

ULL

Universidad
de La Laguna

Departamento de
Medicina Física y
Farmacológica



Prof.^a Dra. D.^a Susana Abdala Kuri
Prof. Dr. D. Domingo Martín Herrera
Prof.^a Dra. D.^a Sandra Dévora Gutiérrez

http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es_ES

FÁRMACOS DIURÉTICOS

INTRODUCCIÓN

Definición diuréticos

Son fármacos que actúan sobre los riñones estimulando la excreción de agua y electrolitos por alterar el transporte iónico a lo largo de la nefrona



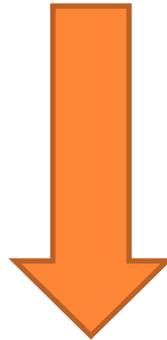
- Son agentes muy empleados en la clínica cotidiana

Principales usos clínicos

- ❖ Trastornos con retención anormal líquidos (Edemas):
 - ✓ Insuficiencia cardíaca congestiva
 - ✓ Insuficiencia renal
 - ✓ Cirrosis hepática
 - ✓ Síndrome nefrótico, etc.
- ❖ Hipertensión, en la que estos agentes reducen la volemia y por ende la TA.

- El riñón reabsorbe la mayor parte de las sales y el agua filtradas.

Diuréticos → → **Inhiben los procesos reabsortivos de Na^+** que tienen lugar en algún segmento de nefrona, **entre la cápsula glomerular y la unión de los tubos colectores con el ureter.**



ORINA → → Contiene una **cantidad mayor de lo normal de Na^+** y otros iones como el Cl^- , siempre **acompañada de la entrada pasiva de H_2O** para conservar el equilibrio osmótico.

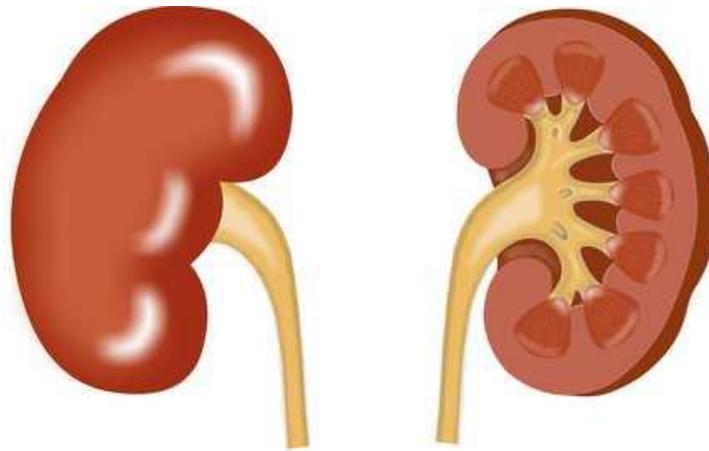
- Cada segmento de la nefrona posee en su epitelio mecanismos especializados en el transporte de Na^+ y otros iones.
- Las diferentes familias de diuréticos se caracterizan por actuar en un determinado segmento de la nefrona, alterando esos mecanismos de transporte iónico (reabsorción) → Patrón característico de eliminación de agua y electrolitos para cada familia.
- **La comprensión de la acción de los diuréticos exige:**



Conocimiento previo de los procesos reabsortivos que tienen lugar tras la filtración glomerular y que conducen a la formación de la orina.

RIÑONES

- Los riñones son un órgano par, situados por detrás del peritoneo y apoyados sobre la pared abdominal posterior.



- Cada riñón mide casi 12 cm de longitud, 6 cm de ancho y 3 cm de grosor y su peso está comprendido entre 140-160 g.
- Su función es la formación de la orina

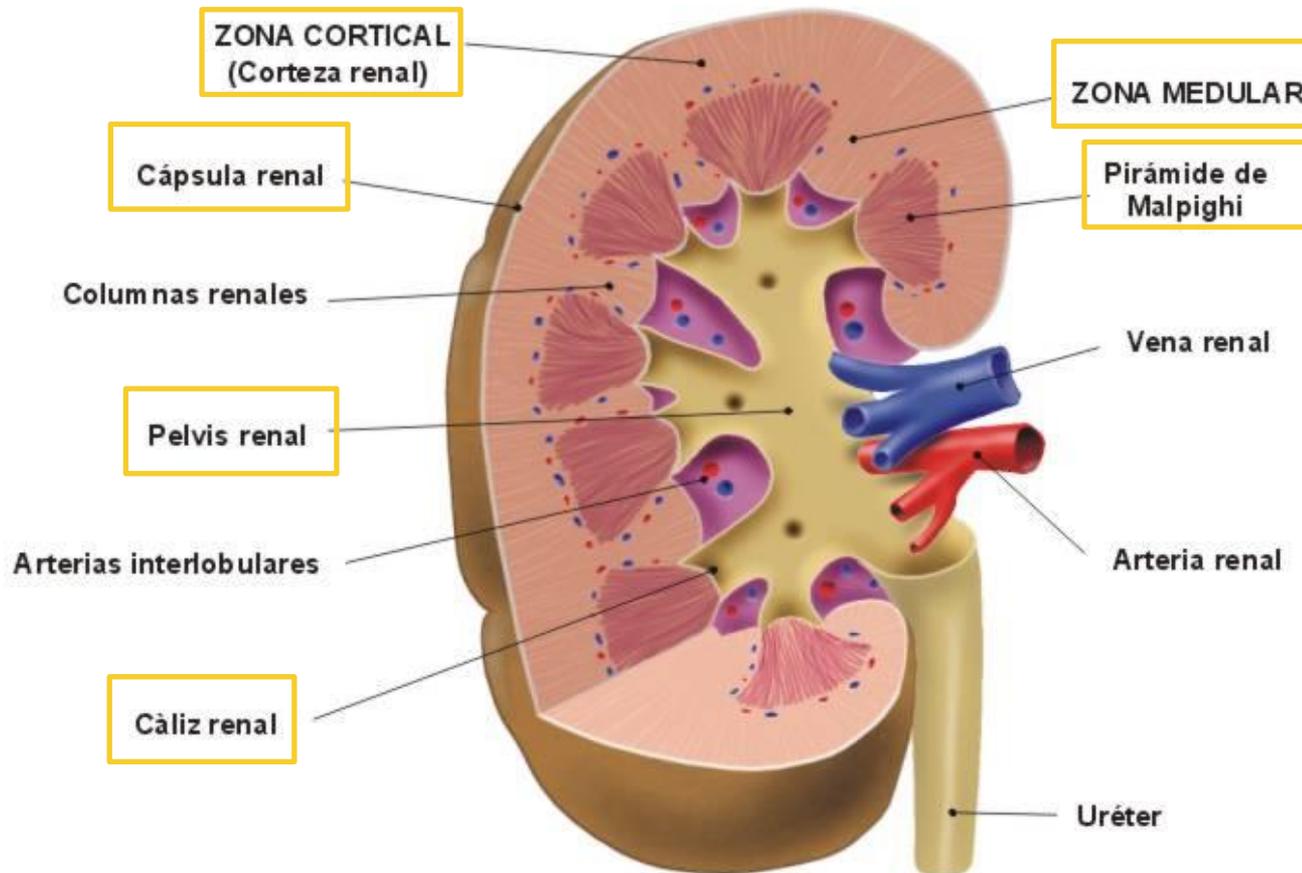


- El riñón consta de dos porciones:

Externa → **Corteza**
Interna → **Medula**



Pelvis hueca



NEFRONA

- La unidad anatómica y funcional del riñón es la nefrona de la que existen $1,4 \times 10^6$ en cada riñón
- La nefrona consta de un:

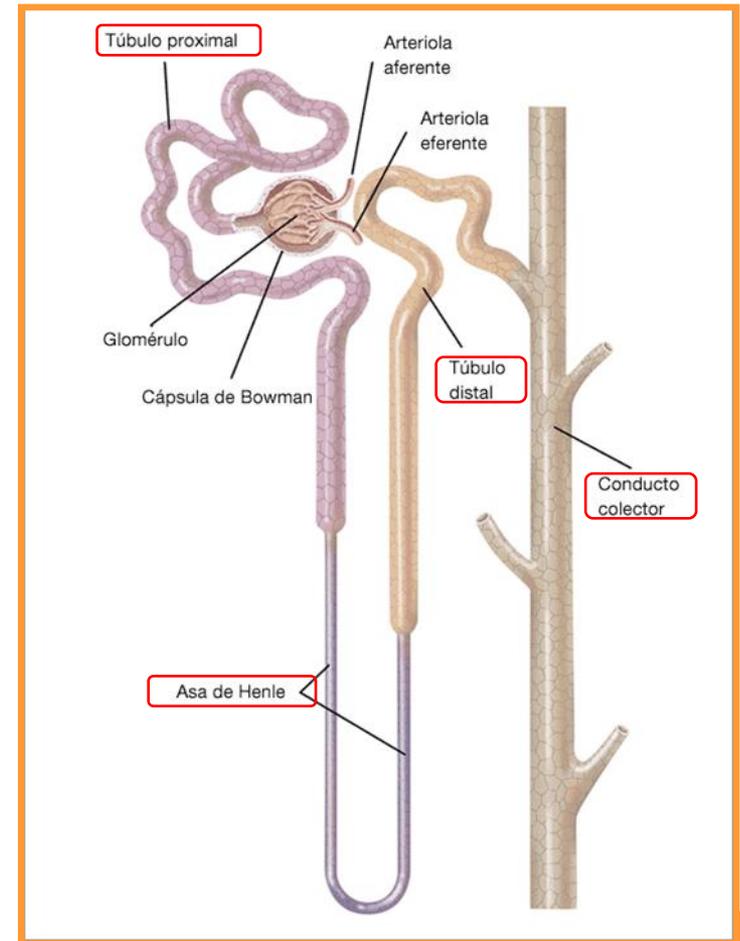
Corpúsculo renal

Túbulo contorneado proximal

Asa de Henle

Túbulo contorneado distal

Conducto colector



- El **corpúsculo renal** esta compuesto por el **glomérulo**, un ovillo de capilares que se introducen en un extremo dilatado del túbulo renal (**capsula de Bowman**).

Tipos de nefronas

- Casi todas las **nefronas** están situadas en su mayor parte o por completo en la corteza (**nefronas corticales**), con un asa de Henle corta y que baja únicamente hasta la médula externa.
- Pero un **12%** de las **nefronas** (**nefronas yuxtamedulares**) tienen sus **glomérulos** y los **TCs** cerca de la unión corticomédular e introducen sus **asas largas** en las profundidades de la médula **interna**, llegando hasta el extremo de la papila

Aparato yuxtaglomerular

- **Aparato yuxtaglomerular:** conjunto formado por las **arteriolas aferente y eferente** y el **TCD** en la proximidad del glomérulo.
- Hay unas células especializadas en el TCD, las **células de la mácula densa**, que responden a cambios en el flujo sanguíneo y composición del líquido tubular.
- **Controlan la liberación de renina** por las células granulares especializadas (**células yuxtaglomerulares**) de la arteriola aferente.



FORMACION DE LA ORINA

- El aparato urinario tiene como fin último el mantenimiento del medio interno u **homeostasis** (término acuñado por **Claud BERNARD**).
- La función fundamental del riñón es estabilizar el volumen y las características F-Q de los líquidos extracelular e intracelular mediante la formación de la orina.
- Mediante la formación de la orina se consigue:

Mantenimiento de la presión arterial

Regulación del pH sanguíneo

Mantenimiento de la osmolaridad sanguínea

Excreción de sustancias de desecho



- **Orina** →→ Solución acuosa de productos metabólicos y de iones.

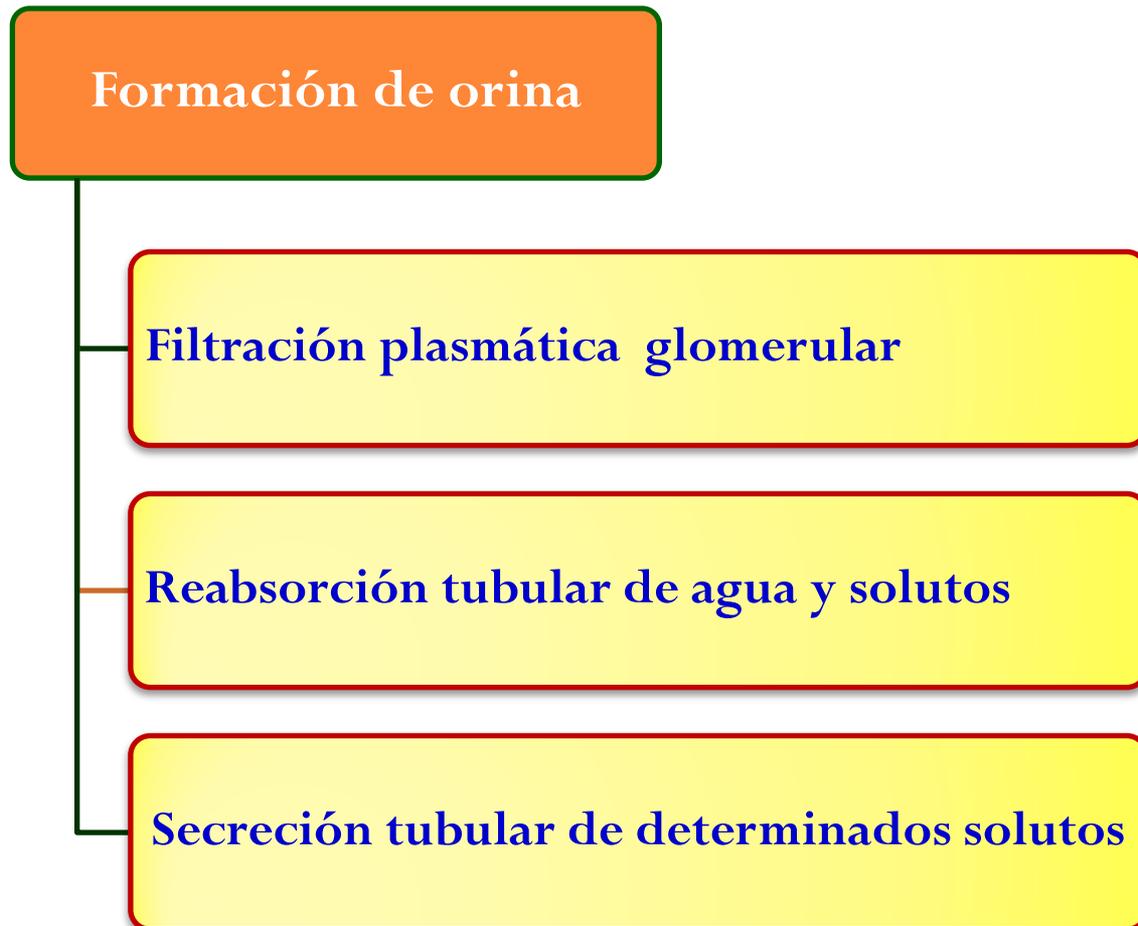
Muestra de orina

5% de soluto, constituido por iones sodio, potasio, calcio, cloruro, bicarbonato, fosfato y sulfato; moléculas pequeñas como azúcares y aminoácidos; productos de desecho como ácido úrico, creatinina; y sustancias químicas no deseadas procedentes de la dieta.

95% de agua



Formación de orina → Proceso secuencial; desde que se filtra la sangre hasta que sale por los cálices renales, la orina sufre un proceso de transformación muy intenso, resultado de varios procesos



- Aproximadamente entre el 16 y el 20 % del plasma sanguíneo que alcanza los riñones se filtra en el corpúsculo de Malpigi, entre los capilares glomerulares y la cápsula de Bowman.
- Composición y concentración del filtrado similar a la del plasma, aunque sin proteínas y células sanguíneas.
- Si hay albúmina en orina es que el mecanismo de filtración falla.
- Sólo filtra la fracción libre de cualquier sustancia, no la unida a proteína.



- Los riñones reciben alrededor de una $\frac{1}{4}$ parte del GC \rightarrow **1200 ml/min pasan por el riñón**
- **660 ml plasma /min disponible para filtrar** (para un hematocrito del 45%).
- Filtra el 20% a través del glomérulo $\rightarrow\rightarrow$ **132 ml/min** o **190 L/día.**
- El volumen total de plasma (**3 L**) es filtrado en los riñones unas **60 veces/día.**



Esta capacidad de procesar enormes volúmenes de plasma permite a los riñones excretar gran cantidad de desechos y regular de manera muy precisa los constituyentes del medio interno.

- Si todo ese filtrado se secretara como orina moriríamos deshidratados
- Conforme el filtrado glomerular atraviesa el túbulo renal, **alrededor del 99%** del agua y gran parte de los iones Na^+ son transferidos desde la luz tubular hacia la sangre (reabsorción).
- Al final, sólo son excretados en la orina un **1 % del agua filtrada (aprox. 2L)**.
- En este proceso de formación de la orina, **el filtrado sufre un intenso proceso de transformación a lo largo de la nefrona.**

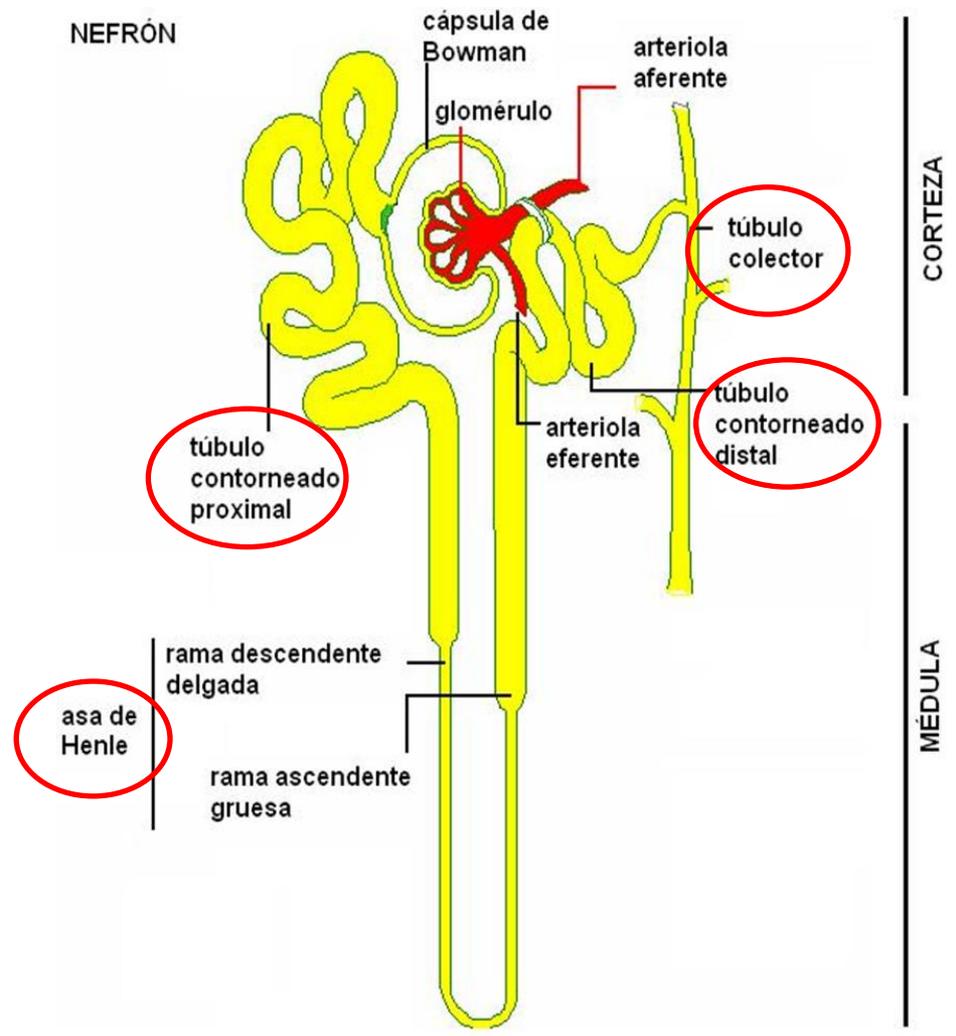


ZONAS FUNCIONALES DE REGULACIÓN DE LOS LÍQUIDOS Y ELECTROLITOS

- El riñón regula la composición iónica y el volumen de la orina a nivel de 5 zonas funcionales a lo largo de la nefrona mediante:

La reabsorción (activa/pasiva) de iones
Reabsorción pasiva de agua





TÚBULO CONTORNEADO PROXIMAL

- Reabsorción **60%** del filtrado glomerular de forma isoosmótica, por la gran capacidad de reabsorción para el ClNa y CO_3HNa y a la gran permeabilidad de este epitelio para el agua.

H_2O	60%
NaCl	55%
K^+	65%
CO_3H	85%

- La absorción de Na^+ se acompaña siempre de la absorción pasiva de H_2O .
 - También se reabsorben Ca^{+2} y Mg^{+2} .
- 

- El líquido que abandona el **TCP** continua siendo **isotónico con relación al filtrado (y por ende con respecto al plasma)**.
- También se reabsorbe el **100% de glucosa y aminoácidos y otros solutos orgánicos**.
- Si no fuera por la **extensa reabsorción de solutos y agua en el TCP, el organismo** de los mamíferos **se deshidrataría rápidamente** y perdería su osmolaridad normal.
- La **riqueza de transporte a este nivel exige la existencia de múltiples bombas iónicas y canales de difusión pasiva y facilitada** a través de las células y a través de las uniones intercelulares.



Sistema secretor de ácidos y bases

- En este segmento, también hay **procesos de secreción activa específicos para ácidos y bases orgánicas**, que son **utilizados por sustancias endógenas como por numerosos fármacos** para ser secretados.
- Muchos **diuréticos son secretados activamente hacia la luz tubular y desde ahí actúan a lo largo de la nefrona**. Estos diuréticos compiten con el **ácido úrico**, en su acceso a filtrado tubular. Ello explica la **hiperuricemia** que se observa con algunos diuréticos.
- **Penicilina y probenecid (8h y 4 h)**.



ASA DE HENLE

- Consta de una rama descendente y una rama ascendente, y esta última presenta una porción delgada y otra gruesa.
- Las modificaciones en la osmolaridad del líquido que recorre el asa de Henle está condicionadas por:

Diferente capacidad de transporte de ambas ramas:

- ❖ La descendente es permeable al H_2O y carece de sistemas de transporte activo.
- ❖ La ascendente es impermeable al H_2O y reabsorbe Cl^- y Na^+ por transporte activo.



Rama descendente

- Impermeable a cualquier elemento que no sea el agua (carece se sistemas de transporte activo). El líquido procedente del TCP que penetra en esta rama descendente va perdiendo H_2O pasivamente, al salir ésta a favor del gradiente osmótico que va encontrando en su recorrido hacia la médula.
- En consecuencia \uparrow la osmolaridad a lo largo de dicha rama descendente, **cuadruplicándose la concentración** de sal en el líquido tubular (orina hipertónica).
- El filtrado que alcanza el extremo del asa presenta una osmolaridad elevada (~ 1200 mosmol/L) frente a los 300 del filtrado inicial.



Rama ascendente

- Por el contrario la rama ascendente es muy poco permeable al H_2O .
- En la porción gruesa se produce, reabsorción de $ClNa$ (difusión activa), no acompañada de agua, con lo que disminuye en las ramas ascendentes la osmolaridad del líquido tubular → hipotónico y es así como alcanza el TCD.
- Razón por la que esta rama ascendente se conoce también como segmento “diluyente”
- En esta porción se reabsorbe ente el 25 y 30% del Na^+ filtrado.



TÚBULO CONTORNEADO DISTAL

- **Reabsorción del 5-10% de Na^+ y Cl^- filtrado.** El filtrado del TCD es hipotónico respecto al plasma y tiene las mismas características que la rama gruesa del asa de Henle: **es impermeable al H_2O .**
- Por tanto, la reabsorción de NaCl junto a la impermeabilidad de la unión intercelular al agua, diluyen aun más el filtrado remanente → **“Segmento diluyente próximo”.**
- En esta parte de la nefrona se regula la reabsorción/excreción de Ca^{2+} , puesto que la PTH y calcitriol potencia la reabsorción de este catión.
- La PTH aumenta el número de canales de Ca^{2+} en la membrana luminal, facilitando la difusión pasiva de Ca^{2+} a la célula epitelial y, su transporte posterior por un **intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ al líquido intersticial.**

TUBO COLECTOR

- Representa sólo el **2-5%** de la reabsorción de NaCl.
- Esta porción de la nefrona muestra una permeabilidad baja tanto para solutos como para el H₂O.
- El movimiento de iones y agua en esta porción es controlado:

Aldosterona → NaCl

ADH o vasopresina → H₂O



Reabsorción de Na⁺

- En las células principales del TCD y TC hay **reabsorción activa de Na⁺ asociada a secreción de K⁺ regulado por la aldosterona.**
- Si hay una **hipotensión arterial y niveles bajos de volemia**, se libera la **proteasa renina** desde las células yuxtaglomerulares.
- Esa enzima transforma el angiotensinógeno en angiotensina I y esta a su vez es transformada por la ECA en angiotensina II. **La Angiotensina II es el principal estímulo para la liberación de aldosterona.**



- La aldosterona actúa en conservando Na^+ y promoviendo la excreción de K^+ e incrementando así la TA.
- La aldosterona ejerce un **efecto rápido** actuando por medio de la **unión a receptores en la membrana basolateral** (que estimula el intercambiador Na^+/K^+) y a un **efecto retardado** al unirse a **receptores intracelulares** que controlan la síntesis de una proteína mediadora específica que activa los canales de Na^+ de la membrana apical.
- **A largo plazo** también aumenta la actividad de la bomba de Na^+ de la membrana basolateral.



Reabsorción de H₂O

- También hay reabsorción de H₂O que es regulada por la ADH liberada por la neurohipófisis.
- La ADH aumenta la permeabilidad de las células tubulares. Promueven la reabsorción de H₂O en acción mediada por el AMPc, generando un fluido tubular hipertónico en relación con el fluido intersticial.
- La ADH se une a los receptores V₂ de la membrana basolateral para potenciar la expresión de acuaporinas (canales de agua) en las membranas apicales.



- Cuando la nefrona se torna permeable al H_2O , permite su reabsorción pasiva (conforme el conducto colector atraviesa la región hiperosmótica de la médula) y, por tanto la **excreción de una orina concentrada**.
 - La liberación de la ADH se produce en respuesta a cambios en la osmolaridad del plasma. De forma que se reabsorbe más o menos H_2O con el fin de restaurar la tonicidad normal.
 - En ausencia de ADH, el epitelio del conducto colector es impermeable al H_2O , por lo que se origina una **orina diluida**.
 - Un déficit de secreción de ADH o de su acción sobre el riñón producen **diabetes insípida**, un trastorno en el que los pacientes excretan grandes volúmenes de orina diluida.
- 

CLASIFICACIÓN DE LOS DIURÉTICOS

- ❖ Inhibidores de la anhidrasa carbónica
- ❖ Diuréticos osmóticos
- ❖ Diuréticos del asa
- ❖ Diuréticos tiazídicos
- ❖ Diuréticos ahorradores de K^+



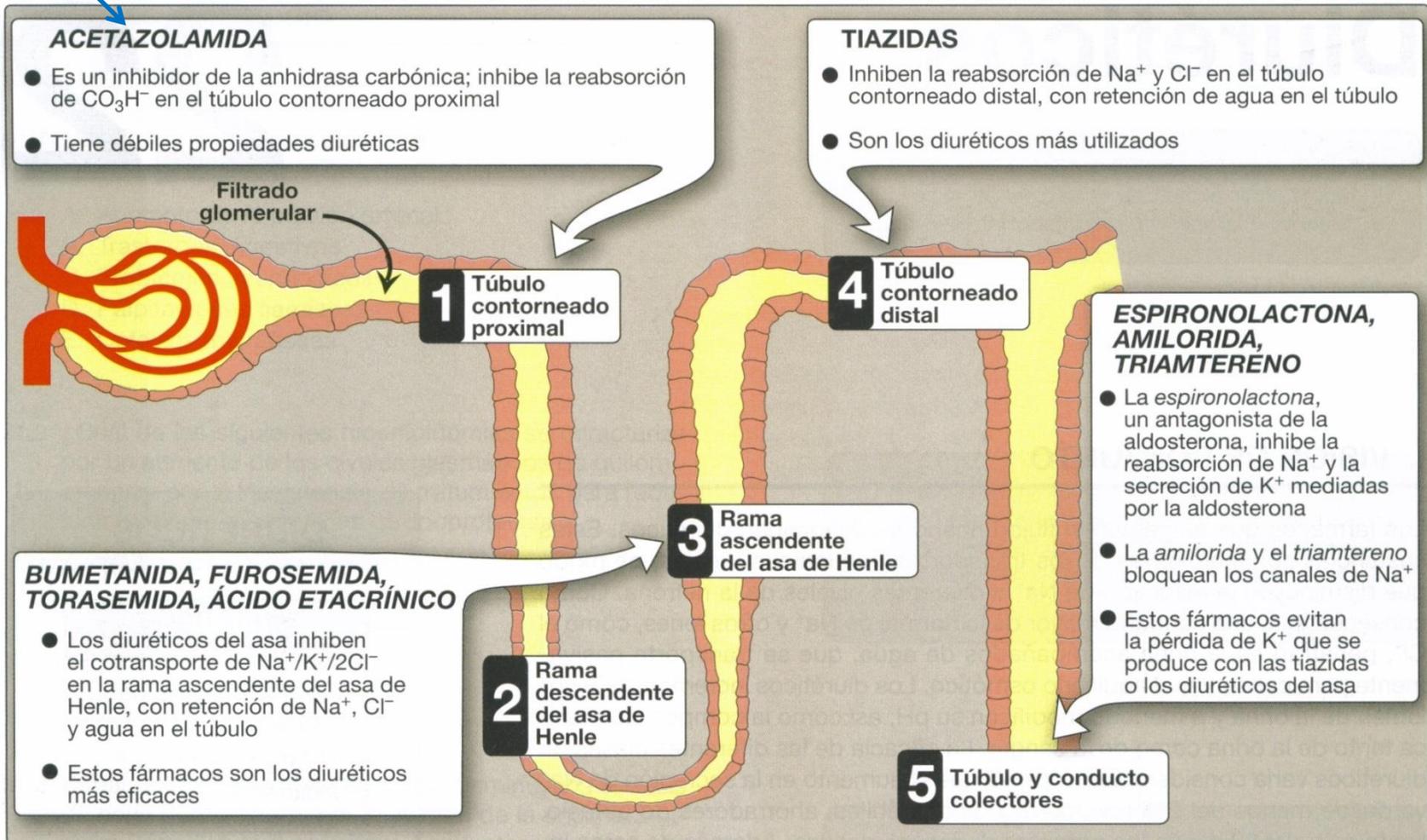
INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA

Acetazolamida

*Poco usados como
diuréticos
5% Na⁺*

- *Actúan a nivel del TCP*, zona donde se absorbe la mayor cantidad de Na⁺.
- No inducen una pérdida importante de Na⁺, pues el Na⁺ no reabsorbido en el túbulo proximal, es reclamado por la rama ascendente del asa de Henle y el TCD.
- No suelen utilizarse como diuréticos, sino por el resto de sus acciones farmacológicas, ya que son poco eficaces





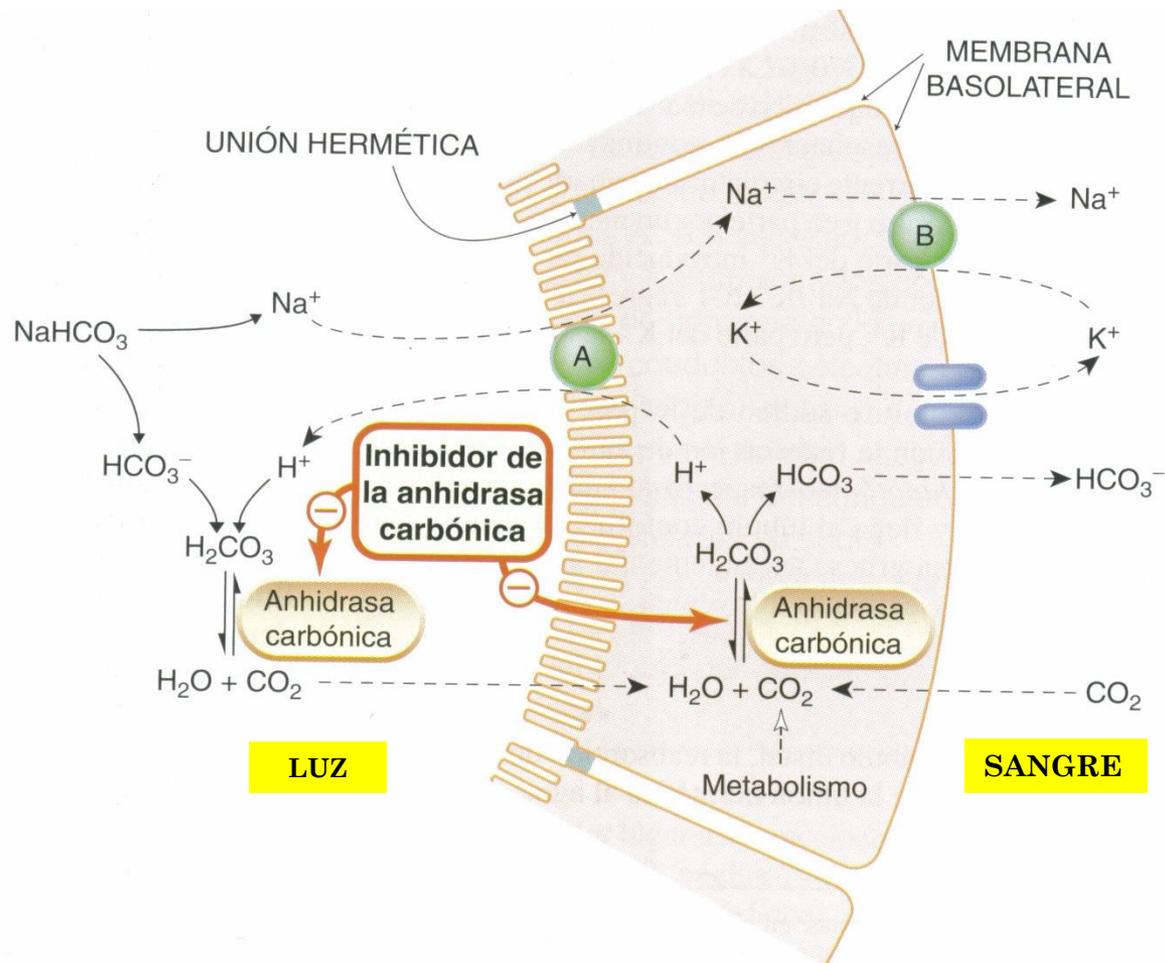
Fuente: Farmacología. Harvey and Champe



Mecanismo de acción

- **Inhibición reversible de la AC** intracelular y de la membrana apical del epitelio del TCP.
- Reducción del intercambio Na^+ y H^+ , por lo que se retiene CO_3H^- en la luz tubular (orina alcalina).
- Se produce incremento de la excreción de CO_3H^- , Na^+ y H_2O .
- La pérdida renal de CO_3H^- $\rightarrow\rightarrow$ **Acidosis metabólica hiperclorémica moderada.**
- A medida que \downarrow niveles de CO_3H^- en sangre \rightarrow \downarrow Efecto diurético \rightarrow \downarrow Eficacia diurética al cabo de varios días de tratamiento.





Túbulo contorneado proximal

Fuente: Farmacología Básica y Clínica. Velázquez



Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del glaucoma

- Reduce la presión intraocular en el glaucoma de ángulo abierto, probablemente por bloqueo de la AC en el cuerpo ciliar ocular → Reduce la formación humor acuoso.
- Útil en el tratamiento crónico, pero no en el ataque agudo (es preferible la pilocarpina cuya acción es inmediata).

Epilepsia

- En determinados tipos de epilepsia infantil.



Mal de altura

- Profilaxis en individuos que ascienden rápidamente por encima de los 3000 m.
- La pérdida de CO_3HNa por la orina produce acidosis metabólica leve, lo que estimula la ventilación pulmonar mejorando así la saturación arterial de oxígeno y contrarrestando más rápidamente los efectos de la hipoxia tisular
- Administrada durante las 5 noches anteriores a la ascensión, **evita la aparición de astenia, disnea, mareos, náuseas y edema cerebral y pulmonar.**



Efectos adversos

Acidosis metabólica leve

Hipopotasemia

Formación de cálculos renales

Somnolencia y parestesias

Contraindicaciones

- Pacientes con cirrosis hepática, ya que pueden reducir la excreción de NH_4^+ y producir **encefalopatía hepática**.



DIURÉTICOS OSMÓTICOS

Manitol (i.v.)
Isosorbida

*Más acuareéticos que
saluréticos*

- Fármacos hidrofílicos simples que filtran en su totalidad a través del glomérulo, no se reabsorben, son casi inertes, y son excretados por los túbulos colectores.
- Aumentan la presión osmótica tubular, inhibiendo la reabsorción de H_2O en los segmentos permeables a la misma (**TCP y porción descendente del asa de Henle**) →→ **Diuresis por osmosis.**



- La salida de H_2O de los compartimentos intracelulares **aumenta el volumen extracelular** (\uparrow volemia), **lo cual produce inhibición de la liberación de renina**, que impide aún más el desarrollo de edemas.
- Excretan solo una pequeña cantidad de sal, pues **sobre todo se emplean para eliminar agua** \rightarrow **No son útiles para tratar aquellos procesos con retención de Na^+** .



Indicaciones terapéuticas

- **Insuficiencia renal aguda**, para mantener el flujo urinario, ya sea por shock o por la ingestión aguda de sustancias tóxicas (salicilatos, barbitúricos..).
- **Edema cerebral** (disminuye la hipertensión intracraneal)
- **Hipertensión intraocular** (ataques agudos de glaucoma y en cirugía ocular).

Al aumentar la presión osmótica extraen H₂O del ojo y el cerebro → Ataques agudos de glaucoma o para controlar esta presión ocular antes y después de cirugía oftálmica.

Efectos adversos

- **Expansión del volumen extracelular.** El manitol se distribuye rápidamente en el compartimento extracelular y extrae agua del compartimento intracelular.
- **Deshidratación**, si no se repone agua adecuadamente.
- Cefaleas, náuseas y vómitos.
- **Hiponatremia** → Peligrosos en ICC → **Edema pulmonar**

El manitol induce la salida de agua desde las células al líquido extracelular lo que produce hiponatremia, hasta que se produce la diuresis, entonces hipernatremia.

Contraindicaciones

- En pacientes que ya tienen demasiado líquido en el cuerpo como ocurre nefropatía grave o en la **insuficiencia cardíaca** (pueden **producir edema pulmonar** debido a la expansión del volumen intravascular).
- **Anuria**, pues pueden producir sobrecarga circulatoria.
- **Hemorragia intracraneal** (por aumentar el flujo sanguíneo cerebral)



TIAZIDAS Y AFINES

Clorotiazida

Hidroclorotiazida

Bendroflumetiazida

Indapamida

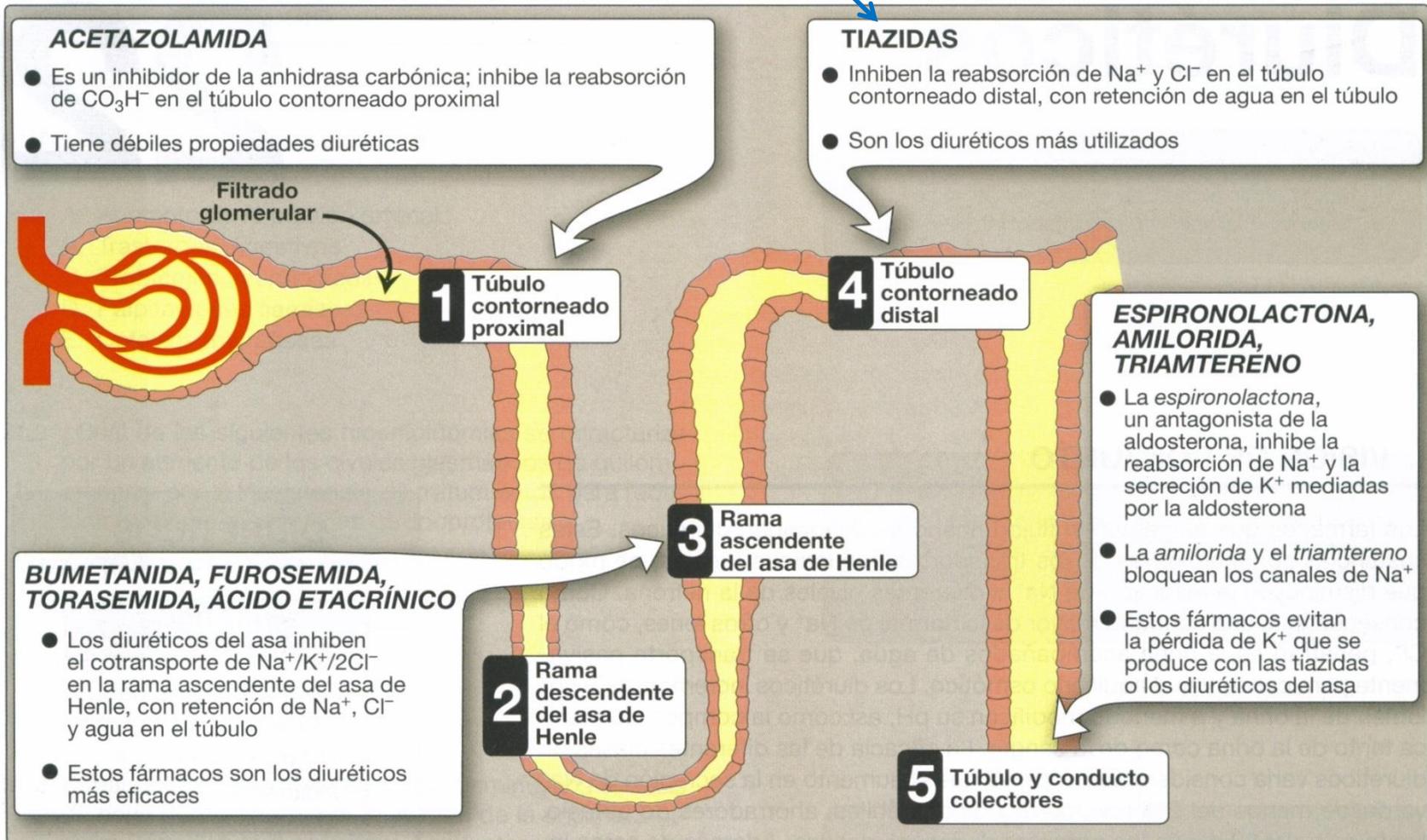
Xipamida

Clortalidona (Higrotona ®)

*Son los diuréticos más
usados
5-10% Na⁺*

- Compuestos derivados de las sulfamidas. Denominados “diuréticos de techo” → Al aumentar la dosis no hay incremento del efecto.
- Acción diurética moderada.





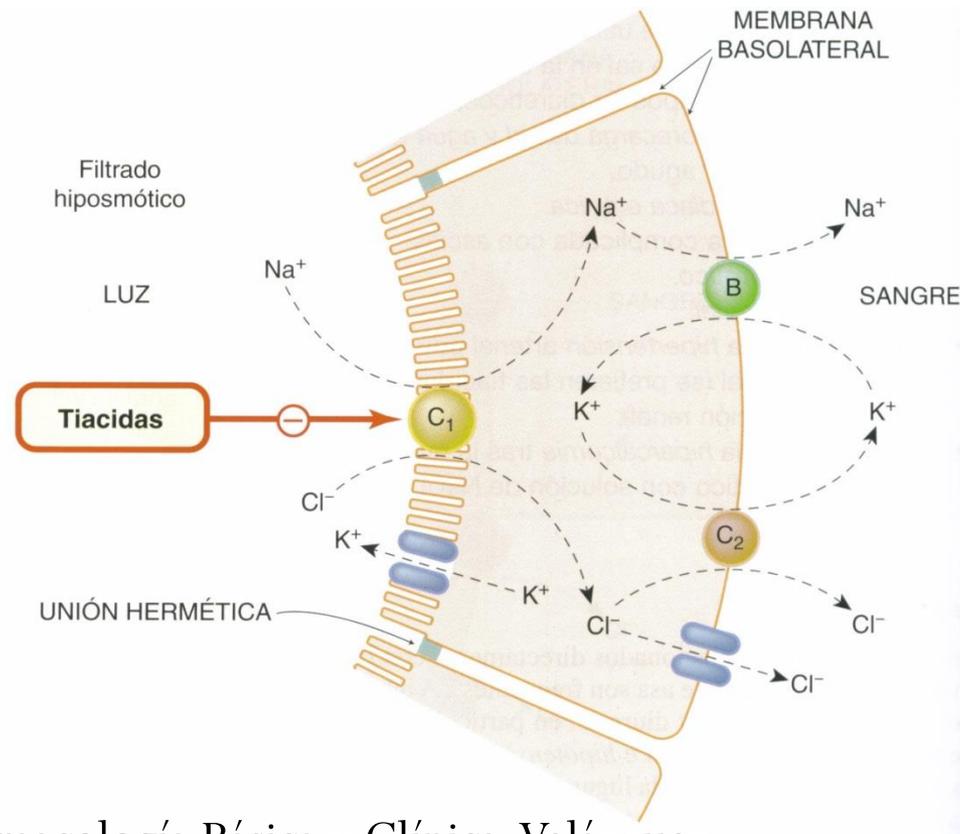
Fuente: Farmacología. Harvey and Champe



Mecanismo de acción

- Actúan en el TCD, bloqueando el sistema de cotransporte Na^+/Cl^- → Aumentan la excreción de Na^+ y Cl^- .

Túbulo conformedado distal



Fuente: Farmacología Básica y Clínica. Velázquez

Acciones

- Alcanzan su lugar de acción tras sufrir filtración glomerular y secreción tubular → Pierden eficacia cuando disminuye la función renal.
- **Hiperosmolaridad urinaria acentuada** (Na^+ y Cl^-) que no se da en los otros diuréticos, por actuar en el segmento diluyente lo que impide una orina diluida.
- Tienen también **cierta capacidad de inhibir la AC**, que no tiene repercusión global en la acción diurética, pero hay una menor disponibilidad de H^+ en el TCD para ser intercambiado con el Na^+ → Llegará más Na^+ al TCD.



- Como aumentan la cantidad de Na^+ en el filtrado que llega al TC, también **aumenta el intercambio de K^+ por Na^+ → Pérdida continua de K^+** si el empleo de estos fármacos es prolongado.
- **Disminuyen la excreción de Ca^{2+} urinario** porque promueven su reabsorción.
- **Disminución de la RVP, por relajación del músculo liso arteriolar.**

Inicio del efecto **1-2 h**

Efecto máximo **4-6 h**

Duración efecto **8-12**, excepto clortalidona (48-72 h)



Indicaciones

- **HTA**
- **Edemas** secundarios a una ICC, una hepatopatía o un síndrome nefrótico
- **Diabetes insípida nefrógena**, por su capacidad para producir una orina hiperosmolar. Pueden sustituir la ADH. **Diuresis de 11 L/día → 3 L/día**
- **Nefrolitiasis** causada por hipercalciuria (oxalato calcico) idiopática, ya que reduce la formación de nuevos cálculos, pues disminuyen la excreción de calcio.
- **Sobredosis de fármacos**



Efectos adversos

- **Hipokalemia** → Peligro de arritmias ventriculares. La activación del SRAA por disminución de la volemia contribuye significativamente a las pérdidas urinarias de K^+ .
- **Hiponatremia** → Por aumento de la ADH causado por la hipovolemia, y por disminución de la capacidad de dilución renal y aumento de la sed. Se puede prevenir limitando la ingesta de agua. Puede ser potencialmente grave especialmente en ancianos.
- **Hipovolemia** que puede producir hipotensión ortostática
- **Hipercalcemia**.



- **Hiperglucemia.** Por inhibición de la secreción insulínica.
 - **Hiperuricemia y gota.** Por reducción de la cantidad de a. úrico excretada por el sistema secretor de ácidos orgánicos.
 - **Hiperlipidemia.** Aumentos del 5-15% de colesterol sérico.
 - Disfunción sexual
 - **Hipersensibilidad** (depresión médula ósea, dermatitis, vasculitis necrosante o nefritis intersticial). Sobre todo en pacientes alérgicos a las sulfamidas.
- 

Contraindicaciones

- Pacientes con **hiponatremia, hipokalemia o hipercalcemia.**
- **Hiperuricémicos y gotosos.**
- **Pacientes que toman glucósidos cardíacos.**
- **Diabetes mellitus.** Las tiazidas pueden desenmascarar una diabetes latente
- **Insuficiencia renal aguda**



DIURÉTICOS DEL ASA

Bumetanida

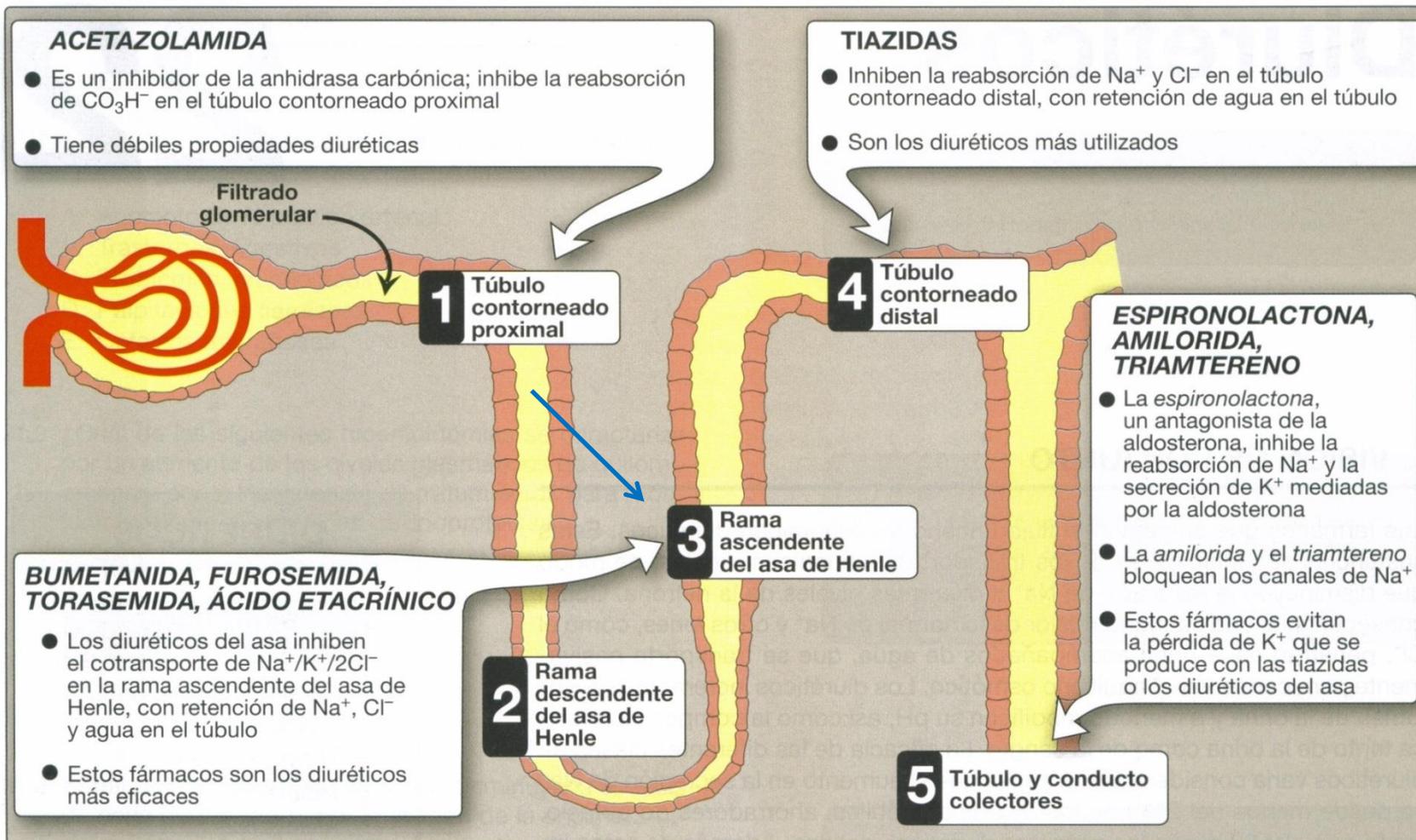
Furosemida (Seguril®)

Torasemida (Dilutol®)

Ácido etacrínico

*Son los diuréticos más
eficaces
15-25% Na⁺*

- También conocidos como **diuréticos de alta eficacia** o de alto techo, son **los más eficaces**.
 - Excreción → **4 l orina/día**.
 - Circulan **unidos a proteínas plasmáticas**, por lo que no sufren filtración glomerular; **se secretan por el TCP**.
- 

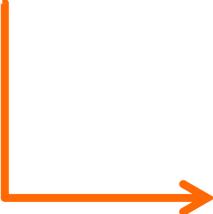


Fuente: Farmacología. Harvey and Champe



Mecanismo de acción

- Actúan en la **porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle.**
- **Inhiben al cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ que existe en la membrana luminal → Disminuyendo la reabsorción de estos iones.**



Al TCD y TC llega abundante cantidad de agua y sal, que son incapaces de ser reabsorbidas y, por tanto, son excretadas.



- Aumento de la excreción de K^+ , en parte por la inhibición cotransportador $Na^+/K^+/2Cl^-$ y en parte por aumento de la actividad de la aldosterona, a nivel del TC, la cual facilita la excreción de K^+ (por intercambio con el Na^+).
- Inhiben la reabsorción de Ca^{2+} -a diferencia de las tiazidas- y Mg^{2+} .
- Puede producirse hipomagnesemia. Sin embargo, el Ca^{+2} es reabsorbido a nivel del TCD gracias a la vitamina D y PTH, por lo que difícilmente se produce hipocalcemia.



- Por otra parte, dado que la rama ascendente gruesa también es parte del segmento diluyente, **estos fármacos bloquean la capacidad del riñón de excretar una orina diluida** durante la hidropenia
- Su administración continuada produce reducción de la excreción de **ácido úrico**, probablemente por competición entre el diurético y el ácido úrico por el mecanismo secretor de ácidos orgánicos a nivel del túbulo proximal.
- Producen **vasodilatación renal**, por incrementar la síntesis de PG. Los AINES reducen su efecto diurético.



Furosemida:

- **Vía oral**, inicio del efecto por vía oral **30-60 min**, efecto máximo **1-2 h.** y duración **4-6 horas**.
- Por **vía iv** (para urgencias) diuresis a los **5 min**, efecto máximo a los **30 min**. Diuresis completa en **2 h**.



Indicaciones

- Edema agudo de pulmón como tratamiento de emergencia.
- Oliguria secundaria a un fracaso renal agudo.
- Edemas producidos por ICC, hepatopatía o un síndrome nefrótico, cuando ya no responden a las tiazidas.
- HTA, que no responde a otros diuréticos.
- Hipercalcemias e hiperpotasemias



Efectos adversos

- Hipokalemia.
- Hiponatremia
- Hipotensión e hipovolemia.
- Hiperuricemia → Gota
- **Alcalosis metabólica.** El aumento de la llegada de Na^+ al TC, lo que provoca un incremento de la secreción de iones K^+ e H^+ .
- Ototoxicidad, relacionada con la dosis suele ser reversible. Más frecuente en casos de disminución de función renal y en combinación con antibióticos aminoglucosídicos.



Contraindicaciones

- En pacientes con **deterioro renal grave**
- Precaución en aquellos pacientes que toman **glucósidos cardíacos**.
- Hipovolemia o deshidratación.
- Embarazo y lactancia.
- La asociación con antibióticos aminoglucósidos, por el riesgo de ototoxicidad.

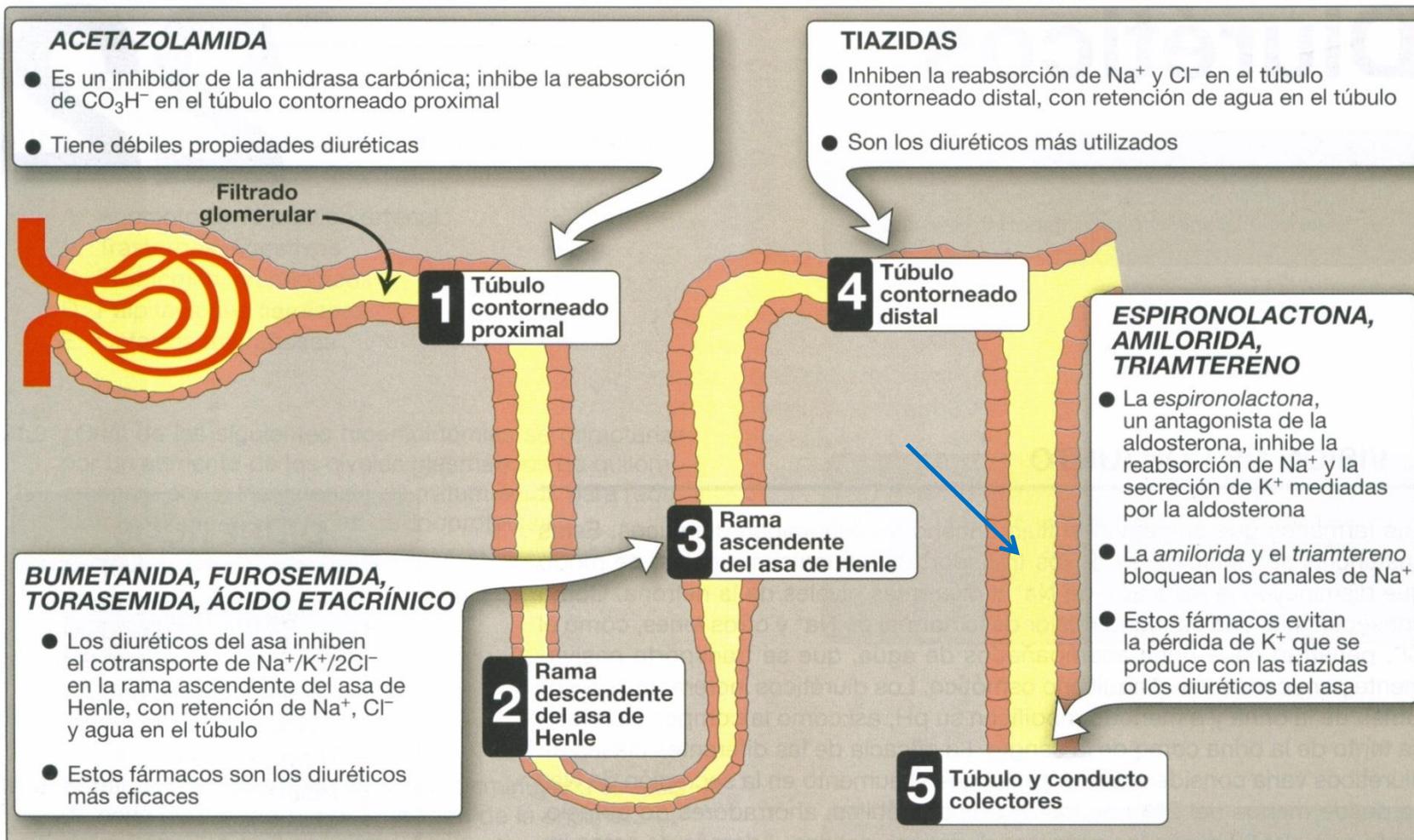


AHORRADORES DE POTASIO

Diuréticos débiles
2-3% Na⁺

- Aumentan la excreción de Na⁺ y reducen la excreción de K⁺ mediante la **inhibición de los efectos de la aldosterona** a nivel del tubo colector cortical y porción terminal del túbulo distal.
- Ideales par el tratamiento de la HTA asociados con las tiazidas.
- Necesario controlar los niveles de K⁺ .





Fuente: Farmacología. Harvey and Champe



- La inhibición de los efectos de la aldosterona es llevada a cabo por **antagonismo directo de receptores de mineralocorticoides (espironolactona, eplenorona)**, o por **inhibición del transporte de Na⁺ a través de los canales iónicos en la membrana luminal (triamtereno y amilorida)**

1. Antagonistas de la aldosterona

Espironolactona

Eplenorona

2. Inhibidores del transporte de Na⁺ a nivel de los canales iónicos

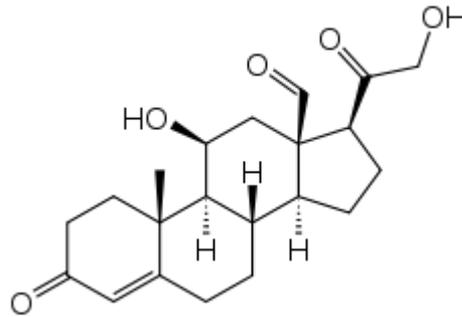
Triamtereno

Amilorida



ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA

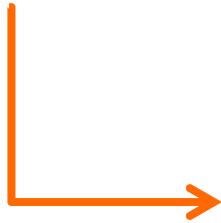
- Antagonistas competitivos de la aldosterona (hormona mineralcorticoide), **inhiben la reabsorción de Na^+ y la excreción de K^+ en el TC.**



- Tanto la **espironalactona** como la **eplenerona** son esteroides sintéticos.
- La unión de la **aldosterona** a sus receptores específicos en las células epiteliales del TC **favorece la reabsorción de Na^+ y la excreción de K^+ .**



- Por el contrario, el bloqueo del receptor de la aldosterona impide la activación de los canales de Na^+ y de bombas de Na^+ (preexistentes en la membrana celular basolateral).



Ellos interfieren la reabsorción Na^+ y la salida de K^+

- Su eficacia diurética va a depender de los niveles endógenos de aldosterona. Cuanto más altos sean, mayor será el efecto de estos fármacos sobre la diuresis.
- Únicos diuréticos que no necesitan acceder a la luz tubular para inducir diuresis.



- 2-3 días para alcanzar el efecto diurético máximo.
- **En monoterapia** → Efecto muy limitado ya que las células del TC tienen una capacidad limitada para reabsorber solutos.
- En consecuencia el bloqueo de los canales de Na^+ en esta parte de la nefrona originara solo en un ligero aumento de la tasa de excreción de NaCl (2%).



Indicaciones

- HTA asociados con las tiazidas o con diuréticos del asa, para prevenir las pérdidas de K.
- Insuficiencia cardíaca. La espironolactona evita el remodelado cardíaco (↑ supervivencia).
- Diurético de elección en la cirrosis hepática (con o sin ascitis).
- Hiperaldosteronismo primario (síndrome de Conn) y secundario.



Reacciones adversas

- **Hiperkalemia.** Necesario controlar niveles de K^+ (ancianos, insuficientes renales o cuando se asocian suplementos de K^+ o fármacos como IECA o ARAII).
- Ginecomastia, impotencia sexual, atrofia testicular, hipertrofia de próstata, alteraciones menstruales → Acción sobre los receptores androgénicos y gestagénicos. Menos frecuentes con la epleronona.
- Trastornos digestivos frecuentes.

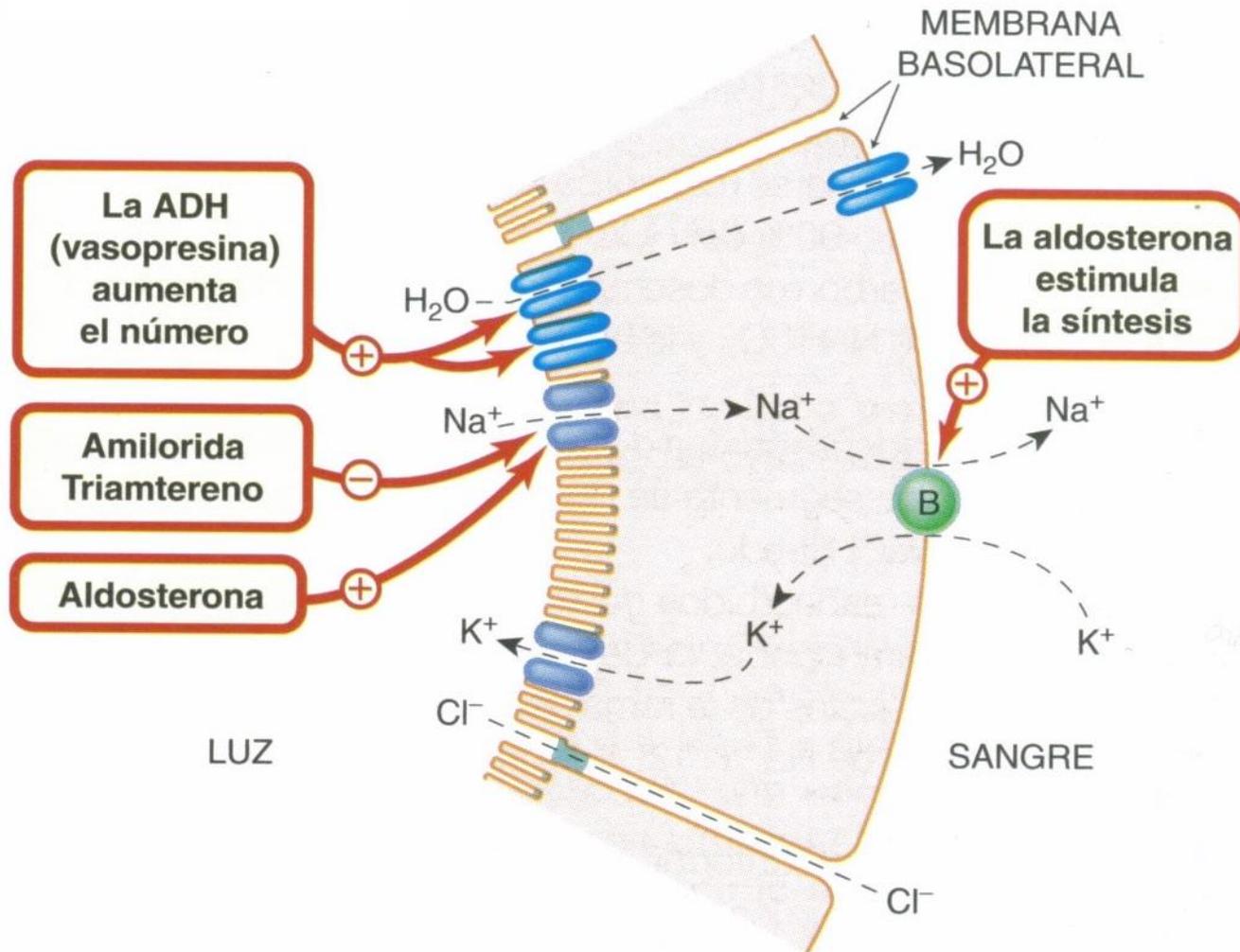
Contraindicaciones

- Hiperkalemia, insuficiencia renal y en casos de hipersensibilidad a estos compuestos.

INHIBIDORES DEL TRANSPORTE DE SODIO

- Triamtereno y amiloride, **actúan en el TCD y el comienzo del TC.**
- **Los canales de transporte del Na^+ de la membrana luminal** son la vía de entrada para el Na^+ hacia la célula gracias al gradiente electroquímico creado por la ATPasa-Na^+ de la membrana basolateral.
- **Este paso** origina una diferencia de potencial transepitelial que **proporciona la fuerza electromotriz necesaria para la secreción de K^+ hacia el lumen a través de los cana de K^+ presentes en la membrana luminal.**





Túbulo colector

Fuente: Farmacología Básica y Clínica. Velázquez



- El bloqueo de los canales de Na^+ por estos diuréticos → Atenúa la tasa de excreción de K^+
- Al igual que los AA, estos diuréticos presentan una **eficacia limitada**, puesto que también actúan en la nefrona distal , donde unicamente tiene lugar una pequeña parte de la **reabsorción de ClNa (2%)**
- **Acciones similares a la espironolactona**, pero su capacidad de bloquear el intercambio Na^+/K^+ en el tubo colector **no depende de la presencia de aldosterona.**



Indicaciones

- Asociados a los inhibidores del asa o tiazidas por su capacidad como ahorradores de K^+ .

Efectos adversos

- **Hiperpotasemia** (contraindicados en insuficiencia renal y en pacientes con que toman IECA, suplementos de K^+).
 - El triamtereno, por su estructura, podría comportarse como un **débil antagonista del ácido fólico** y desarrollar **megaloblastosis**,
 - El **triamtereno** por su escasa solubilidad puede precipitarse en la orina y originar **cálculos**.
- 