



Sociedad Argentina de Pediatría

Dirección de Congresos y Eventos



**SEMANA DE CONGRESOS Y
JORNADAS NACIONALES 2018**



Diuréticos y alteración del medio interno

DRA MARTA GIORDANO

HOSPITAL REGIONAL SAN LUIS

Mecanismos de Acción de Diuréticos



- La respuesta esperada de los diuréticos es el aumento de la excreción de agua y sodio
- El sodio no puede atravesar libremente la bicapa lipídica de la Membrana celular apical requiere de un transportador transmembrana y/o un canal de sodio.
- Cada una de las células transportadoras de Na^+ contienen bomba de Na-K ATP en la membrana baso lateral de la célula.
- Los segmentos del túbulo renal tienen uno o mas mecanismos de entrada de sodio y la capacidad de inhibir este mecanismo explican la acción de los diuréticos
- El sitio de acción dentro de la nefrona es un determinante principal de la acción diurética.

Clasificación de diuréticos: Sitio y mecanismo de Acción



Túbulo Proximal

- Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica
- Osmóticos

Diureticos de ASA

- Rama ascendente del Asa de Henle

Ahorradores de Potasio

- Células principales del túbulo colector.

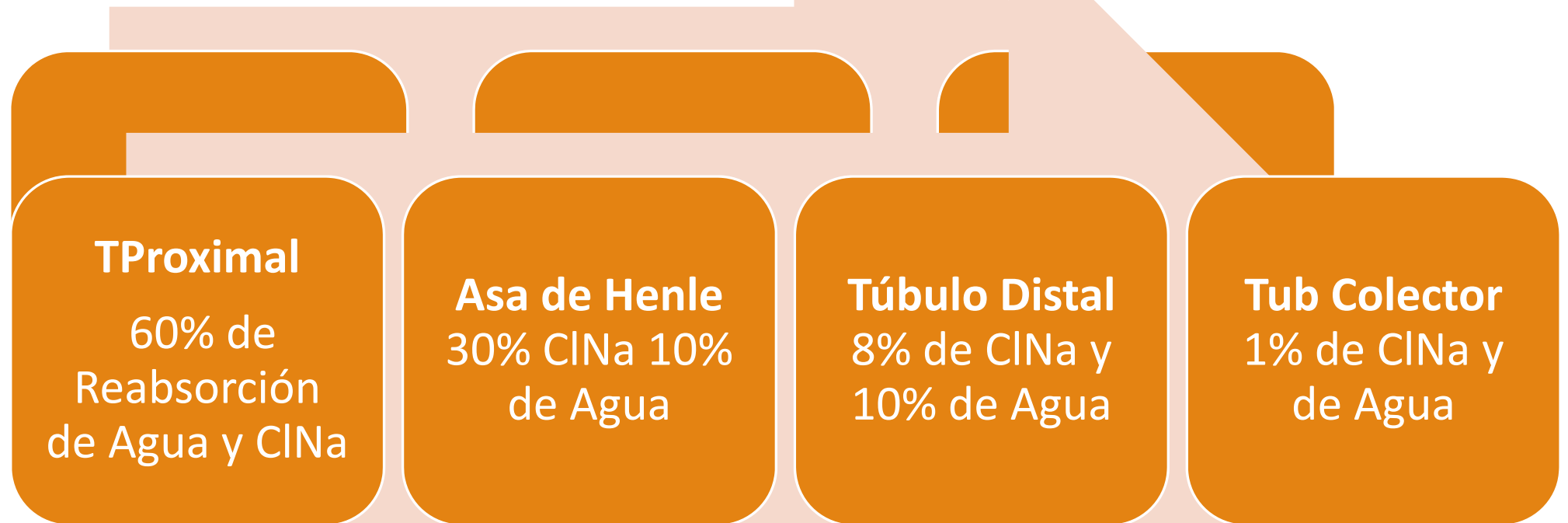
Tiazidas

- Túbulo distal y colector

Aquareticos

- En Investigación.

Reabsorción Tubular de Agua y Sodio

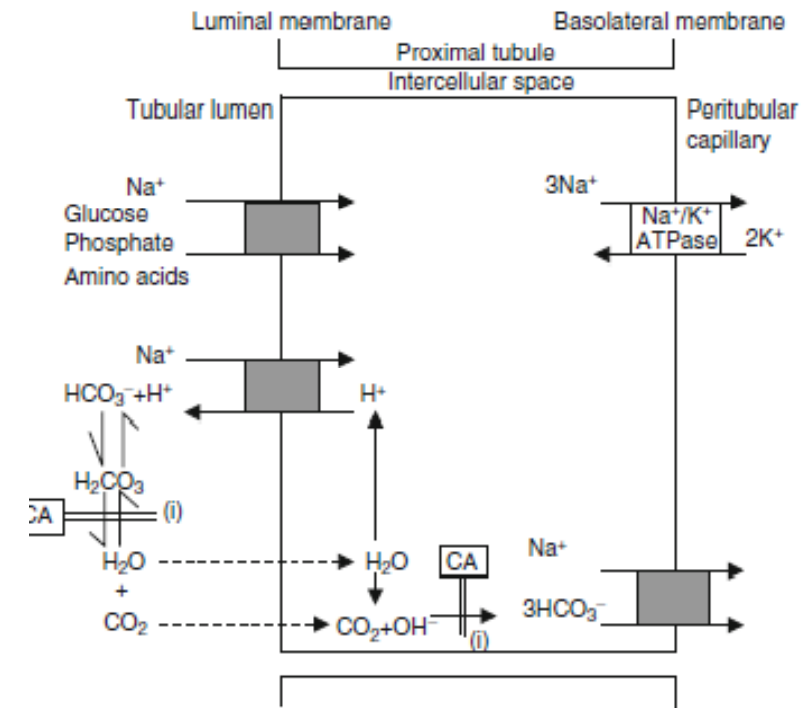


Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica



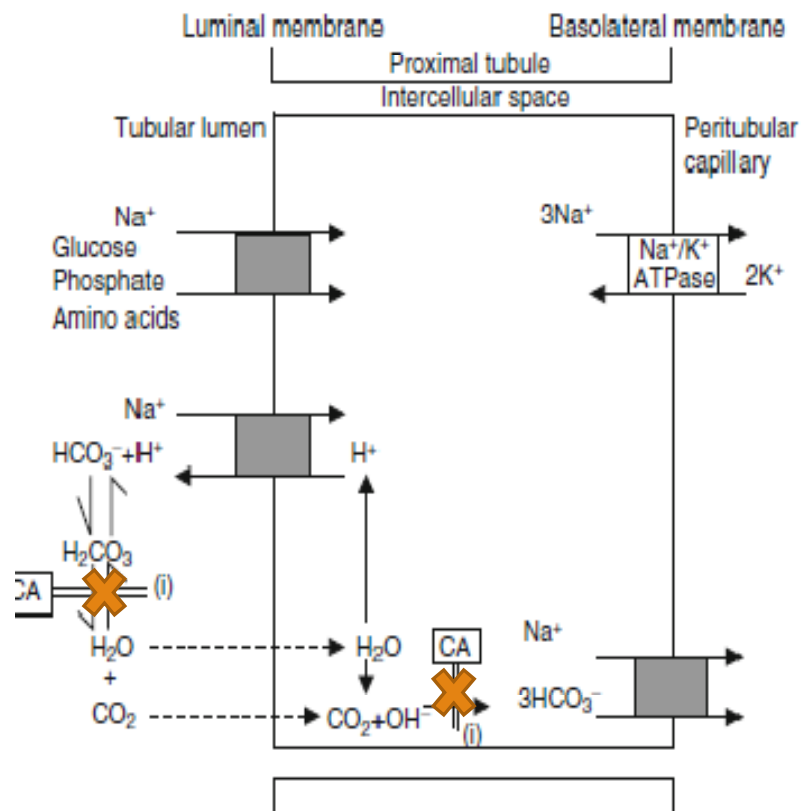
En el Túbulo Proximal actúa una enzima : AC

- Cataliza la ionización del dióxido de carbono (CO_2) para formar el ácido carbónico H_2CO_3
- H_2CO_3 reacciona con H^+ conduciendo a HCO_3^- que se disocia por CA IV a CO_2 y H_2O
- Promueve reabsorción de Bicarbonato y reciclaje de H^+
- La mayor oferta de Na^+ se compensa en gran medida por la reabsorción distal por lo que su uso como diurético es limitado.



Diuretic in Pediatrics. Pediatric Drugs 2006,8(4)245-264

Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica



Nombre: Acetazolamida.

- Disminución de la reabsorción de Bicarbonato.
- Disminución de la reabsorción de Cl⁻ y Na⁺.
- Secreción de H⁺.
- Aumenta reabsorción distal de Cl⁻ y Na⁺.

Diuretic in Pediatrics. Pediatric Drugs 2006,8(4)245-264

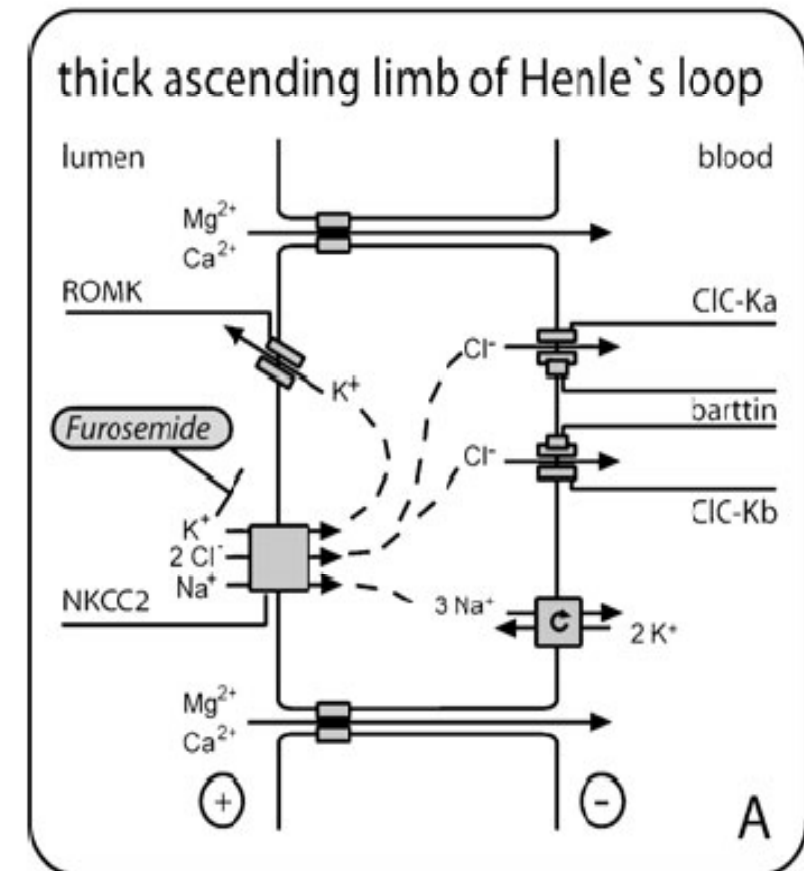
Manitol

- Son sustancias de bajo peso molecular, osmóticamente activas y farmacológicamente inertes.
- Su acción es diuresis osmótica.
- Su acción es intratubular, atraen agua y aumentan la eliminación de NaCl y otros iones.
- Actúan en todos los segmentos tubulares.
- Su uso en Pediatría es limitado.



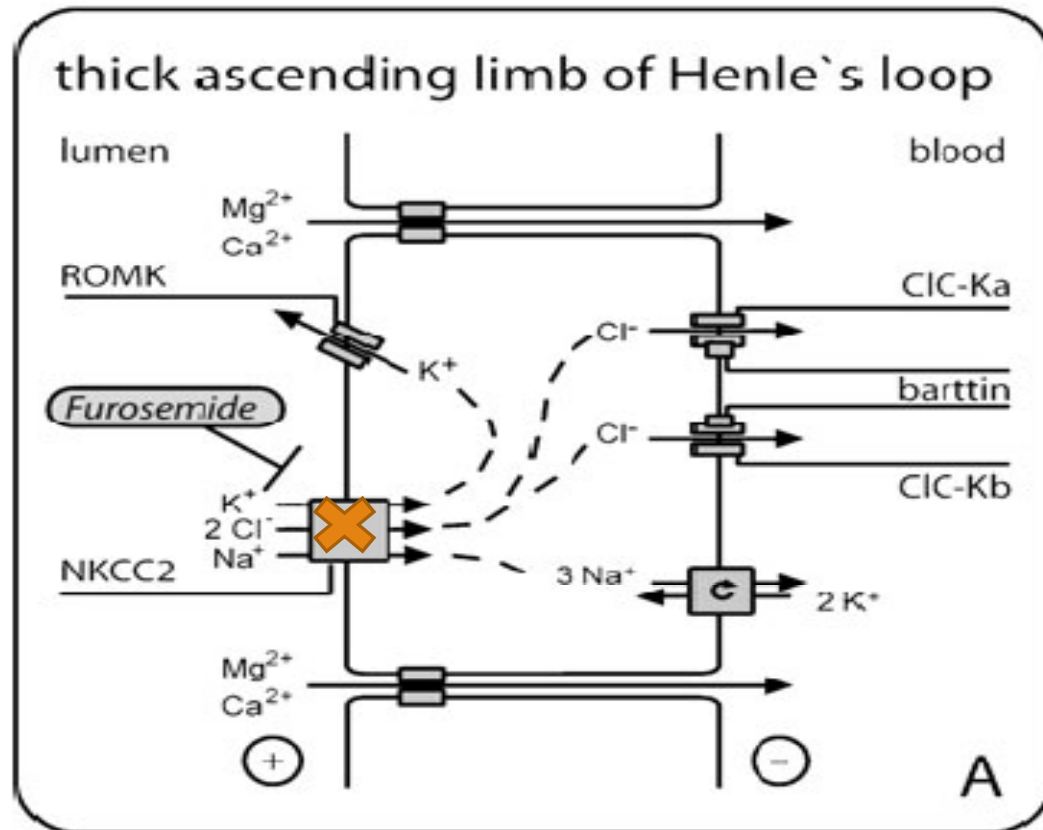
Diuréticos de ASA.

- El rol primario del TAL es la concentración de sodio en el intersticio como prerequisite para que funcione el mecanismo de contracorriente y el mecanismo de concentración urinaria.
- La absorción activa de Na^+ y Cl^- en las células tubulares de TAL es a través del cotransportador **NKCC1**.
- Una vez intracelular el Na se bombea fuera de la célula por la bomba de **Na-K ATPasa**.
- El cloro sale de las células a través de canales específicos ubicados en la región basolateral . **ClC -Ka y ClC-Kb**.



Pediatric Nephrol (2011) 28,1789-1802

Diuréticos de Asa



- Inhiben el sistema de cotransporte de Na⁺/K⁺/2Cl⁻ y por tanto impiden la entrada en la célula de Na⁺, Cl⁻ y K⁺.
- El bloqueo de este transportador también disminuye la secreción de K⁺ a través de ROMK en la membrana luminal y la reabsorción de Cl⁻ mediante los canales conductores en la membrana basolateral. Esto implica que no hay diferencia en el potencial positivo luminal transepitelial.
- No habrá reabsorción del Ca²⁺ y Mg²⁺ (reabsorción paracelular) y por tanto producirán aumento en la eliminación no sólo de Na⁺, K⁺ y Cl⁻, sino también de Ca²⁺ y Mg²⁺. (hipercalciuria/hipermagnesuria)

Pediatric Nephrol (2011) 28,1789-1802



Tiazidas

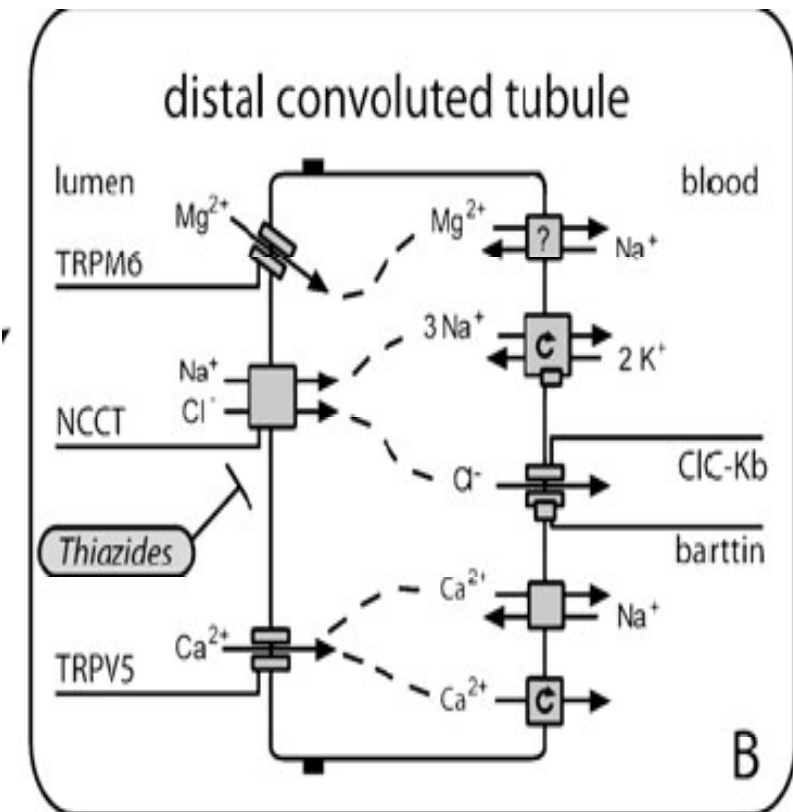
- El calcio ingresa a la célula a través de canales selectivo **TRPV5**. Se intercambia en la membrana basolateral con el **sodio** vía el $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ **NCX1**.

El transporte transepitelial es inversamente proporcional al sodio.

- El Magnesio entra a la célula a través de un canal selectivo **TRPM6** que es dirigido por un potencial de membrana establecido por el K^+ y por la actividad **ATPasa** basolateral.

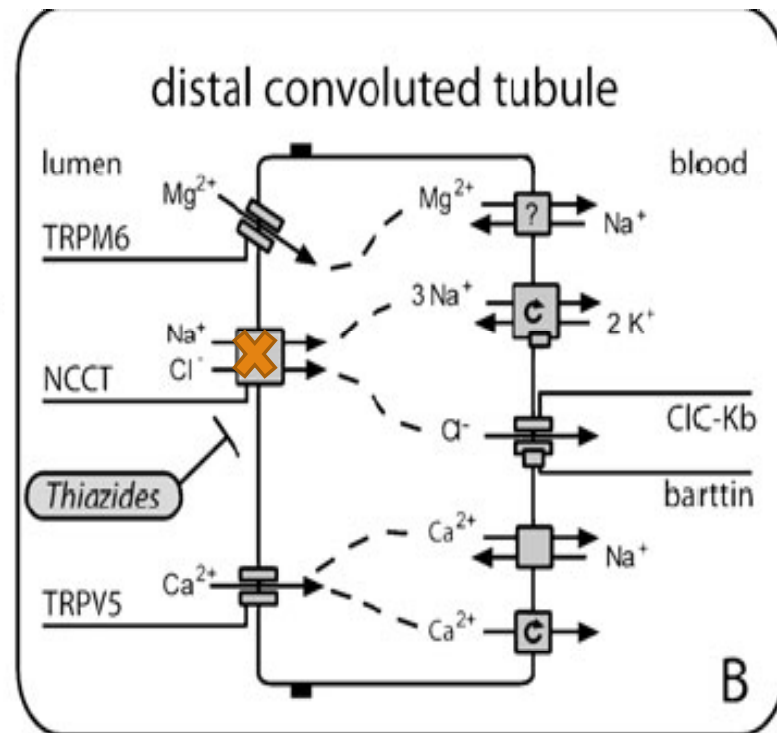
Es directamente proporcional el transporte del Na^+ y del Magnesio.

Pediatric Nephrol (2011) 28,1789-1802





Diuréticos :Tiazidas

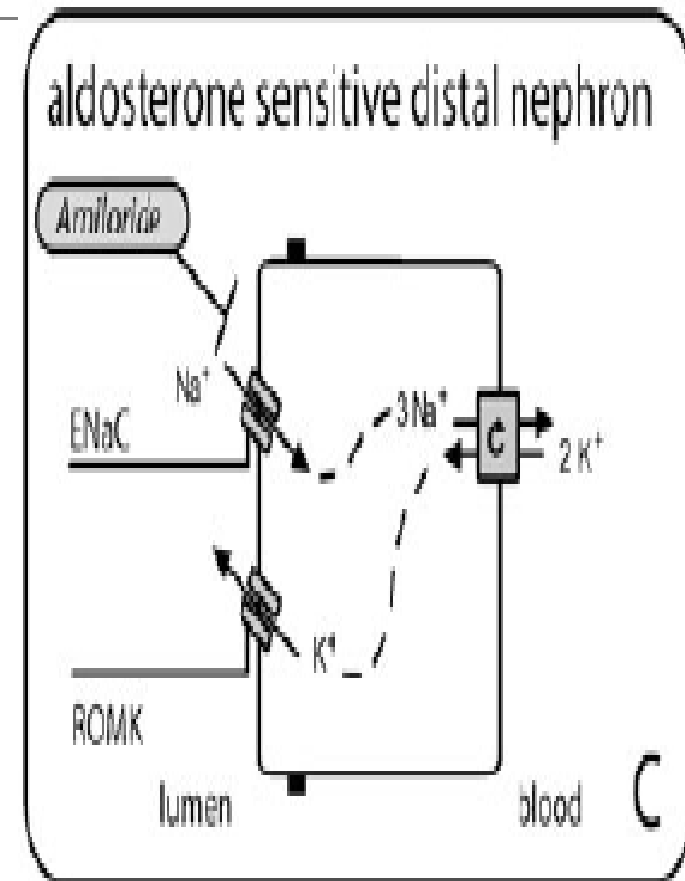


- Aumentan la eliminación de Na⁺ , Cl⁻ y agua.
- La llegada de Na⁺ al túbulo colector provoca intercambio de éste por K⁺ induciendo un aumento importante de su eliminación.
- Hipocalciuria
- Hipermagnesuria
- Aumento de la secreción de Potasio. La llegada de Na⁺ al túbulo colector provoca intercambio de éste por K⁺ induciendo un aumento importante de su eliminación.

Pediatric Nephrol (2011) 28,1789-1802

Ahorradores de Potasio

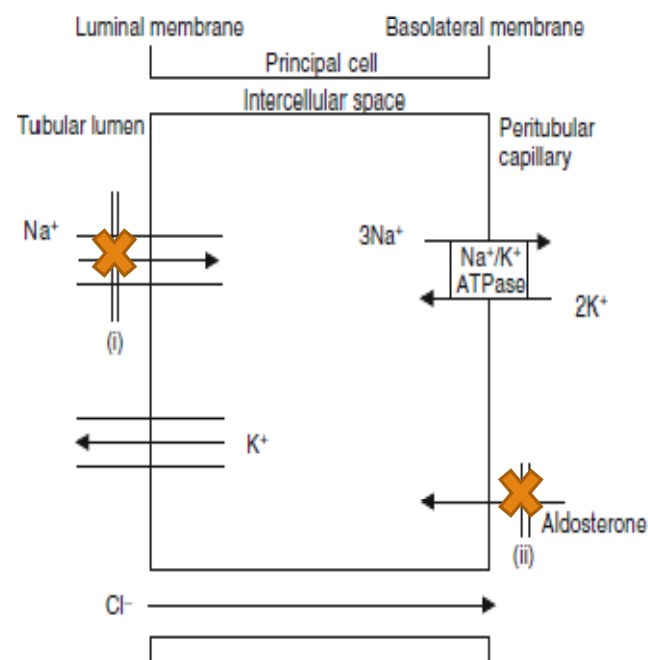
- En el túbulo colector se produce la regulación fina de agua y sodio.
- El Sodio ingresa a la célula a través de un canal específico **ENaC** y su entrada se relaciona en forma paralela con la secreción de potasio.
- Aquí el sodio se transporta sin cloro. Este es transportado pasivamente entre las células epiteliales.
- Los cambios en la excreción urinaria de K^+ se determinan por cambios en su secreción tubular, se eleva en respuesta a diferentes factores como mayor llegada de Na^+ , mayor velocidad de flujo renal como en la expansión de volumen, acidosis metabólica y en presencia **Aldosterona**.



Pediatric Nephrol (2011) 28,1789-1802



Ahorrradores de potasio



Espironolactona: Inhibidor de la Aldosterona

Amilorida y Triamtireno: Antagonistas del canal del Na+.

Producen:

- Disminución de la reabsorción de Agua y Sodio
- Disminución de secreción de Potasio e Hidrogeniones. (Disminuye el gradiente transtubular negativo)

Acuareticos

El transporte de agua en los segmentos distales de la nefrona está sujeto a un estricto control fisiológico. Así, cuando la osmolaridad del plasma aumenta, los receptores hipotalámicos responden liberando hormona antidiurética (ADH) que se une a los **receptores V2** en la membrana basolateral de los tubos conectores y colectores e induce la inserción en la membrana apical de canales para el agua (**Acuaporina 2**), causando reabsorción de agua desde la luz tubular.

En ausencia de ADH no se produce reabsorción de agua por lo que la orina es muy diluida.

Clasificación:

- Inhibidores del receptor V2
- Inhibidores del receptor V1/V2

Inducen la excreción de agua libre sin electrolitos, sin modificar la concentración total de sodio.

Efectos Secundarios de Diuréticos



Hipokalemia :Todos los diuréticos **excepto** los ahorradores de potasio pueden producir descensos de niveles de potasio plasmáticos.

1. Al inhibir el Na/k/2CL se inhibe una pequeña reabsorción de potasio. Esto contribuye a abolir la diferencia de potencial (+) transepitelial que es necesario para la reabsorción paracelular de k.(Furosemida)
2. El aumento de la llegada de sodio al túbulo distal produce estímulo para la reabsorción de Sodio y agua y liberación de potasio .
3. El aumento del flujo tubular produce dilución de la concentración de K +,generando un gradiente a favor de la secreción de K.

Hiperkalemia: Común con el uso de Ahorradores de Potasio.

1. Inhibición de la secreción de Potasio

Efectos secundarios: Disturbios Acido-Base



ACETOZOLAMIDA (AC)

Inhibición de reabsorción de Bicarbonato. Disminución de la secreción de H⁻.

Hay incremento de Na⁺ y de Co₃Na en el túbulo distal, lo que produce aumento de la secreción de K.



Acidosis Metabólica Hipokalemica.

*Metabolic Complications Associated with use of Diuretic.
Seminars in Nephrology; Vol 31:2011*

DIURÉTICOS AHORRADORES DE K

Hay inhibición de la reabsorción de Na (ENaC), con disminución del potencial eléctrico y disminución de la secreción de H⁺ y K⁺.

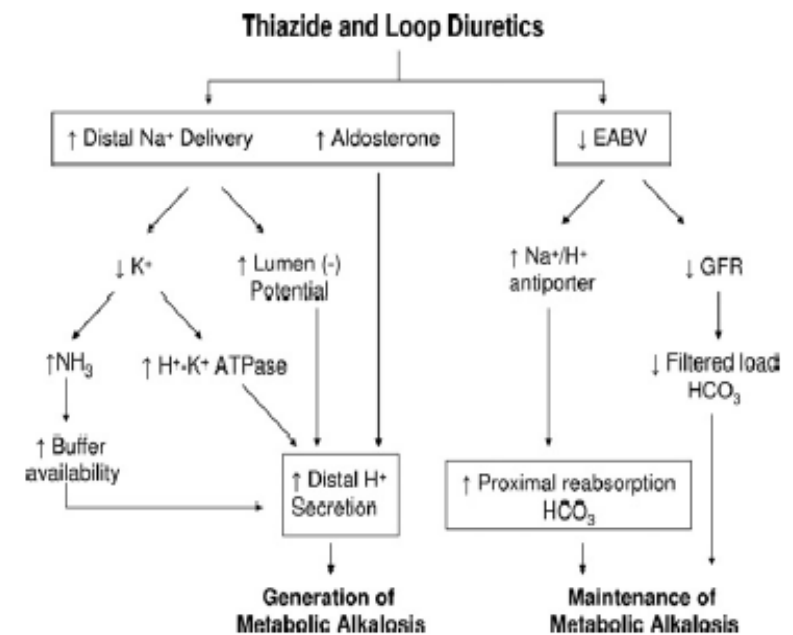


Acidosis Metabólica Hiperkalemica,hipercloremica

Alcalosis Metabólica

El termino **Alcalosis por contracción** se utilizo para definir a la alcalosis producida por diuréticos.

- La contracción del EVC con igual bicarbonato neto
- Incremento de la Acidificación Distal



Metabolic Complications Associated with use of Diuretic. Seminars in Nephrology; Vol 31:2011

Túbulo Colector

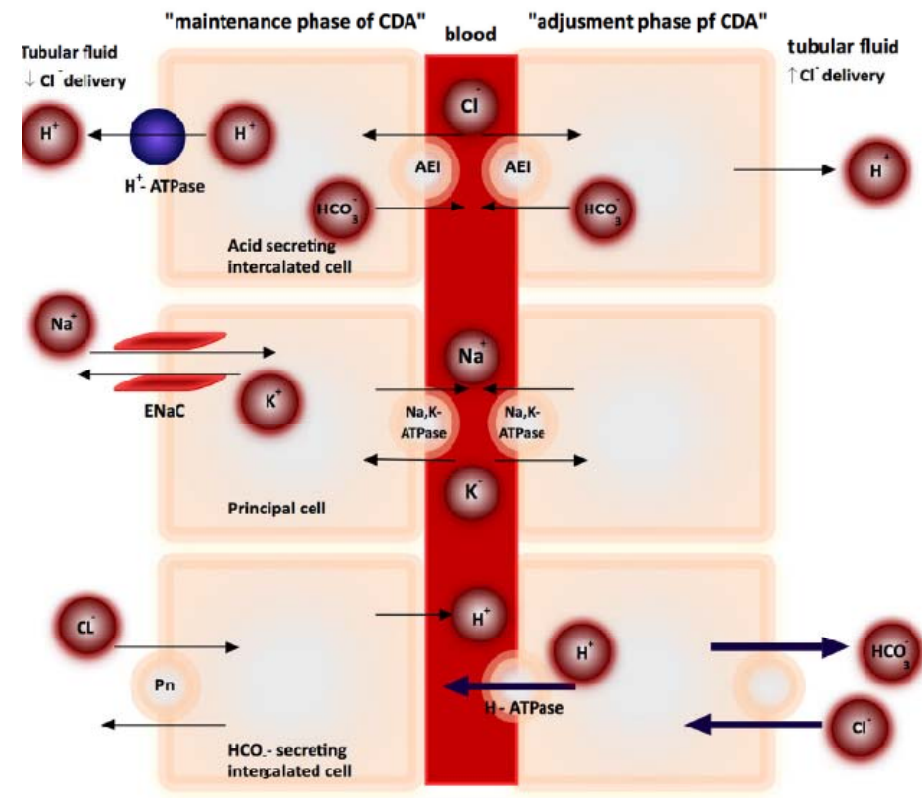


Alcalosis por déficit de Cloro

La actividad del intercambiador HCO_3/Cl^- **Pendrin**, aumenta pero su secreción es inhibida por haber descenso de Cl^-

Al corregir la alcalosis con Cloro, aun sin mejorar el estado de contracción de volumen, se activa el intercambiador y aumenta la bicarbonaturia.

Drug-induced acid-base disorders. Pediatr Nephrol (2015) 30:1407-1423



Efecto Secundario: Hiponatremia

1. Se describe más frecuentemente con el uso crónico de diuréticos tiazídicos.
2. Hiponatremia -Hipotonica
3. Los mecanismos de producción de la hiponatremia dependen del fármaco utilizado y de la patología de base del paciente, pudiendo no solo deberse a una pérdida de Na⁺ sino que además puede ser dilucional por una secreción inadecuada de hormona antidiurética .
4. Disminución del aclaramiento del agua.
5. Tienen mas susceptibilidad mujeres, de bajo peso. ICC.

Efecto Secundario: Metabolismo del Calcio

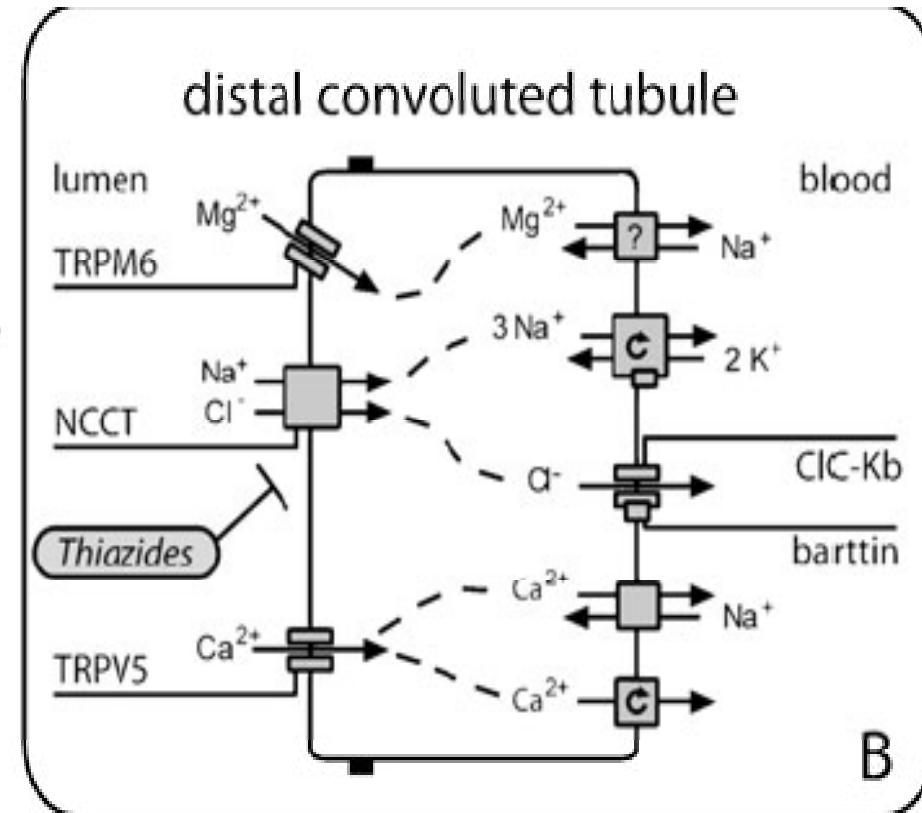
Diureticos de ASA:

Producen Hipercalciuria Por la alteración del potencial (por inhibición de NKCC) no hay reabsorción pasiva de Calcio ni de Magnesio .Se ha reportado nefrocalcinosis en RN prematuros.

Diureticos Tiazidas:

Hipocalciuricos.Como consecuencia de la inhibición de NCC hay un descenso de la concentración de sodio intracelular lo que favorece la absorción de sodio y la salida de calcio a través de la membrana baso lateral (NCX1)

El descenso intracelular de calcio facilita la entrada a la célula a través de TRPV5, determinante clave para la excreción final de calcio urinario.



Efectos Secundarios

Hipomagnesemia:

- El uso crónico de diuréticos tiazidas y diuréticos de Asa produce pérdida de Mg^{2+} por orina.
- El transporte transeelular de Mg^{2+} y Na^{+} es directamente proporcional el uno del otro. La regulación a lo largo del TCD se produce por cambio en la actividad en NCC y el número de los canales TRPM6 en la membrana luminal.
- En el túbulo distal el transporte es acompañado por el $ClNa$.
- Es más frecuente en ancianos y con el uso prolongado con tiazida

Conclusiones

- Es importante conocer el mecanismo de acción de los diuréticos para estimar su efecto, sus posibles efectos adversos secundarios (fundamentalmente alteraciones iónicas) para establecer una vigilancia acorde a su uso.
- La más frecuente de las alteraciones metabólicas es la *hipocaliemia*, sobre todo en tratamientos prolongados con diuréticos de asa y tiazídicos, por lo que se deben realizar controles analíticos y prevenir su aparición utilizando la mínima dosis efectiva, o suplementando con potasio.
- Otros efectos adversos como alcalosis acidosis metabólica, hiper o hipocalciuria, hiponatremia e hipomagnesia deben ser tenidas en cuenta en pacientes sometidos a terapia diurética.

Muchas Gracias