músculo liso vascular y media la vasodilatación; mientras que la urodilantina surge de la misma molécula precursora que el ANP pero se une con menos afinidad que el ANP al receptor de NPR-B y tiene efectos en los glomérulos.

Los fármacos recombinantes que actúan como péptidos natriuréticos afecta a la excreción renal de  $\text{Na}^+$  al inhibir el conducto catiónico inespecífico CNG, y también a través de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la producción de endotelina. La nesiritida inhibe el transporte de  $\text{Na}^+$  tanto en la nefrona proximal como en la distal pero su principal efecto es en el IMCD. La excreción urinaria de  $\text{Na}^+$  aumenta con la nesiritida

*Uso clínico.* Los niveles de péptido natriurético en la falla cardíaca se elevan en proporción a la gravedad de la enfermedad, pero las acciones renales de los péptidos natriuréticos se atenúan en la falla cardíaca grave. Múltiples estudios experimentales y en humanos han demostrado que los péptidos natriuréticos como el péptido natriurético auricular, el péptido natriurético cerebral y la urodilatina tienen propiedades diuréticas y natriuréticas significativas.

En la actualidad el papel terapéutico del péptido natriurético en la falla cardíaca y en la lesión renal aguda sigue sin estar claro; varios estudios controlados han demostrado efectos natriuréticos mínimos del BNP (nesiritida) en comparación con placebo, además de eventos adversos graves del tratamiento con nesiritida, incluida hipotensión relacionada con la dosis, empeoramiento de la función renal y un posible aumento del riesgo de muerte. De manera similar, la ularitida, el equivalente farmacológico del BNP, urodilatina, como terapia complementaria no afectó un criterio de valoración clínico combinado ni redujo la mortalidad cardiovascular a largo plazo, a pesar de las reducciones significativas en los niveles de NT-proBNP

## 8. INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SGLT-2

Los inhibidores del cotransportador-2 de sodio-glucosa (inhibidores de SGLT2) son un grupo de medicamentos orales recientemente desarrollados para el tratamiento de la diabetes; exhiben un gran potencial nefroprotector, no solo por mejorar el control glucémico, sino también por mecanismos independientes de la glucosa, como la disminución de la presión arterial y otros efectos renales directos <sup>25</sup>. Entre los fármacos inhibidores de SGLT-2 están la *canagliflozina*, *dapagliflozina* y *empagliflozina* (2).

*Mecanismos de acción:* El cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT-2) es un transportador de baja afinidad y alta capacidad localizado en los segmentos S1 y S2 del túbulo proximal en los riñones (v. **fig. 1**). El SGLT-2 es responsable del 90% de la reabsorción de glucosa por el riñón, mientras que el transportador 1 de sodio-glucosa de menor capacidad y mayor afinidad (SGLT-1), localizado en el segmento S3 de los túbulos proximales, es responsable del 10% restante. El SGLT-2 también es responsable de la reabsorción tubular proximal de sodio y de la absorción pasiva de cloruro que es impulsada por el gradiente electroquímico resultante en la luz del túbulo proximal (v **fig. 11**) (2).

En estados de hiperglucemia se filtra un exceso de glucosa a nivel glomerular, estimulándose la absorción acoplada de glucosa, sodio y cloruro en el túbulo proximal dando como resultado una menor concentración de sodio y cloruro en el túbulo distal, que a su vez provoca la dilatación de la arteriola aferente y aumenta la filtración glomerular por «retroalimentación tubuloglomerular».

Los inhibidores de SGLT-2 provocan una inhibición estequiométrica 1:1 de la recaptación de sodio y glucosa en el túbulo proximal renal (2). Esto conduce a un aumento de la excreción de estas moléculas a nivel renal lo que desencadena, a su vez, un fenómeno de diuresis osmótica que genera la pérdida de agua, natriuresis, glucosuria y la contracción del volumen plasmático circulante <sup>25</sup>.

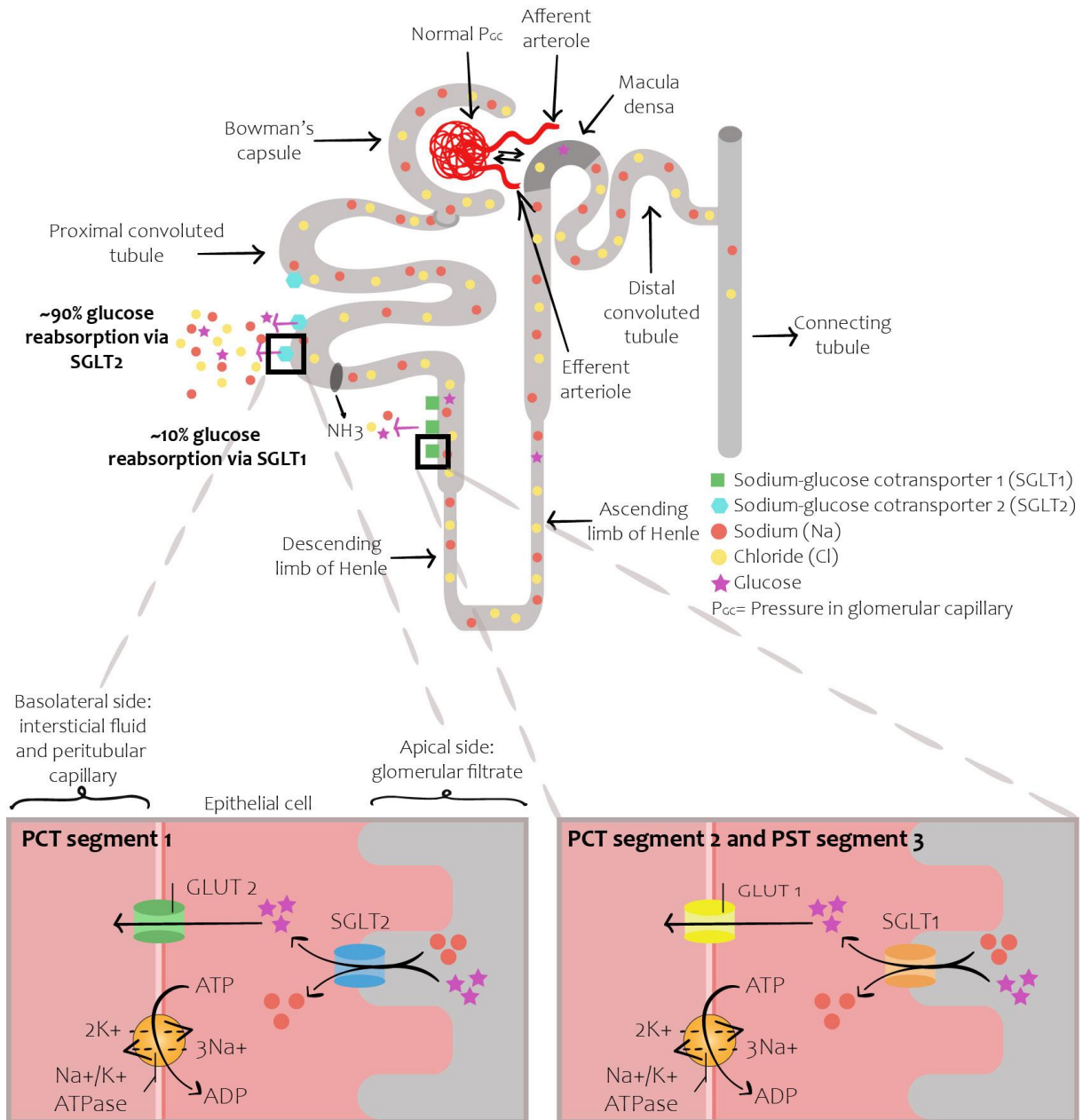


Figura 11. Ubicación de los receptores SGLT-2 y SGLT-1 en el riñón. (Tomado Rico-Fontalvo J, et al. J Clini Nephrol. 2020; 4: 044-055.)

*Uso clínico.* Los inhibidores de SGLT-2 se encuentran aprobados para el tratamiento de la diabetes mellitus con un gran impacto en el desenlace cardiovascular de los pacientes. Con base en estos informes, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) recomiendan el uso de terapia farmacológica con inhibidores de SGLT2 como el fármaco de segunda elección en la terapia hipoglucemiante en pacientes con enfermedad cardiovascular o pre enfermedad renal crónica existente, siendo de primera elección la metformina <sup>26</sup>.

## ACUARETICOS:

### ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE VASOPRESINA

Los antagonistas del receptor de AVP (vaptanes) son moléculas pequeñas, no peptídicas, activas por vía oral que carecen de efectos agonistas y muestran una alta afinidad y especificidad por los receptores de vasopresina en humanos  $V_{1a}R$ ,  $V_{1b}R$  y  $V_2R$ . Los fármacos acuareéticos incrementan la excreción renal de agua libre con escaso o ningún cambio en la excreción de electrolitos; no afectan la reabsorción de sodio por lo tanto no alteran el mecanismo de retroalimentación tubulo-glomerular.

En la actualidad existe una variedad de fármacos pertenecientes a este grupo en ensayos clínicos para valorar su utilidad, sin embargo, aprobadas para su uso clínico se encuentran los antagonistas de  $V_2R$  *mozavaptán*, *tolvaptán* y *lixivaptán* activos por vía oral, así como el antagonista de  $V_{1a}R$  y  $V_2R$  *conivaptán* para uso intravenoso.

*Mecanismo de acción.* Estos fármacos causan una diuresis de agua libre sin natriuresis o caliuresis apreciables y son por ello denominados en ocasiones «acuareéticos». Este efecto se atribuye principalmente a la inhibición del  $V_2R$  en el túbulo colector, lo cual evita que la vasopresina reclute los canales de agua AQP2 para aumentar la reabsorción de agua.

El *mozavaptán* fue el primero avalado para su uso clínico, produce un incremento de la excreción de agua dependiente de la dosis y sólo incrementos leves de la excreción urinaria de  $Na^+$  y  $K^+$ .

El Tolvaptán es un antagonista de  $V_2R$  selectivo oral generado a través de modificaciones estructurales del *mozavaptán* para aumentar la selectividad<sup>27</sup>. Se ha utilizado en numerosos estudios para insuficiencia cardíaca congestiva generando una mejoría en la disnea y la disminución del peso corporal, sin embargo, sin impacto en la mortalidad por todas las causas o muerte cardiovascular<sup>28</sup>. Está autorizado para su uso en la hiponatremia hipervolémica y euvolémica clínicamente importante; por otra parte, en ensayos clínicos recientes y guías de práctica clínica se ha aprobado su uso para enfermedad poliquística renal autosómica dominante, aprobado por la EMA en los casos de aquellos adultos de 50 años o menos con enfermedad renal crónica estadio 1 a 3 (TFG  $>45$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>) por CKD-EPI previo al inicio de tratamiento, con datos que indiquen un progreso rápido de la enfermedad renal determinados por una disminución confirmada de la TFG  $>5$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> en un año y/o  $>2.5$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> por año durante 5 años y, por un aumento anual del volumen renal total  $>5\%$  medido preferiblemente tres o más veces (separadas por intervalos de 6 meses) con resonancia nuclear magnética<sup>29</sup>

El *conivaptán* es un antagonista de  $V_{1a}R/V_2R$  no selectivo, está autorizado por la FDA para el tratamiento de los pacientes hospitalizados con hiponatremia euvolémica e hipervolémica. El fármaco está comercializado solamente para infusión intravenosa.

*Uso clínico.* Los antagonistas del receptor de vasopresina pueden utilizarse para tratar la hiponatremia hipervolémica o euvolémica, donde el aumento de la vasopresina se considera «inadecuado». La cohibición de V<sub>1a</sub>R, que se localiza en el músculo liso vascular, podría ser beneficiosa para reducir la vasoconstricción coronaria, hipertrofia de los miocitos, y la resistencia vascular en pacientes con insuficiencia cardíaca, pero no existen estudios definitivos sobre este efecto.

En diversos ensayos clínicos y modelos experimentales de IC compensada y descompensada con hiponatremia, los vaptanes específicos del receptor V<sub>2</sub> produjeron una mejoría hemodinámica, con disminución transitoria de la RVS y aumento del gasto cardíaco. La diuresis acuosa provocó disminución del peso corporal y edema, se corrigió la hiponatremia y se estabilizó el flujo sanguíneo renal, y la función renal, lo cual demuestra sus beneficios a corto plazo en el tratamiento de la IC avanzada.

*Efectos adversos.* Los efectos adversos varían dependiendo del fármaco a utilizar.

El *monovaptan* puede cursar con resequedad en boca y alteración en pruebas hepáticas.

El *tolvaptán* puede cursar con manifestaciones gastrointestinales, hiperglucemia, hiperpirexia y hepatotoxicidad.

El *conivaptán*, al ser metabolizado por CYP3A4, se acompaña de interacciones farmacológicas y no se puede dar a pacientes que reciben ketoconazol, itraconazol, ritonavir, indinavir, claritromicina u otros inhibidores potentes del CYP3A4.

## BIBLIOGRAFÍAS

1. Wile D. Diuretics: A review. *Ann Clin Biochem.* 2012;49(5):419-431. doi:10.1258/acb.2011.011281
2. Elhassan EA, Schrier RW. Disorders of Extracellular Volume. In: *Comprehensive Clinical Nephrology.* ; 2010. 1257-1289 doi:10.1016/B978-0-323-05876-6.00007-1
3. Ellison DH. Physiology and Pathophysiology of Diuretic Action. In: *Seldin and Geibisch's The Kidney.* ; 2013; Vol. 1, pp. 1353-1404. doi:10.1016/B978-0-12-381462-3.00040-9
4. Alzghari SK, Rambaran KA, Ray SD. Diuretics. In: *Side Effects of Drugs Annual.* ; 2020; Vol. 42, pp. 227–237. doi:10.1016/bs.seda.2020.07.005
5. Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: A review and update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* Published online 2014. doi:10.1177/1074248413497257
6. Hoorn EJ, Ellison DH. Diuretic Resistance. *Am J Kidney Dis.* Published online 2017; 69(1) 136-142. doi:10.1053/j.ajkd.2016.08.027

7. Roush GC, Sica DA. Diuretics for hypertension: A review and update. *Am J Hypertens*. Published online 2016; 29, 1130–1137. doi:10.1093/ajh/hpw030
8. Harring TR, Deal NS, Kuo DC. Disorders of sodium and water balance. *Emerg Med Clin North Am*. Published online 2014; 379–401. doi:10.1016/j.emc.2014.01.001
9. Sica DA, Gehr TWB. Edema and the clinical use of diuretics. In: *National Kidney Foundation's Primer on Kidney Diseases, Sixth Edition*. ; 2013: 80–89. doi:10.1016/B978-1-4557-4617-0.00009-1
10. Supuran CT. Carbonic anhydrase inhibitors. *Bioorganic Med Chem Lett*. Published online 2010; 20(12), 3467–3474. doi:10.1016/j.bmcl.2010.05.009
11. Carta F, Supuran CT. Diuretics with carbonic anhydrase inhibitory action: A patent and literature review (2005-2013). *Expert Opin Ther Pat*. Published online 2013; 23, 681–691.. doi:10.1517/13543776.2013.780598
12. Waller DG, Sampson AP. *Diuretics. Medical Pharmacology and Therapeutics*.; 2018.
13. Supuran C. Diuretics: From Classical Carbonic Anhydrase Inhibitors to Novel Applications of the Sulfonamides. *Curr Pharm Des*. Published online 2008; 14(7) 641-648. doi:10.2174/138161208783877947
14. Oh SW, Han SY. Loop diuretics in clinical practice. *Electrolyte Blood Press*. Published online 2015; 13, 17–21. doi:10.5049/EBP.2015.13.1.17
15. Palazzuoli A, Ruocco G, Ronco C, McCullough PA. Loop diuretics in acute heart failure: Beyond the decongestive relief for the kidney. *Crit Care*. Published online 2015. doi:10.1186/s13054-015-1017-3
16. Nigwekar SU, Waikar SS. Diuretics in acute kidney injury. *Semin Nephrol*. Published online 2011; 31(6) 523-534. doi:10.1016/j.semnephrol.2011.09.007
17. Nadeau-Fredette AC, Bouchard J. Fluid Management and Use of Diuretics in Acute Kidney Injury. *Adv Chronic Kidney Dis*. Published online 2013; 20, 45–55.. doi:10.1053/j.ackd.2012.09.005
18. Shankar SS, Brater DC. Loop diuretics: From the Na-K-2Cl transporter to clinical use. *Am J Physiol - Ren Physiol*. Published online 2003. doi:10.1152/ajprenal.00119.2002
19. Peri R, Mangipudy RS. Thiazide Diuretics. In: *Encyclopedia of Toxicology: Third Edition*. ; 2014; 539-545. doi:10.1016/B978-0-12-386454-3.00794-6
20. Sica DA, Carter B, Cushman W, Hamm L. Thiazide and loop diuretics. *J Clin Hypertens*. Published online 2011; 639–643.. doi:10.1111/j.1751-7176.2011.00512.x
21. Tamargo J, Segura J, Ruilope LM. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 1: Thiazide and thiazide-like diuretics. *Expert Opin Pharmacother*.



Published online 2014:15; 527–547.. doi:10.1517/14656566.2014.879118

22. Epstein M, Calhoun DA. Aldosterone blockers (mineralocorticoid receptor antagonism) and potassium-sparing diuretics. *J Clin Hypertens*. Published online 2011; 644–648.. doi:10.1111/j.1751-7176.2011.00511.x
23. Dyckner T, Wester PO. Potassium-sparing diuretics. *Acta Med Scand*. Published online 1985. doi:10.1159/000173130
24. Bramlage P, Swift SL, Thoenes M, Minguet J, Ferrero C, Schmieder RE. Non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonism for the treatment of cardiovascular and renal disease. *Eur J Heart Fail*. Published online 2016; 28–37. doi:10.1002/ejhf.444
25. Rico JE , Daza R , Cardona MX, et al. SGLT2 Inhibitors and nephroprotection in diabetic kidney disease: From mechanisms of action to the latest evidence in the literature. *J Clin Nephrol*. Published online 2020; 4(2), 044–055.. doi:10.29328/journal.jcn.1001058
26. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the european association for the study of diabetes (EASD). *Diabetes Care*. Published online 2018; 2669–2701. doi:10.2337/dci18-0033
27. Ohnishi A, Orita Y, Okahara R, et al. Potent aquaretic agent: A novel nonpeptide selective vasopressin 2 antagonist (OPC-31260) in men. *J Clin Invest*. Published online 1993; 92(6) 2653-2659. doi:10.1172/JCI116881
28. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: The EVEREST outcome trial. *J Am Med Assoc*. Published online 2007; 297(12) 1319-1331. doi:10.1001/jama.297.12.1319
29. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: The TEMPO 4:4 Trial. *Nephrol Dial Transplant*. Published online 2018; 33(3) 477-489. doi:10.1093/ndt/gfx043

