

AVANCES EN TERAPEUTICA

MECANISMO DE ACCION DE LOS DIURETICOS

Dr. Emilio Mena Castro

Dr. René Feiman

Departamento de Nefrología Hospital Infantil de México.

Los diuréticos son drogas que por sus efectos sobre la función tubular renal pueden generar modificaciones significativas en la composición hidroelectrolítica del organismo, de ahí que el conocimiento de su mecanismo de acción sea de interés no solo para nefrólogos sino también para internistas, cardiólogos y médicos generales que en ocasiones tienen la necesidad de prescribir algunos de estos medicamentos. Estas drogas actúan en el riñón, inhibiendo la reabsorción de sal y agua en las células epiteliales de los tubulos a diferentes segmentos de la nefrona.

Prácticamente todos los diuréticos pueden producir una disminución en la velocidad de filtración glomerular (VFG), por razones que no están totalmente aclaradas. Un factor importante que parece estar relacionado con esto son los cambios secundarios en el volumen extracelular (VEC), sin embargo no hay acuerdo general en cuanto a considerar a este factor como el único responsable.¹

La naturaleza de su acción ha sido extensamente estudiada, conociéndose para mucho de ellos el lugar de la nefrona donde producen su efecto, así como el sistema de transporte que afectan; sin embargo, el mecanismo de acción molecular solo se conoce en unos pocos.

En el presente trabajo se analizará el mecanismo de acción de los diuréticos de uso más común en la práctica médica.

MERCURIALES ORGANICOS

Fueron los primeros diuréticos modernos. Su acción diurética fue descubierta en 1919, cuando una enfermera comunicó el aumento de la diuresis, siguiendo la administración de Merbafen en el tratamiento de la sífilis congénita.² Posteriormente se encontró que esta droga producía también aumento del volumen urinario en pacientes edematosos con insuficiencia cardíaca, pero su uso fue perdiendo terreno por los efectos tóxicos colaterales que produ-

cía. Actualmente los mercuriales orgánicos tienen solo interés histórico.

Un número importante de mercuriales orgánicos tienen acción diurética efectiva. La relación entre estructura química y actividad ha sido estudiada extensamente, pero no hay acuerdo con relación a la estructura química de la forma activa.^{3,4} Durante estas investigaciones se determinó que algunos mercuriales orgánicos, tal como el p-cloromercurobenzoato, eran antagonistas de los diuréticos mercuriales y capaces de inhibir o revertir sus efectos.^{5,6} Se pensó que el efecto antagónico se debía a un desplazamiento de su receptor por el antagonista.

El uso de diuréticos mercuriales está seguido por un aumento en la excreción urinaria de cloro.⁷ Virtualmente no se elimina bicarbonato al administrar estas drogas y la excreción urinaria de cloro es tan grande que en ocasiones puede ser superior a la de sodio. El resultado, después de dosis repetida, es una disminución en la concentración plasmática de cloro y un aumento en la concentración de bicarbonato y subsecuentemente alcalosis metabólica.^{7,8} De este hecho se infirió que los mercuriales inhiben primariamente la reabsorción de cloro en el tubulo renal y que la pérdida de sodio es secundaria o pasiva.^{9,10} Aunque los resultados, usando técnica de depuración, para determinar el lugar de acción de estos diuréticos no fueron claros, se dedujo que el sitio donde actuaban estas drogas era la porción ascendente del asa de Henle.⁸ Esta conclusión fue apoyada por estudios de micropuntura. Normalmente en la zona gruesa de la porción ascendente del asa de Henle (segmento diluyente de la nefrona) hay reabsorción activa de cloro, lo causa un voltaje trans-epitelial positivo en la luz tubular. La reabsorción de sodio es pasiva, conducida por el voltaje,¹¹ y la concentración de sodio en el segmento proximal del tubulo contorneado distal es baja debido a la reabsorción de cloruro de sodio en el segmento diluyente. Siguiendo a la administración de cloromerodrin

(diurético mercurial) en perro, la osmolaridad y la concentración de sodio en el segmento proximal del tubulo contorneado distal aumenta. De estas observaciones se concluyó que los diuréticos mercuriales actúan inhibiendo el transporte activo de cloro en la zona gruesa de la porción ascendente del asa de Henle, como se había deducido de las observaciones que señalaban una predominancia de cloro en la orina durante la diuresis inducida por estos compuestos.¹¹

Se había considerado desde algún tiempo que los mercuriales actuaban desde la luz tubular, lo que fue confirmado al estudiar aisladamente segmentos de la porción gruesa del asa de Henle.^{11,12} La vía por la que alcanzan la luz tubular no se conoce y aunque la unión de ellos a las proteínas plasmáticas presumiblemente restringe su filtración glomerular, esta vía no es enteramente descartada.¹² La vía más probable sin embargo, es la secreción de los mercuriales por las células tubulares proximales.

La administración repetida de estos medicamentos produce alcalosis metabólica y cuando esta se desarrolla la droga deja de ser efectiva, lo que limita su uso. Por este efecto metabólico se ha estudiado la relación entre la acción de los mercuriales y el pH y se ha encontrado que las sales acidificantes al combinarse con estas drogas aumentan su acción diurética, mientras que las alcalinizantes la disminuyen. Esto se ha relacionado con la concentración de citratos en la orina; en la alcalosis el contenido de citrato en la orina es alto y este exceso inactivaría a los mercuriales por quelación.¹³

Además del segmento diluyente de la nefrona, los mercuriales también actúan en el tubulo contorneado distal, así, en estudios por micropuntura se encontró que el clormerodrin inhibía la secreción de potasio en el tubulo distal, lo que explicaría porque la pérdida de potasio no es un problema con los mercuriales, como lo es con otros diuréticos que no tienen este efecto distal.⁸

ACIDO ETACRINICO

Es un derivado del ácido ariloxiacético que fue sintetizado para producir agentes diuréticos más efectivos que los mercuriales. Como se pensaba que éstos actuaban inhibiendo los sistemas enzimáticos con grupos sulphidrílicos, los derivados del ácido ariloxiacético fueron seleccionados por su reactividad selectiva con estos grupos.

El ácido etacrínico es un diurético extremadamente potente, aún más que los mercuriales orgánicos. El sitio de acción de este agente es la zona gruesa de la porción ascendente del asa de Henle;⁸ el mayor efecto de la droga en este segmento de la nefrona se demostró directamente por estudios de micropuntura en tubulos aislados de conejos.^{14,15} El ácido etacrínico actúa inhibiendo el transporte activo de cloro en esta parte de la nefrona, de manera similar a como lo hacen los mercuriales.

La forma activa de la droga no es el ácido etacrínico propiamente; cuando este se ingiere es modificado químicamente y el principal producto activo es el ácido etacrínico-cisteína, el que puede inhibir unas 100 veces más el transporte de cloro que el ácido etacrínico propiamente.

Un efecto colateral indeseable del ácido etacrínico es

la acelerada eliminación de potasio por la orina con la consiguiente hipocalemia, varios factores pueden contribuir a la calurésis: aumento de la concentración de sodio y de volumen urinario en la porción más distal de la nefrona, lo que aumenta la secreción de potasio a este nivel; el efecto del ácido etacrínico creando un voltaje negativo en la luz tubular a nivel de la zona gruesa de la porción ascendente del asa de Henle, limita la reabsorción pasiva de potasio a este nivel.

INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBONICA

La sulfanilamida fue el primer inhibidor de esta enzima reconocido como diurético. Posteriormente fueron sintetizados la acetazolamida y la benzolamida, encontrándose que estas inhibían mejor la enzima y producían mayor efecto diurético. Aún así, los inhibidores de la anhidrasa carbónica no son terapéuticamente muy útiles. La cantidad de sodio que se consigue eliminar al emplear estas drogas es relativamente pequeña y la natriuresis termina rápido, a pesar de la inhibición continua de la enzima. De ahí que la diuresis inducida por estos compuestos sea principalmente de interés teórico.

Durante la diuresis causada por los inhibidores de esta enzima, la orina es alcalina y contiene un exceso de sodio, potasio y bicarbonato. La excreción de cloro cambia poco. El lugar de acción de estos compuestos es el tubulo proximal.⁸ En esta porción del nefrón los inhibidores de esta enzima causan disminución de la velocidad de reabsorción de bicarbonato y cloro.^{8, 16, 17} A pesar de la inhibición de la reabsorción de cloruro de sodio en el tubulo proximal, generalmente no se excreta una cantidad extra de cloro en la orina y la cantidad de sodio eliminada es relativamente pequeña. El cloro y el sodio que escapan a la reabsorción en el tubulo proximal son reabsorbidos en la porción ascendente del asa de Henle,^{16, 17} explicando esto porque no hay exceso de cloro en la orina. La carga adicional de bicarbonato de sodio que escapa a la reabsorción en el tubulo proximal no es reabsorbida en el segmento diluyente, ya que esta parte del tubulo transporta cloro, no bicarbonato. Aunque tanto la reabsorción de cloruro de sodio, como la de bicarbonato son inhibida en el tubulo proximal por acción de los inhibidores de la anhidrasa carbónica solo el bicarbonato de sodio es excretado.

Como otros diuréticos los inhibidores de la anhidrasa carbónica causan depleción de potasio, este aumento en la excreción de potasio se debe a secreción de este ion en el tubulo contorneado distal y los tubulos colectores. Pueden producir acidosis metabólica, y cuando esta se desarrolla su actividad diurética se reduce, a pesar de inhibición continua de la enzima.

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica se unen a las proteínas plasmática, lo que limita su filtración glomerular, sin embargo, son secretos en el tubulo por un sistema de transporte de ácido orgánico y alcanzan los tubulos por esta ruta.⁸

THIAZIDAS

Fueron descubiertas durante la síntesis y análisis de compuestos análogos a los inhibidores de la anhidrasa car-

bónica. La clorotiazida y la hidroclorotiazida son las que más se usan. Aunque la actividad renal de estas drogas se asocia en parte con inhibición de la anhidrasa carbónica, tienen un efecto adicional más importante para inducir diuresis. Un número de observaciones apoyan el concepto de que las tiazidas son inhibidores menos efectivos de la anhidrasa carbónica que la acetazolamida, aunque son diuréticos más potentes. La diuresis provocada por la inhibición de la anhidrasa carbónica produce un aumento en la excreción urinaria de bicarbonato, sin embargo, con dosis bajas de tiazidas hay pocos cambios en la excreción de bicarbonato, presumiblemente porque la enzima solo es inhibida con dosis altas de tiazidas.

Las tiazidas aparentemente actúan en más de un segmento del nefrón; la inhibición de la anhidrasa carbónica ejercida por estas drogas, disminuye la reabsorción de sodio, bicarbonato, cloro y agua en el tubulo proximal,^{8,16} sin embargo, la acción de estos compuestos en el tubulo proximal es de poca importancia para su acción diurética y su principal efecto se ejerce en la nefrona distal, aunque es difícil establecer la porción específica de esta zona donde producen su máximo efecto. Hay evidencias de que inhiben la reabsorción de cloruro de sodio en el tubulo contorneado distal y mediciones directas con micropuntura demuestran que estas drogas inhiben tanto el transporte de cloro como el de sodio en esta parte de la nefrona.¹⁸ La diuresis causada por una dosis máxima de tiazida es relativamente modesta, siendo aproximadamente de un 10 o/o de la carga de sodio filtrada, no obstante, las tiazidas se han usado ampliamente por la ventaja de que pueden ser administrada por vía oral, porque pueden disminuir la presión arterial y mejorar alteraciones tales como la diabetes insípida nefrogénica y la hipercalcemia.

Cuando las tiazidas son utilizadas de manera crónica su acción natriurética se pierde, restableciéndose el balance de sodio, aunque a un nivel más bajo que el normal. Las pérdidas acumulativas de cloro y potasio pueden llevar a alcalosis metabólica hipoclorémica y a hipocalcemia. El mecanismo de la hipocalcemia sería similar al de la hipocalcemia inducida por los inhibidores de la anhidrasa carbónica.

Las tiazidas son secretadas dentro del túbulo proximal por un sistema de transporte de ácidos orgánicos, este sistema de transporte es bloqueado por el probenecid, inhibidor competitivo de este sistema.

Cuando las tiazidas se usan de manera crónica inhiben la dilución urinaria, pero el mecanismo es diferente al de su efecto agudo. En ausencia de hormona antidiurética, la administración aguda de tiazidas causa aumento en la excreción de sodio y mayor osmolaridad urinaria que durante la diuresis causada por el manitol o la infusión de sal, en cambio durante la administración crónica no hay aumento en la excreción de sodio. En ausencia de hormona antidiurética la administración crónica de tiazida causa disminución del flujo urinario y aumento de la osmolaridad; esta antidiuresis relativa es causada más por depleción de sodio que por inhibición directa de la dilución urinaria. Cuando se presenta la depleción de sodio, una gran parte del sodio filtrado es reabsorbido en el túbulo proximal y menos sodio alcanza el segmento diluyente y como la reabsorción de sodio en esta parte se relaciona con la cantidad que le

llega, tanto el volumen como la dilución de la orina se reducen. La privación de sal, aún en ausencia de tiazidas causa el mismo efecto.¹⁹ Por esta acción la administración crónica de tiazidas es útil en el manejo de la diabetes insípida nefrogénica resistente a la vasopresina. La administración crónica de clorotiazida produce una reducción en la eliminación urinaria de calcio pero el mecanismo no se conoce.

FUROSEMIDA

Al igual que las tiazidas es un inhibidor de la anhidrasa carbónica, análogo a la sulfanilamida.²⁰ Aunque algunos de sus efectos renales pueden estar relacionados con la inhibición de esta enzima su acción diurética es debida a otras propiedades y estrechamente parecidas a las del ácido etacrínico. Ambas drogas tienen un inicio de acción rápido (dentro de los primeros 5 minutos después de su administración intravenosa), el efecto máximo ocurre dentro de 15 a 20 minutos después de su aplicación y su actividad natriurética persiste de una a tres horas dependiendo de la dosis inicial. La diuresis ejercida por la furosemida es importante, alrededor de 20 a 30 o/o de la carga de sodio filtrada se excreta en la orina y el potasio urinario se aumenta 2 a 5 veces con relación a los niveles previos a la administración de la droga.

La furosemida y el ácido etacrínico reducen la concentración urinaria y la dilución por inhibición de la reabsorción de cloruro de sodio en la porción ascendente del asa de Henle. Estudios directos de nefrón han confirmado que la furosemida actúa principalmente a este nivel. Tiene un efecto sobre el túbulo proximal probablemente como resultado de la inhibición de la anhidrasa carbónica y ocurre solo cuando la droga es administrada a dosis altas, no habiendo sido constantemente observado en estudios directos. Contrariamente al efecto variable de la furosemida sobre el túbulo proximal, esta droga causa un gran aumento en la concentración de sodio²¹ y cloro²² en el segmento proximal del túbulo contorneado distal, lo que confirma que su efecto principal es ejercido en el asa de Henle. El lugar de inhibición del transporte activo de cloro es el segmento diluyente, y el mecanismo por el que se inhibe este sistema de transporte se desconoce.

La administración crónica de furosemida, así como de ácido etacrínico, puede llevar a contracción del volumen extracelular, depleción de cloro y alcalosis metabólica, similar a la producida por los diuréticos mercuriales, aunque esta no disminuye la actividad de la furosemida como sucede con los mercuriales.

ESPIRONOLACTONAS

Las espirolactonas son esteroides análogos a las hormonas mineralocorticoides. Se desarrollaron como diuréticos después que se observó que la progesterona causaba natriuresis en presencia de aldosterona.²³ Se pensó que la progesterona era un antagonista de la aldosterona en los túbulos renales. Se investigaron otros esteroides como probables inhibidores de aldosterona, descubriéndose las espirolactonas.²⁴ Los mineralocorticoides, tales como la

| DIURETICOS | SITIO DE ACCION EN EL NEFRON | ACCION |
|--|---------------------------------------|---|
| Diuréticos de asa | | |
| Furosemida | Segmento diluyente | Inhiben la reabsorción activa de cloro. |
| Acido Etacrínico | | |
| Mersalil | | |
| Inhidores de la Anhidrasa Carbónica | | |
| Acetazolamida, Benzolamida, Tiazidas. | Túbulo contorneado proximal (Distal?) | Inhiben la reabsorción de agua, ClNa y HCO ₃ Na |
| Furosemida. | | |
| Tiazidas. | Túbulo contorneado distal. | Inhiben la reabsorción de cloruro de sodio. |
| Ahorrradores de Potasio | | |
| Espironolactonas. | Nefrona distal. | Inhibición competitiva de la acción de los mineralocorticoides. Inhiben la entrada de sodio a las células desde la luz tubular. |
| Amilorida y Triamtereno | Nefrona distal. | Inhiben la secreción de potasio. |

aldosterona y la desoxicorticosterona actúan principalmente para aumentar la reabsorción de sodio y la secreción de potasio sobre la nefrona distal. Las espironolactonas inhiben competitivamente estos efectos.^{24,25} En estudios recientes se ha aclarado el mecanismo de acción molecular de los mineralocorticoides, así como el bloqueo que sobre su acción ejercen las espirono-lactonas. Los mineralocorticoides actúan sobre el núcleo de las células epiteliales tubulares causando la transcripción del RNA mensajero, el que codifica la síntesis de una proteína envuelta en el transporte de sodio y potasio. Las hormonas mineralocorticoides son transportadas desde el citoplasma al núcleo celular unidas a esta proteína y en el núcleo ejercen su acción también unidas a otra proteína. Las espironolactonas inhiben competitivamente la unión de los mineralocorticoides a estas proteínas, bloqueando así la acción de estas drogas.^{26,27}

Las espironolactonas son diuréticos relativamente débiles y el aumento máximo en la excreción de sodio que ellos ejercen es solo de un 2 o/o de la carga de sodio filtrada.⁸ Se usan, no obstante, ya que su mecanismo de acción es diferente a otros diuréticos y lo que es más importante pueden prevenir la pérdida de potasio.

AMILORIDA Y TRIAMTERENO

Causan cambios similares a las espironolactonas, pero tienen un mecanismo de acción diferente. Ambas drogas causan aumento modesto de la excreción de bicarbonato, sodio, aumento variable en la eliminación de cloro y una reducción en la eliminación de potasio y ácidos.⁷

Contrario a las espironolactonas, el amilorida y el triamtereno son efectivos en ausencia de mineralocorticoides y no actúan por inhibición competitiva de las hormonas

esteroides. Su lugar de acción es la nefrona distal, no inhiben la anhidrasa carbónica y su principal ventaja terapéutica es que bloquean la secreción de potasio aún en combinación con otros diuréticos. Así, la combinación de amilorida y triamtereno con otros diuréticos sería teóricamente ventajosa, siempre y cuando se tome en cuenta la posible retención de potasio y el desarrollo de hipercalemia.

REFERENCIAS

- 1.— Site of action of diuretic drugs. Editorial Review. *Kidney Int.* 11:1, 1977.
- 2.— Vogel, A.: The discovery of the organic mercurial diuretics. *Am. Heart. J.* 39:881, 1950.
- 3.— Weiner, I. M., Levy, R. I., y Mudge, G. H.: Studies on mercurial diuretics of organic mercurials. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 138:96, 1962.
- 4.— Kossler, R. H., Lozano, R., y Pitts, R.: Studies on structure-diuretic activity relationships of organic compounds of mercury. *J. Clin. Invest.* 36:656, 1957.
- 5.— Miller, T. B. y Farah, A. E.: On the mechanism of the inhibition of mercurial diuresis by p-chloromercuribenzoate. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 136:10, 1962.
- 6.— Miller, T. B., y Farah, A. E.: Inhibition of mercurial diuresis by non-diuretic mercurials. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 135:102, 1962.
- 7.— Blungart, H. L.: Action of diuretic drugs. II. Effect of diuretic drugs on the acid-base equilibrium of the blood in patient with cardiac edema. Medical papers dedicated to Henry Asbury Christian, Waverly Press. Baltimore, Md 1936.
- 8.— Goldberg, M.: The renal physiology of diuretics. In *Handbook of physiology, Sectio 8: Renal physiology.* American physiol. Soc., Washington, D. C., 1973, p. 1003.
- 9.— Schwartz, W. B., y Wallace, N. M.: Electrolyte equilibrium during mercurial diuresis. *J. Clin. Invest.* 30:1089, 1951.
- 10.— Axelrod, D. R., y Pitts, R. F.: The relationships of plasma pH and anion pattern to mercurial diuresis. *J. Clin. Invest.* 31:171, 1952.
- 11.— Burg, M., y Green, N.: Effect of mersalyl on the thick ascen-

ding limb of Henle's loop. *Kidney Int.* 4:245, 1973.

12.— Cafruny, E. J.: The site and mechanism of action of mercurial diuretics. *Pharmacol. Rev.* 20:89, 1968.

13.— Nigrovic, V. y Cafruny, E.J.: Renal concentration of citrate as a negative modulator of diuretic response to mercurials. *Nature.* 247:381, 1974.

14.— Burg, M., y Green, N.: Effect of ethacrynic acid on the thick ascending limb of Henle's loop. *Kidney Int.* 4:301, 1973.

15.— Burg, M.: The mechanism of action of diuretics in renal tubules. In Wessen, L., y Fanelli, G. (Eds.): *Recent advances in renal physiology and pharmacology*, University Park Press, Baltimore, 1974.

16.— Kunau, R., Weller, D., y Webb, H.: Clarification of the site of action chlorothiazide in the rat nephron. *J. Clin. Invest.* 56:401, 1975.

17.— Malnic, G., Mello-Aires, M., y Lacaz-Vieira, F.: Chloride excretion in nephron of rat kidney during alterations of acid-base equilibrium. *Am. J. Physiol.* 218:20, 1970.

18.— Ullrich, K., Baumann, K., Loeschke, K., Rumrich, G., y Stolte, H.: Micropuncture experiments with saluretic sulfonamide. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 139:416, 1966.

19.— Earley, L., y Orloff, J.: The mechanism of antidiuresis associated with the administration of hydrochlorothiazide to patients with vaptressin-resistant diabetes insipidus. *J. Clin. Invest.* 41: 1988, 1962.

20.— Stein, J. H., Wilson, C. B., y Kirkendoll, W. M.: Differences

in the acute effects of furosemide and ethacrynic acid in man. *J. Lab. Clin. Med.* 71:654, 1968.

21.— Edwards, F., Baer, P., Sutton, R., y Dirks, J.: Micropuncture study of diuretic effects on sodium and calcium reabsorption in the dog nephron. *J. Clin. Invest.* 52:2418, 1973.

22.— Malnic, G., Enokibara, H., Aries, N. M., y Vieira, F.: Effect of furosemide and NaCl-loading on chloride excretion in single nephrons of rat kidney. *Pflügers Arch.* 309:21, 1969.

23.— Landau, R., y Lugibihl, K.: Inhibition of the sodium-retaining influence of aldosterone by progesterone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 18:1237, 1958.

24.— Kagawa, C., Sturtevant, F., y Van Arman, C.: Pharmacology of a new steroid that blocks salt activity of aldosterone and desoxicorticosterone. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 126:123, 1959.

25.— Liddle, G.: Specific and non-specific inhibition of mineralocorticoid activity. *Metabolism.* 10:1021, 1961.

26.— Sharp, G., y Leaf, A.: Effects of aldosterone and its mechanism of action on sodium transport. *Handbook of physiology, Section 8: Renal Physiology.* Am. Physiol. Soc., Washington, D.C., 1973.

27.— Benjamin, W., y Singer, I.: Aldosterone-induced protein in toad urinary bladder. *Science.* 186:269, 1974.

28.— Baba, W., Tudhope, G., y Wilson, G.: Triamterene, a new diuretic drug. *Br. Med. J.* ii:756, 1962.

29.— Baba, W., Tudhope, G., y Wilson, G.: Site and mechanism of action of the diuretic triamterene. *Clin. Sci.* 27:181, 1964.