



<http://www.elpracticante.galeon.com/>

Diuréticos y tratamiento del edema

Dr. Felipe Mota-Hernández

Dr. José Carlos Peña

Los diuréticos se encuentran entre los medicamentos más empleados en la práctica clínica diaria. Funcionan básicamente al aumentar la excreción urinaria de Na, Cl y agua. Esta habilidad para inducir un balance negativo de los líquidos corporales, conocida desde la medicina arábiga, se ha utilizado en el tratamiento de una gran variedad de condiciones patológicas, pero particularmente en los padecimientos que cursan con edema como la insuficiencia cardíaca, la cirrosis con ascitis, el síndrome nefrótico, y en la hipertensión arterial.

SITIOS DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS DIURÉTICOS

Los diuréticos se dividen en cuatro tipos o clases, que dependen del sitio del nefrón donde bloquean o impiden la reabsorción tubular de Na⁺: diuréticos proximales, los que bloquean la anhidrasa carbónica; diuréticos de asa, que actúan en la rama ascendente del asa de Henle; diuréticos tipo tiazidas o distales, que actúan en el túbulo distal y en el segmento conector (y posiblemente en la porción temprana del túbulo colector cortical); los diuréticos antikaliuréticos, actúan en el tubo distal y colector cortical y en células sensibles a aldosterona. Finalmente, los nuevos acuaréticos aumentan la excreción de agua al bloquear la acción de la hormona antidiurética en los receptores V2 del túbulo colector cortical.

Es importante señalar que el sitio del nefrón donde funcionan cada uno de los fármacos diuréticos es lo que determina su potencia o sea su capacidad de excretar Na⁺ y agua. El segmento proximal es el que reabsorbe mayor cantidad de Na⁺, (alrededor del 60-65 %); le sigue el asa de Henle (25-30%). Por lo tanto, sería razonable suponer que un diurético proximal, tal como un inhibidor de la anhidrasa carbónica como es la acetazolamida, debería inducir una pérdida muy sustancial de Na⁺; sin embargo, esto no ocurre debido a que el Na⁺ que escapa a la reabsorción, lo reclama ávidamente la rama ascendente de Henle y el resto del túbulo distal.

El manitol es un polisacárido que, al no reabsorberse por los epitelios tubulares actúa como un diurético osmótico; o sea, inhibe la reabsorción de Na⁺ y agua en el túbulo proximal y particularmente en la rama ascendente del asa de Henle. Es interesante señalar que a diferencia de otros diuréticos el manitol produce una diuresis de agua, situación en la cual la pérdida de agua es mayor que la de Na⁺ y K⁺. No se utiliza en el tratamiento de padecimientos con edema, ya que el atrapamiento inicial del manitol

hipertónico, induce una expansión de volumen, que en la insuficiencia cardíaca es capaz de precipitar edema agudo pulmonar.

Los diuréticos de asa más utilizados en la clínica son: ácido etacrínico, furosemide y bumetanide. Favorecen la excreción del 20 al 25 % del Na^+ filtrado, cuando se administran en dosis máximas. Operan en la rama ascendente cortical y medular e incluyen en su efecto las células de la mácula densa, en la porción más proximal del túbulo distal. En cada uno de estos lugares, la entrada de sodio a la célula está mediada por el cotransportador $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}$ localizado en la cara luminal o apical de la membrana; este sistema sólo funciona si los cuatro sitios del transportador están ocupados con un Na^+ , un K^+ y dos Cl . Los diuréticos de asa compiten con los sitios que ocupa el Cl en el acarreador y de este modo reducen drásticamente la entrada de Na^+ a la célula y su absorción neta.

Los diuréticos tipo tiazida, inhiben el transporte de Na^+ en el túbulo distal, en el segmento conector al final del distal y posiblemente en la primera porción del túbulo colector cortical (este último hallazgo no está totalmente probado). Estos segmentos sólo absorben del 4 al 5% del Na^+ filtrado; por lo tanto, los diuréticos tipo tiazida son poco potentes ya que sólo inhiben del 3 al 5% del Na^+ filtrado. Además, la diuresis neta que se obtiene es aún menor, ya que gran parte del Na^+ que escapa, lo reabsorbe el túbulo colector cortical. Este comportamiento hace a estos diuréticos no muy útiles en el control de los padecimientos que cursan con edema, pero son excelentes en el tratamiento de la hipertensión arterial en que la pérdida de líquidos corporales no es ni necesaria ni deseable.

Los tres diuréticos ahorradores de K son: amiloride, espironolactona y triamterene, que operan en las células principales del túbulo colector cortical (y posiblemente en el tubo colector papilar y medular interno). La entrada de Na en estos segmentos, es a través de canales de Na sensibles a la aldosterona. La reabsorción preferente de Na que es un catión, sin su anión correspondiente, crea un gradiente eléctrico con la luz tubular negativa; esta diferencia de potencial, favorece la secreción de K^+ (a través de canales específicos de K) e H^+ . Por lo tanto, la inhibición de la reabsorción de Na en este sitio, puede conducir a hiperkalemia y acidosis debido a la reducción simultánea en la secreción de K^+ e H^+ .

Tanto el amiloride como la espironolactona funcionan al reducir el número de canales de Na^+ , el primero por un efecto directo y el otro por la inhibición competitiva que ejerce sobre la aldosterona. El triamterene, que es un catión al igual que el amiloride, probablemente también ocluye los canales de Na. Otro catión, el trimetoprim, que es una sulfá, también opera como un diurético ahorrador de K cuando es administrado a dosis muy altas. Estos diuréticos tienen un efecto salurético muy débil y cuando mucho excretan del 1 al 2% del Na filtrado. Por esto, habitualmente se emplean asociados a un diurético de asa o tiazídico, ya sea para disminuir el grado de pérdida de K o para aumentar la respuesta diurética en pacientes con edema refractario. En los pacientes con cirrosis y ascitis, la espironolactona asociada a diuréticos de asa, es muy efectiva.

Eficacia clínica de los fármacos diuréticos

¿De qué factores depende la eficacia del efecto diurético de los fármacos arriba descritos?

Su acción lo favorecen: el sitio del nefrón donde actúan, la duración de su efecto y la ingestión de Na^+ y agua. El efecto de cualquier fármaco diurético, por potente que sea, si no se restringen el sodio y el agua de la dieta, la excreción de Na^+ en las 24 horas puede ser sobrepasada por la retención de sal que se sigue al uso de estos fármacos y la pérdida neta de peso será de cero. Por el contrario, con una dieta adecuada, el uso del diurético se acompañará de descenso sustancial de peso y edema.

Si el diurético es de acción corta, como el furosemide, la pérdida de Na sólo ocurre en las primeras 6 horas y posteriormente se establece el mecanismo antidiurético y la retención de sodio. Por lo tanto, para inducir un buen balance negativo de Na , agua y peso corporal, se deben establecer las siguientes medidas: 1. el paciente debe ser sometido a una dieta baja en sodio y restringida en agua; para minimizar la ganancia de Na^+ una vez

que el efecto farmacológico del diurético se agota y reducen la pérdida renal de K^+ . 2; cuando el diurético es de acción muy corta y se desea ser muy eficiente, se puede utilizar dos veces al día y 3. finalmente, se puede incrementar la dosis del fármaco; sin embargo, esta maniobra puede inducir diuresis masiva y provocar hipovolemia que en algunos pacientes puede ser altamente riesgosa.

Tanto los diuréticos de asa como las tiazidas favorecen la pérdida importante de K^+ y la aparición de hipokalemia. La administración de 50 mg de hidroclorotiazida, produce un descenso en los niveles de K^+ sérico de 0.4 a 0.6 mEq/L, y sólo un 15% de este grupo de pacientes llega a niveles séricos por debajo de 3.5 mEq/L. Con 50 mg de clortalidona, la caída del K^+ sérico es aún mayor, de 0.8 a 0.9 mEq/L.

La causa de la kaliuresis en estos ejemplos, se debe a la gran llegada de Na^+ a las porciones distales del nefrón, provenientes de segmentos más proximales, unido al aldosteronismo resultante de la pérdida de volumen. Los diuréticos de asa, aun cuando más potentes que las tiazidas, producen menos pérdida de K^+ . La razón parece ser la manera como estos diuréticos manejan el calcio. Los diuréticos de asa producen gran calciuria, al reducir la reabsorción pasiva de calcio en la rama ascendente del asa de Henle; de ahí su empleo en el manejo de los cuadros de hipercalcemia. La llegada de calcio a las zonas más distales, cierra los canales de Na de la cara luminal en forma semejante a lo que hace el amiloride y esto disminuye la secreción de K^+ .

La hipokalemia ocasionada por el empleo de diuréticos de asa o tiazidas, con frecuencia se acompaña de alcalosis metabólica

Los diuréticos ahorradores de K^+ reducen la secreción de K^+ e H^+ en el túbulo colector; como resultado de su empleo, puede presentarse hiperkalemia y acidosis metabólica. La prevención es la mejor terapéutica para esta peligrosa complicación, estas drogas deben ser aplicadas con mucha cautela en pacientes con insuficiencia renal, en nefrópatas diabéticos o en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (que reduce la liberación de aldosterona y el intercambio Na^+ por H^+) o con sales de K .

La hiponatremia es un trastorno común en pacientes edematosos con insuficiencia cardíaca, cirrosis con ascitis y síndrome nefrótico. En sujetos hipertensos este problema puede exacerbarse o aparecer con el empleo crónico de diuréticos. El mecanismo por el cual se induce hiponatremia se encuentra relacionado con la pérdida de volumen

producida por estos fármacos, que conduce a aumento en la liberación de hormona antidiurética (HAD) y a mayor ingestión de agua. El efecto neto es que un exceso en la retención de agua reduce, por dilución, la concentración de Na^+ plasmático. La mayoría de estos casos ocurren con el empleo de diuréticos tipo tiazidas. Aun cuando los diuréticos de asa también producen depleción de volumen, lo hacen al bloquear la reabsorción de Na^+ en la rama ascendente del asa de Henle y por tanto limitan la creación de un gradiente máximo de osmolaridad medular. Como resultado, se reduce la capacidad de la HAD para reabsorber agua en exceso y para desarrollar hiponatremia. Las tiazidas, por el contrario, actúan en la porción cortical y no interfieren con la habilidad del riñón para concentrar la orina al máximo.

La hiperuricemia es un hallazgo común en pacientes sometidos a terapia con diuréticos, su corrección es simple y habitualmente cursa en forma asintomática. Finalmente, la depleción de magnesio secundaria al empleo de diuréticos es habitualmente discreta y no necesita mucho cuidado.

EDEMA REFRACTARIO

Son múltiples las causas por las cuales un fármaco diurético es incapaz de corregir el edema en algunos de los padecimientos edematosos. En general, siempre se inicia la terapia con un diurético de asa que es el más potente y con el cual las posibilidades de respuesta son mayores. El segundo paso, es determinar la dosis única más efectiva. En pacientes con insuficiencia renal o con insuficiencia cardíaca, una dosis de 40 mg de furosemide es incapaz de producir un despeño diurético debido a que la entrada de la droga a la luz tubular es muy pobre; si repetimos la misma dosis de 40 mg el mismo día, el resultado no variará, ya que la droga no alcanzará los niveles urinarios útiles. Hay que recordar que la mayoría de los diuréticos de asa tienen una unión muy alta a las proteínas y su entrada a la luz tubular proximal se lleva a cabo por secreción a través de la bomba que transporta aniones o cationes orgánicos. El efecto final del fármaco dependerá de su potencia para inhibir la bomba de $\text{Na}^+ \text{K}^+ 2\text{Cl}$ de la rama ascendente del asa de Henle. En general, dosis cada vez mayores de estos diuréticos (furosemide, bumetanide o ácido etacrínico) producirán mayor excreción de diurético y de Na por la orina. En el presente ejemplo, al duplicar o triplicar la dosis (80 o 120 mg de furosemide), se alcanzarán mejores resultados.

Ingestión de sodio

La toma de un diurético en forma regular y con buena respuesta, no asegura que el paciente pierda el edema acumulado. Sin duda, el origen más frecuente de este fracaso es que los enfermos mantienen una ingesta elevada de sodio y de agua.

Disminución o retraso en la absorción intestinal de los medicamentos

Es frecuente observar pacientes edematosos resistentes a dosis hasta de 240 mg de furosemide por vía oral y que responden a dosis de 40 mg cuando los reciben por vía endovenosa. Posiblemente la razón para que esto ocurra, en sujetos con insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática o síndrome nefrótico, es la existencia de edema de la mucosa intestinal, ileo paralítico o peristalsis muy lenta y por disminución en la hemoperfusión intestinal. Al suprimirse el edema y mejorar la función cardiovascular, se corrige la absorción intestinal de estos fármacos y se reestablece su respuesta a la vía oral.

Disminución de la entrada de diuréticos a la luz tubular

La baja excreción urinaria de estas drogas puede ser el origen de una respuesta diurética pobre en pacientes con insuficiencia renal, cirrosis hepática, insuficiencia cardíaca o hipoalbuminemia.

Cirrosis hepática

Los pacientes cirróticos son en ocasiones resistentes a dosis muy elevadas de diuréticos de asa (160 a 240 mg de furosemide). Sin embargo, responden a espironolactona que actúa, no por la vía luminal tubular como el furosemide, sino por la circulación peritubular. Además, el reclamo del sodio en la zona cortical medular por el hiperaldosteronismo secundario, lo bloquea la espironolactona al competir con su receptor citosólico por la cara basolateral. La resistencia a los diuréticos de asa, en parte depende de su entrada limitada a la luz del túbulo por competencia con las sales biliares que son aniones orgánicos. También es importante señalar que si se usan diuréticos muy activos en forma repetida, la redistribución del líquido de ascitis no recupera el volumen intravascular y la respuesta diurética no se presenta. Si se dejan pasar 24 horas entre dosis y dosis de estas drogas la respuesta diurética es abundante y se previene la aparición de datos graves de depleción de volumen en pacientes de alto riesgo, como los cirróticos con ascitis o los enfermos con síndrome nefrótico con intensa reducción del volumen intravascular por hipoalbuminemia.

Hipoalbuminemia

El descenso de las cifras de albúmina sérica por abajo de 2 g/dL se puede asociar a respuesta diurética pobre. Las razones descansan en la unión de las drogas a las proteínas que las obligan a permanecer en el espacio intravascular. Este fenómeno limita la entrada de los fármacos (furosemide, ácido etacrínico) a las células, pero su llegada al riñón así como su fracción secretada, es mayor; en presencia de hipoalbuminemia aumenta su difusión hacia el espacio intersticial y reduce su excreción urinaria. Para lograr un buen desempeño diurético en estas condiciones se aconseja la administración de albúmina unida a furosemide. Esta mezcla se prepara con 40 mg de furosemide inyectada a una solución de 6.25 g de albúmina pobre en sal.

En el síndrome nefrótico opera otro mecanismo interesante. La droga libre que es secretada en el tubo proximal se une a la albúmina filtrada y se inactiva. En animales de experimentación, con albuminuria en el rango nefrótico, la respuesta tubular al furosemide cae en un 50 por ciento.

Reabsorción distal de sodio aumentada

El efecto de una tiazida o un diurético de asa es en parte frenado por la reabsorción excesiva de Na^+ en las porciones más distales del nefrón, por la mayor llegada de Na^+ y por la acción de aldosterona en el túbulo colector. Por ejemplo, en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada a grave, aun cuando la concentración de diurético intraluminal es suficiente, la respuesta diurética es pobre. La administración de dos a tres dosis por día mejora la diuresis. Sin embargo, no se deben sobrepasar dosis únicas de 120 a 160 mg

de furosemide endovenoso, ya que esta cantidad es suficiente para bloquear totalmente el cotransportador $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$.

En pacientes en quienes la reabsorción distal prácticamente elimina el efecto de un diurético de asa, el empleo de una tiazida, de un diurético ahorrador de K^+ o de ambos, que bloquean otros sitios de transporte distales de Na^+ , puede resolver este problema de resistencia.

Disminución de la llegada de Na^+ al asa de Henle

En pacientes con cirrosis hepática o con insuficiencia cardíaca, la combinación de una caída en la filtración glomerular unida a una reabsorción proximal excesiva de Na^+ , reduce la llegada de Na^+ a la rama ascendente del asa de Henle y a otras porciones del túbulo distal y colector. En estas condiciones, es conveniente la administración de acetazolamida, diuréticos osmóticos (manitol), esteroides y derivados de aminofilina; los primeros reducen la reabsorción de Na^+ en el tubo proximal y los otros incrementan la filtración glomerular por vasodilatación.

Otro truco en el paciente con insuficiencia cardíaca, es administrar el diurético por la noche, ya que en decúbito supino mejoran el retorno venoso, el gasto cardíaco y en forma finalista la respuesta diurética. En pacientes con cirrosis hepática o síndrome nefrótico, la inmersión en agua favorece la movilización de volumen hacia el torax; esta expansión, aumenta el péptido auricular natriurético e inhibe la secreción de angiotensina II y de norepinefrina. En estas condiciones, se incrementa la llegada de Na^+ a las porciones distales del nefrón y la respuesta a los diuréticos de asa y a las tiazidas.

En pacientes resistentes a todas estas maniobras, como ocurre en la insuficiencia renal terminal o la insuficiencia cardíaca muy grave, se debe hechar mano de la diálisis peritoneal o la hemodiálisis, con las modalidades de la hemofiltración rápida o lenta.