

## Diuréticos

Por el Dr. Fernando F. BATLLE

Los diuréticos son sustancias que aumentan el volumen urinario por acción directa sobre el riñón. Se emplean casi exclusivamente para combatir los estados edematosos; ocasionalmente para tratar la insuficiencia renal aguda post-operatoria, post-transfusional, intoxicación mercurial, shock, etc. En este trabajo, consideraremos su empleo en cardiología.

El edema está constituido por un aumento del líquido extracelular y aunque teóricamente puede ser causado por un incremento en la ingestión de agua y electrolitos, en la gran mayoría de los casos se debe a disminución en la excreción de orina; ello es válido tanto en el edema cardíaco como en el renal, hepático u hormonal lo que explica por qué, en líneas generales, su tratamiento sea muy semejante. Los iones más importantes del líquido extracelular son el cloro, el bicarbonato y el sodio; este último es el primariamente afectado en la formación del edema, a lo que se agrega un aumento proporcional del agua. Por todo ello, el líquido intersticial está aumentado en cantidad, pero su composición y osmolaridad es la normal. Sólo en los casos graves y crónicos de insuficiencia cardíaca puede haber una retención hídrica superior proporcionalmente a la de los electrolitos y la consiguiente hipoosmolaridad. Esta situación se conoce en clínica con el nombre de hiponatremia por dilución y su patogenia no es bien conocida aún.

Las causas de la retención primaria de sodio con la consiguiente acumulación de agua no están totalmente aclaradas. Se sabe que el filtrado glomerular está sensiblemente disminuido y que la oferta a los túbulos es menor, por lo que la reabsorción es más completa (desequilibrio glomérulo-tubular) y que en los cuadros severos está aumentada la secreción de aldosterona, hormona mineralocorticoide de la corteza suprarrenal cuyo efecto sobre el riñón es el de retener sodio y eliminar potasio, lo que conduce a una sensible disminución del sodio excretado por la orina. Sin embargo, la

falta de correlación entre el filtrado glomerular, la actividad de la aldosterona y el sodio eliminado, junto con otros hechos experimentales, hacen que actualmente se considere que debe existir algún otro mecanismo no bien conocido que regule la excreción y absorción del sodio; se lo denomina "tercer factor".

En la fisiopatología de los edemas el funcionamiento capilar desempeña también un importante papel. Desde Starling se conoce que en el intercambio entre el capilar y los tejidos hay 5 factores que tienen especial importancia: el estado de la pared capilar, la presión hidrostática, la presión coloide-osmótica, la presión tisular y la circulación linfática. La alteración de cada uno de ellos es capaz de producir edemas según las circunstancias. Para el caso del edema cardíaco, la que está alterada es la presión hidrostática, que se encuentra aumentada porque la hipertensión venosa se transmite por vis a tergo a las vénulas y por éstas al sector venoso del asa capilar, con lo que se perturba el equilibrio en el intercambio hidroelectrolítico a través de la pared capilar y acumulación de líquido en el intersticio (edema).

Hechas estas breves consideraciones fisiopatológicas, queremos recordar que la mayor parte —y la más grave— de la sintomatología de la insuficiencia cardíaca tanto crónica como aguda (edema de pulmón) se debe a la retención hidrosalina en determinados territorios: en el pulmón en la insuficiencia izquierda y en los órganos irrigados por la circulación sistémica en la insuficiencia derecha. Es por ello que el objetivo primordial en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca debe ser en primer término, corregir dicha alteración, y en segundo lugar, evitar, mediante medidas adecuadas, su repetición.

Para lograr este objetivo disponemos de tres recursos, que de acuerdo a las circunstancias clínicas de cada caso en particular se emplearán aisladamente, o lo que es mucho más

común, en forma simultánea. El primero es corregir la falla cardíaca para lo cual muy a menudo el mejor recurso es el empleo de cardiotónicos, pero no debe olvidarse que actualmente hay muchas afecciones susceptibles de tratamiento médico, quirúrgico o electrónico. Podríamos citar para el primer grupo el hipertiroidismo, para el segundo, las lesiones valvulares y para el tercero diversos tipos de arritmias. El segundo recurso está constituido por el régimen hiposódico, cuya rigurosidad estará en relación directa con la severidad de la insuficiencia cardíaca, asociado a una moderada restricción de líquidos para evitar una sobrecarga cardíaca y prevenir la hiponatremia por dilución, es decir por insuficiente eliminación de agua. El tercero es el aumento de la cantidad de orina, que arrastra el sodio y cloro retenidos concomitantemente con el agua.

Los diuréticos empleados en cardiología desarrollan su actividad produciendo eliminación activa de sodio, a la que, pasivamente, siguen el cloro y agua. Se trata, en realidad, de natriuréticos. Teóricamente esta acción podría deberse a dos mecanismos: aumento del filtrado glomerular o disminución de la reabsorción tubular. Los estudios clínicos y experimentales han demostrado, fuera de toda duda, que su efecto se produce por **disminución de la reabsorción tubular**. Para que un diurético fuera ideal, es decir, que cumpliera con todos los requerimientos exigibles para este tipo de medicación, debería llenar una serie de condiciones: a) poseer acción sostenida y no brusca o violenta; b) tener acción natriurética potente; c) no producir excesiva pérdida de potasio; d) ser activo y bien tolerado, tanto por la vía enteral como por la parenteral; e) tener baja toxicidad y no provocar fenómenos de intolerancia. Es evidente que aún no poseemos dicho diurético, pero modernamente, mediante el empleo aislado de los existentes o su combinación adecuada estamos bastante cerca de esta meta.

A continuación y en mérito al espacio, estudiaremos solamente los diuréticos que empleamos en la práctica diaria y que consideramos dan los mejores resultados. Los consideraremos en tres grupos:

1º Diuréticos propiamente dichos o natriuréticos entre los que estudiaremos (por orden cronológico de aparición en terapéutica) a) los diuréticos mercuriales, b) las tiazidas y afines y c) derivados del ácido antranílico y fenoxiacético.

2º Antialdosterónicos y afines.

3º Diuréticos osmóticos.

**Diuréticos mercuriales:** Son compuestos orgánicos que contienen alrededor de 40 % de Hg a los que se agrega teofilina en proporción equimolecular para favorecer su absorción por vía intramuscular. Su lugar de acción no está debidamente aclarado, pero se considera que tienen efecto sobre el túbulo proximal y distal. Son los diuréticos que expolían menos potasio: ello se debe a que tienen una acción depresora sobre la secreción de potasio en el túbulo distal, aunque paradójicamente también favorecen la excreción del mismo por intercambio entre el ion sodio y potasio en el mismo lugar, hecho éste que vale para **todos** los diuréticos. Se lo emplea por vía inyectable, ya que por la oral o rectal su efecto es escaso y variable, y provoca irritación del tracto digestivo. La vía preferida es la intramuscular, ya que la endovenosa debe reservarse para casos de excepción, pues es capaz de producir ocasionalmente arritmias mortales (taquicardia y fibrilación ventriculares). La intolerancia está dada por tres causas: acción tóxica del mercurio, hipersensibilidad y manifestaciones secundarias a su efecto diurético. La intoxicación y fibrilación ventricular). La intolerancia está mercurialismo se debe a acumulación del mercurio en el organismo, ya sea por exceso de dosis o por mala eliminación renal (insuficiencia renal). El mercurialismo puede irritar el tracto gastrointestinal (estomatitis, vómitos, diarreas, colitis hemorrágica) y el riñón (albuminuria, cilindruria, hematuria y aún anuria) y actuar sobre el corazón respecto al cual ya mencionamos anteriormente la posible aparición de arritmias cardíacas. La hipersensibilidad es semejante a la de otras drogas (erupciones cutáneas, asma, fiebre, agranulocitosis, etc.). De las manifestaciones secundarias al efecto diurético la más importante es la alcalosis hipoclorémica, producida por pérdida de cloro y consiguiente aumento del bicarbonato plasmático y urinario de hidrógeno. Si bien dicho trastorno electrolítico no tiene manifestaciones importantes, provoca, en cambio, resistencia a las subsiguientes dosis de diuréticos mercuriales y debe ser corregida mediante el empleo de sales acidificantes (cloruro de amonio, 6 g. diarios). La hiponatremia por depleción con hipovolemia se obvia mediante el empleo inicial de dosis pequeñas (0.5 ml) para evitar diuresis copiosas. En realidad, todos los diuréticos potentes deben darse inicialmente en forma cautelosa para evitar este tipo de complicación.

La hipokalemia, en general, no llega a grados importantes como con otros diuréticos, lo que se debe, como ya se mencionó, a la inhibición de la secreción de potasio a nivel del túbulo distal por efecto del mercurio.

En la época actual, su ubicación en el "ranking" terapéutico ha descendido, indudablemente, pero aun hoy hay escuelas médicas que los emplean. Por nuestra parte, los usamos muy excepcionalmente y sólo en los casos en que no hemos hallado buena respuesta con las drogas que pasamos a considerar.

**Diuréticos tiazídicos:** Su aparición constituyó un importante avance terapéutico, por tratarse de compuestos activos por vía bucal, potentes y poco tóxicos. Dentro del grupo es costumbre agregar la clortalidona, que no es una tiazida sino un derivado de las talimidinas y la quinezona, derivada de las quinazolininas, que tienen acciones muy semejantes a las tiazidas. Todas ellas poseen un grupo sulfamilo, que les confiere cierta acción inhibidora de la anhidrasa carbónica, pero que no es sustancial para su efecto diurético. La clorotiazida, la primera sustancia de este tipo, fue sintetizada en 1957; a continuación apareció la hidroclorotiazida, 10 veces más activa y más tarde un gran número de sustancias del mismo tipo, algunas de ellas 500 veces más activas que la droga original, como ocurre con la politiazida, o 1000 veces, como es el caso de la ciclopentiazida. Pero es necesario aclarar que dicha actividad se refiere a la cantidad de miligramos necesarios para lograr el efecto máximo, pero sin superarlo ninguno de ellos. Esta mayor potencia se debe a la liposolubilidad de los compuestos: cuanto más liposoluble sea, más fácilmente atravesará las células del tracto intestinal y del túbulo renal. Se trata de sustancias de efecto diurético y natriurético muy potente, aunque algo inferior al de los mercuriales; a diferencia de éstos, no producen alcalosis hipoclorémica, pero en cambio dan lugar a hipokaliemias mucho más manifiestas, que con frecuencia requieren el agregado de sales de potasio. Actúan preponderantemente sobre el túbulo distal. Su efecto comienza alrededor de las 2 horas después de ser administrado, llega a su máximo a las 4-6 horas y dura generalmente unas 12 horas, salvo la clortalidona que actúa hasta las 48 horas. Aparte de su notable efecto diurético, tienen otras dos acciones farmacológicas utilizables en terapéutica: la antihipertensiva y, paradójicamente, la **antidiurética** en la diabetes insípida. Como efectos metabólicos indeseables, podemos mencionar el hipergluce-

mianta, que puede poner de manifiesto una diabetes latente o empeorar una ya existente, el aumento de la uricemia, capaz de desencadenar accesos gotosos, el aumento de la urea en los casos de compromiso renal, y la hiperamoniemia, que puede llevar al coma hepático. Los trastornos tóxicos propios son infrecuentes, pero puede observarse alergia cutánea, agranulocitosis, anemia, trombocitopenia y trastornos gastrointestinales.

El trastorno electrolítico más importante está dado por la hipokalemia a la que ya nos hemos referido anteriormente y que no se limita sólo a este tipo de diuréticos, sino al de los derivados del ácido fenoxiacético y del ácido antranílico, para los que también son válidas las consideraciones siguientes. Se caracteriza por debilidad muscular, apatía, mareos, íleo paralítico y trastornos cardíacos como los que se ven en la intoxicación digitalica. Esto se debe a que el bajo tenor de potasio sanguíneo sensibiliza a los pacientes a la acción tóxica de la digital, e inversamente, la administración de potasio protege en cierto modo de dicha acción. En el electrocardiograma se observa descenso del segmento ST, onda T negativa o  $-+$  y onda U prominente; por dicho motivo el intervalo QT aparente, se encuentra sensiblemente aumentado. De ahí que sea aconsejable, especialmente en los enfermos con miocardios severamente dañados, la administración rutinaria de sales de potasio.

**Derivados del ácido antranílico y del ácido fenoxiacético:** Están constituidos por la furseimida y el ácido etacrínico, respectivamente y son los diuréticos más potentes con que contamos en la actualidad; dicha potencia puede estimarse como igual para ambos aunque en el caso individual pueda haber diuresis mucho más marcadas con uno que con el otro. Su acción es muy rápida y comienza antes de la hora, llega al máximo a las 2 horas y se agota a las 6-8 horas. Por vía endovenosa dicho efecto comienza antes de los 15 minutos lo que los hace especialmente efectivos para el tratamiento del edema agudo de pulmón. En cuanto al sitio de acción, éste es triple pues además de actuar sobre el tubo proximal y distal, lo hacen también sobre el asa ascendente de Henle. Aparte de su intenso efecto diurético poseen, al igual que las tiazidas, acción antihipertensiva, antidiurética (en la diabetes insípida) y aumento de la urea, ácido úrico, glucemia y amoniemia e hipopotasemia. Los fenómenos tóxicos son semejantes a los observados con las tiazidas, excepto la sordera, transitoria

o permanente que no ha sido observada con éstas y que ha aparecido en algunos pacientes que recibieron edecrina o furseמידa. Pueden administrarse por vía oral o inyectable (la edecrina sólo por vía venosa y en esta forma farmacéutica no está en venta en nuestro país). La furseמידa viene en comprimidos de 40 mg y ampollas de 20 mg (como se absorbe totalmente en el aparato digestivo las dosis deben ser iguales) y la edecrina en comprimidos de 50 mg. La escasa toxicidad de la furseמידa hace que en casos de anuria se haya llegado a emplear un gramo (50 ampollas) o más para lograr diuresis, con resultados sumamente alentadores. Dada su rápida eliminación es muy importante saber que si con un comprimido no se obtiene respuesta satisfactoria, será inútil repetir dicha dosis a las pocas horas porque el efecto no será aditivo: habrá que ir doblando las dosis (cada 6-8 horas, por ejemplo) hasta conseguir la dosis útil menor y ésta sí se podrá repetir en el día.

**Antialdosterónicos y afines:** Consideraremos solamente las espirolactonas y el triamtirene; el amiloride cuya acción retenedora de potasio es muy intensa, tiene escasa acción diurética pero refuerza el efecto de otras drogas natriuréticas; aconsejamos usarlo con prudencia y en dosis pequeñas.

Las espirolactonas son sustancias esteroides de composición química parecida a la aldosterona por cuyo motivo pueden, por acción competitiva, desplazar a este mineralocorticoide de las células tubulares renales, anulando así su efecto retenedor de sodio y eliminador de potasio; la más útil del grupo resultó ser la espirolactona o Aldactone A. Es lógico que si no tiene efecto diurético propio, su actividad podrá ponerse de manifiesto sólo en aquellos estados edematosos en los que exista hiperaldosteronismo secundario, tal como ocurre en la insuficiencia cardíaca crónica y severa. Su acción es lenta y se pone recién de manifiesto al 2º o 3er. día. La dosis de Aldactone A es, en el comienzo, de 4 comprimidos de 25 mg, que después de unos días puede reducirse a la mitad.

El triamtirene es un suave natriurético con efecto antikaliurético, lo que lo hace muy útil como sustancia ahorradora de potasio. No es una antialdosterona, pues su efecto se observa experimentalmente tanto en perros normales como adrenalectomizados, por lo que debe considerárselo un antagonista no competitivo. La dosis habitual de triamtirene es de 100 mg 2 veces por día. Como regla general, no deben administrarse sales de potasio en los pacientes tratados con Aldactone A o triamtirene, para evitar posibles **hiperpotasemias**. Su asociación con las tiazidas, furseמידa y ácido etacrínico resulta de mucha utilidad.

**Diuréticos osmóticos:** Son sustancias no electrolíticas y no reabsorbibles que por su acción osmótica producen eliminación forzada de agua: las dos más empleadas han sido la úrea y el manitol. Este último es un azúcar preparado por reducción de la glucosa, que presenta ventajas sobre la úrea, por lo que nos referiremos exclusivamente a él. Se inyecta por vía endovenosa y se filtra por el glomérulo, no siendo absorbido ni excretado por los túbulos renales. Por lo tanto, a nivel tubular retiene agua por efecto osmótico, a la que se agregan moderadas cantidades de sodio y cloro, es decir que posee ligera acción salurética. Dicho efecto osmótico le confiere utilidad en los casos de insuficiencia renal aguda con oliguria o anuria, producida por shock, hemorragia, postoperatorio, intoxicación mercurial aguda, reacciones transfusionales, etc. El manitol se emplea en solución al 15 o 20 %. La técnica más aconsejable es comenzar con una dosis de prueba de 0.30 g por kg de peso administrada por vía endovenosa rápida, observándose durante dos horas el comportamiento de la diuresis. Si ésta no mejora, se considera fracasado el intento; si los resultados son satisfactorios se continuará con goteo endovenoso administrando unos 100 g diarios. Los resultados son, en general, excelentes si se actúa precozmente, antes que el daño renal sea irreversible, y que la causa que llevó a él sea también susceptible de corrección.