



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín del Hospital Clínico**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de Ciencias Médicas**. Este tiene el propósito de evidenciar la evolución del contenido y poner a disposición de nuestra audiencia documentos académicos originales que han impulsado nuestra revista actual, sin embargo, no necesariamente representa a la línea editorial de la publicación hoy en día.

DIURETICOS DEL ASA  
FUROSEMIDA Y AC. ETACRINICO

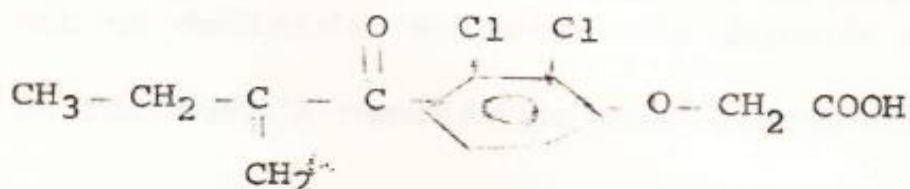
Dr. Andrés Valdivieso D.

Se revisarán a continuación, los agentes diuréticos de gran potencia, que aunque disímiles químicamente, poseen efectos similares que pueden resumirse de la siguiente forma:

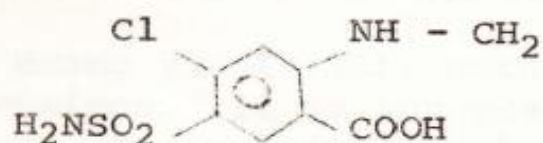
1. Provocan una diuresis muy intensa.
2. Inician rápidamente su acción.
3. Inhiben el transporte de cloro y sodio en la porción ascendente del asa de Henle.
4. Su efecto es independiente del equilibrio ácido-básico del organismo.

I. ESTRUCTURA QUIMICA

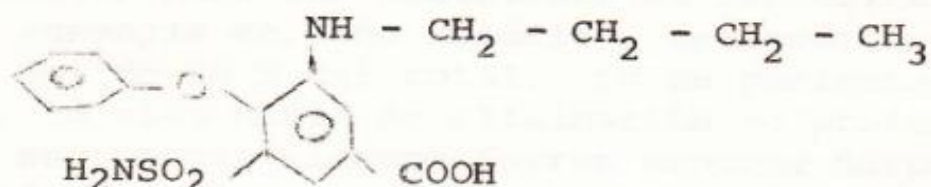
- El ácido etacrínico es un derivado del ácido fenoxia cético, cuya estructura requiere para actuar de un grupo metileno y otro cetona adyacente, tal vez capaz de reaccionar con los radicales sulfidrilos del supuesto receptor tubular.



- La furosemida es una sulfonamida unida a un anillo antrona. Su fórmula es:



- El bumetanide es un derivado del ácido 3-amino benzoico, usado sólo en Europa, de fórmula:



## II. ABSORCION, DISTRIBUCION, EXCRECION

Son todos de rápida absorción intestinal, se unen fácilmente a proteínas y se excretan principalmente por vía renal.

- El ácido etacrínico, después de una inyección IV se liga rápidamente a proteínas plasmáticas; 2/3 de la dosis son eliminadas por el riñón y 1/3 por el hígado. Es filtrado por el glomérulo y secretado por el túbulo proximal compartiendo los mecanismos secretores de ácidos orgánicos. En la orina se le encuentra como tal, como residuo cisteínico y formando un metabolito de naturaleza inestable aún no definido. Su secreción depende del pH urinario.

- La furosemida también se une fuertemente a proteínas



plasmáticas;  $1/3$  de la dosis oral se va por las deposiciones y  $2/3$  por filtración y secreción renal. Un muy bajo % se metaboliza por ruptura de la cadena lateral y otro formando un derivado glucorónido (1).

Chia M. Huang y col. (2), estudiaron su farmacoquinética en 12 urémicos, 11 de los cuales tenían creatininemia sobre 9 mg%. Se le infundió 1 gr. del diurético disuelto en 100 ml de SG al 5% en 30 min. Se les dió después la misma dosis por vía oral.

La vida media de la droga fue de 9.7 hrs; el clearance renal se redujo, pero los mecanismos de excreción extrarrenales, en ausencia de daño hepático, se encargaron de la eliminación del 86-98 % del total. En un paciente cirrótico del grupo, la vida media de eliminación se prolongó a 20 hrs. Las respuestas siempre fueron menores después de la administración oral. Se concluye que en urémicos sin daño hepático, la eliminación extrarrenal es capaz de impedidir la acumulación de la droga aún cuando se use 1 gr. diario y que es preferible la vía endovenosa a la oral siempre que se tomen las precauciones necesarias para evitar la ototoxicidad.

- El bumetanide se une fuertemente a proteínas plasmáticas, no se le conocen metabolitos. Se excreta básicamente por el riñón, pero en anéfricos su nivel plasmático también declina rápidamente.

### III. EFFECTOS FARMACOLOGICOS

Debe recordarse que el filtrado glomerular que escapa a la reabsorción del túbulo proximal ( 15 - 20 % ) desciende por el asa de Henle, hacia la médula y papila.



En la porción ascendente del asa, el  $\text{Cl}^-$  es reabsorbido activamente generando así una diferencia de potencial positiva intraluminal; este gradiente eléctrico y la gradiente química sumados, permiten el paso concomitante del sodio que atraviesa pasivamente desde el lumen al intersticio y al capilar peritubular. En cambio, la relativa impermeabilidad del epitelio impide el paso concomitante de agua (3). Los transportes descritos conducen a una hipertonia intersticial y a la formación de un fluido hipotónico al entrar al contorneado distal.

La porción descendente del asa es permeable al agua y al NaCl, de modo que el fluido en su camino pierde agua y adquiere sal. Este mecanismo de contracorriente, mantiene en la rata por ejemplo, una osmolaridad de 3200 mOsm/kg de agua en la punta del asa, aunque la diferencia de concentración entre las dos ramas a una misma altura no supera los 100 mOs/kg.

La operación de este sistema, en ausencia relativa o total de ADH, permite que el riñón se deshaga de un importante volumen de agua en ausencia de solutos. En presencia de ADH, los túbulos colectores intramedulares se hacen permeables al agua, reduciéndose al mínimo la pérdida acuosa, excretándose entonces una orina concentrada. La eliminación o conservación del agua, relativamente independiente de la simultánea excreción de solutos, permite entonces regular la concentración del medio interno (4).

#### a) Sitio y mecanismo de acción

Los estudios en el hombre y en el perro indican que ambos diuréticos son capaces de aumentar la diuresis aunque el paciente se encuentre deshidratado ( y ADH estimulada ) o sobrehidratado ( y ADH inhiba por la dilución ).



El análisis del tejido renal en perros hidropé-  
nicos ha revelado que ambos diuréticos bloquearon el  
gradiente córtico-medular de sodio encontrado en los  
controles. (5)

Diversos autores concluyen que ambos diuréticos  
básicamente bloquean la reabsorción de cloro y sodio  
en el asa ascendente de Henle, con lo que están impi-  
diendo el manejo de alrededor del 20 % del sodio fil-  
trado. Sin embargo, existen también evidencias de ac-  
ción a nivel del túbulo proximal: furosemide in vi-  
tro inhibe a la anhidrasa carbónica (6), e induce bi-  
carbonaturia y fosfaturia (6). Seldin y col. (7), des-  
pués de usar dosis altas de Laxur, encontraron que la  
entrega de filtrado desde el túbulo proximal subió de  
54 a 70 %. Knox (8), por micropunción tubular demos-  
tró inhibición de la absorción de sodio en el túbulo  
proximal del perro. Para el ácido etacrínico los da-  
tos son menos evidentes. La bumetanide, por tener tam-  
bién cadenas  $\text{NHSO}_2$ , podría inhibir a la anhidrasa ca-  
bónica.

La búsqueda del mecanismo íntimo de acción conti-  
núa: se sabe que el ácido etacrínico inhibe específica-  
mente el transporte activo del cloro. Se pensó que es-  
to ocurría por su unión a grupos tiol de la membrana  
celular, pero esto no parece ser así, pues:

- otros diuréticos tiol independientes tienen si-  
milares efectos;

- si se analizan las reacciones tiol dependen-  
tes aeróbicas o anaeróbicas no se sabe hasta qué punto  
las alteraciones metabólicas se pueden correlacionar  
con el transporte de electrolitos.

En ratas, Borsman y col. (9), perfundiendo riñón  
con Laxur y ácido etacrínico, no demostraron inhibición



glicolítica; por otra parte, el uso de inhibidores glicolíticos, como el monoyodoacetato, no modificó la reabsorción de sodio, concluyéndose que estos agentes no causan diuresis por este mecanismo.

b) Efectos:

Para ilustrar los cambios en la composición de los electrolitos urinarios provocados por estos fármacos, Goodman y col. (1) presentan el gráfico siguiente:

	Volumen	pH	Na	Cl	K	HCO <sub>3</sub> (mEquiv/lt)
Control	1	6	50	60	15	1
Furosemide	8	6	140	155	10	1
A. Etacrínico	8	6	140	155	10	1

- Diuresis: con ambas drogas se inicia pronto. Por la vía IV, la furosemida inicia su acción a los 5' alcanza el máximo a los 30' y dura un total de 2 horas; el ác. cetacrínico, inicia su acción a los 5', alcanza su máximo a los 45' y dura 3 horas. Por vía oral, la furosemida comienza a actuar a los 60', alcanza el máximo entre 1-2 horas y dura en total 6 horas; el ácido etacrínico comienza a los 30' alcanza el máximo en 2 horas y dura en total 6-8 horas. Se ha demostrado que el flujo urinario después de una inyección IV de ácido etacrínico sube de 1.2 ml/min. a 15.8 ml/min. en los primeros 30', durando en total 90' si el paciente no tiene edema y 2 horas cuando éste existe (10).

- Natriuresis: es máxima en los tiempos de acción mencionados, casi cuadruplicándose en pacientes sin edema y aumentando 8-9 veces en pacientes edematosos, haciendo las determinaciones 5 horas post inyección IV de 0.5 mg/kg. de ácido etacrínico.



- Cloruresis: fue siempre mayor que las pérdidas de so dio.
- Kaliuresis: también fue máxima dentro de 30' y al pa recer tan alta como con tiazídicos (11). Ella ocurre por secreción tubular distal y es directamente proporcional al flujo tubular. Las pérdidas de K se encuentran aumentadas en términos absolutos, sin embargo su concentración, por el aumento de la excreción de agua, es algo menor que en el con trol.
- Calciuria, magnesiuria y fosfaturia: las dos primeras aumentan significativamente. La fosfaturia parece no cam biar con ácido etacrínico y ser variable con furosemida, en contrándosele con este último incluso una relación inversa con la natriuresis.
- Bicarbonaturia y aciduria: después de la administra - ción aguda de ácido etacrínico, hay caída del pH urinario sin cambio significativo del bicarbonato. Se sabe que es - te diurético no inhibe a la A. Carbónica in vitro. En cam bio la acidez titulable y la excreción de amonio subieron, demostrando una excreción neta de protones aumentada. Con furosemida, se encuentra un aumento leve de la acidez titu lable pero una mayor pérdida del bicarbonato, por lo que la excreción neta de protones cae. El pH urinario presenta un leve ascenso inicial y luego se normaliza.
- Uricosuria: existe un aumento inicial transitorio del clearance, pero el uso crónico conduce a hiperuricemia al competir los diuréticos por la secreción tubular proximal.

### Hemodinámica renal

Hook y col. (12), demostraron que ambos producían una caída significativa de la resistencia vascular renal en



el momento de máxima natriuresis, diferenciándose en esto de los diuréticos tiazídicos. Varios autores, han descrito también una importante redistribución del flujo intrarenal, con aumento del flujo cortical y reducción del de los nefrones yuxtamedulares. En el hombre, el uso IV de ambos diuréticos produjo un leve y transitorio o ningún cambio, tanto en la filtración glomerular total como en el flujo plasmático renal (10). Kwan y col. (11), demuestran un leve aumento inicial de la filtración para caer a los 90' post inyección, probablemente por contracción del líquido extracelular.

### Acción antihipertensiva

Esta existe y es, en distintos estudios, de magnitud similar o levemente inferior a la de los tiazídicos. Su mecanismo íntimo no está claro. Davidov (13), reinfundió en perros suero glucosado en el momento de mayor hipotensión por Laxur y vió que la P.A. se recuperaba aunque la volemia aún era menor que en los controles. La PVC, el D.C. y el balance negativo de sodio siguieron iguales, pero el líquido extracelular se reexpandió. Parece que este volumen juega un rol importante en la regulación de la respuesta hipotensora. Kwan y col. (11), estudiaron 3 a néfricos hipertensos, y no encontraron variaciones en la P.A. 4 horas después de inyectar 200 mg IV de furosemide.

### Efectos hemodinámicos sistémicos

En general, su uso en sujetos normales o hipertensos no complicados, conduce a una caída de la PVC, del índice cardíaco y a un aumento de la gradiente a-v de oxígeno secundarios a la hipovolemia. En cardiópatas graves, en cambio, se asiste a una caída de la PVC y del gradiente a-v de oxígeno y a un aumento del índice cardíaco. Esto



puede interpretarse pensando que esos pacientes habían sobrepasado las condiciones de respuesta de la fibra miocárdica al exceso de volumen, esto es que se encontrarían en la parte descendente de la curva de Starling, y que al depletarlos, la función ventricular mejora.

Dikshit (14), ha demostrado para el furosemide usado en animales con uréteres ligados, un aumento de la capacitancia venosa de un 52 % y una caída de la presión de llene del V.I. en 5-15'. Estos efectos podrían también explicar su eficacia en la corrección del edema pulmonar agudo.

### Otros efectos

Su acción sobre la volemia estimula la liberación de renina intrarrenal, lo que dificulta el estudio de sus efectos vasodilatadores y conduce a un hiperaldosteronismo secundario importante.

Junto a tiazida y mercuriales depleta los acúmulos renales de 5 OH-triptamina.

A dosis altas, deprimen los potenciales cocleares, aumentando la concentración de Na y K en la endolinfa. También aumentan levemente el flujo biliar y alteran el flujo iónico del eritrocito.

### c) Efectos colaterales no deseables

#### - Desequilibrio hidroelectrolítico.

Es el más frecuente. Estas drogas producen variaciones bruscas en los volúmenes extracelulares, pérdidas importantes de Cl y de K. Esto conduce a la alcalosis metabólica, a la que se llega por :



- la hipocloremia,
- la pérdida de H secundaria al ácido eta crínico.
- la hipokalemia,
- y la contracción del LEC mismo, que nos da una cifra de  $\text{HCO}_3$  absoluta y relativamente elevada.

Se ha demostrado, (15) que la hipocloremia, en presencia de un estímulo para retener Na, conduce a una aceleración del intercambio Na/H y Na/K, por ello la co rrección más racional del déficit de K es usando KCl. Al gunos autores, dependiendo de la magnitud del transtorno recomiendan usar aldactona, acetazolamida o cloruro de a monio. Las tabletas de absorción entérica de KCl no son bien absorbidas y pueden ocasionalmente causar ulceración y estenosis intestinal (16). La kaliuresis es consecuencia de la mayor entrega de sodio para el intercambio tubular distal, lo que es potenciado por el hiperaldosteronismo secundario posterior.

Los síntomas de todos estos transtornos son hi potensión ortostática, debilidad general, mialgias, ca lambres.

#### - Transtornos digestivos.

Con el ácido etacrínico se han descrito dolor epigástrico, náuseas, vómitos y diarrea, especialmente u sado oral por largo tiempo (17); todo se reduce si se ingiere con las comidas. Se han descrito síntomas similares con furosemida. Existen casos raros de daño hepático y hemorragia digestiva grave por ácido etacrínico co mo también pancreatitis y hasta muertes súbitas con Laxur.

#### - Alteraciones hematológicas.



Con ácido etacrínico se ha descrito falla en la retracción del coágulo, trombocitopenia y agranulocitosis reversibles; con furosemide, leucopenia y trombocitopenias.

- Daño del VIII par craneano.

Con ambos diuréticos, pero especialmente con ácido etacrínico usado en dosis altas y/o asociado con ATB aminoglicósidos, se han descrito sordera, tinnitus y vértigo, generalmente transitorio y a veces definitivo. ( 1000 - 2000 mg.)

- Alteraciones metabólicas.

Pueden precipitar un coma hepático potenciando una hipokalemia y una deshidratación previas, pueden agravar la encefalopatía urémica por la deshidratación. También alteran el test de tolerancia a la glucosa, provocan hiperglicemia e hiperuricemias transitorias, pero que rara vez justifican la suspensión del tratamiento.

#### IV. USO CLINICO

Sus efectos son semejantes en distintas especies. Es importante recordar que la furosemide tiene una curva dosis/respuesta más amplia que el ácido etacrínico y que la respuesta tiene también una importante variación individual; por esto es útil comenzar siempre con dosis bajas. Se ha dicho que estas drogas en dosis máxima son tan potentes que hay poca ventaja en adicionar otra droga, pero con dosis menores la asociación resulta útil. No tiene eso sí efecto aditivo entre sí ( furos.- etacr.). La bumetanide es efectiva en dosis equivalentes al 2 % de las del furosemide pero su efecto máximo es el mismo.



## 1. Estados edematosos

Insuficiencia cardíaca congestiva : ambas drogas son reconocidamente útiles, por su mayor potencia, por ser capaces de inducir diuresis en casos refractarios a otros diuréticos y porque su efecto se obtiene a pesar de hipoalbuminemia, reducción marcada de la filtración glomerular, hiponatremia, hipocloremia, alcalosis o acidosis. Las dosis diarias fluctúan entre:

Laxur : 40-200 mg.

A.Etac. : 50-200 mg.

La terapia intermitente parece ser útil para reducir el Na sin perder tanto K concomitantemente. La diuresis óptima es extraordinariamente individual.

Síndrome nefrótico : generalmente se recomienda su uso cauteloso combinado con aldactona y con las medidas específicas para combatir la causa.

Cirrosis hepática : uso notablemente polémico. En ausencia de ascitis y edema de extremidades, carecen de indicación. Cuando estos elementos existen, su uso puede resultar más perjudicial que benéfico y debe hacerse con cautela. Su fundamento fisiopatológico es reconocidamente inferior en estos casos al del uso de aldactona o triamterene, pero en combinación con éstos, y encontrando la dosis apropiada, pueden ayudar. Finalmente en el cirrótico terminal, con ascitis e insuficiencia renal, que habitualmente se presenta hipotenso y con grave hiponatremia, existe una grave reducción de la circulación renal efectiva, irreversible al Laxur y no pocas veces agravada por él.

Cabe destacar, que por su mecanismo de acción, cualquier situación que reduzca la llegada de sodio al asa de Henle, como por ejemplo, una disminución importante de la filtración glomerular o una reabsorción tubular proximal muy intensa, conducirá a la refractariedad de la droga. En estos casos, no habiendo insuficiencia cardíaca grave, el uso de Manitol o de albúmina pobre en sal puede ser de gran utilidad.

## 2. Estados no edematosos

- Hipertensión arterial: ya no se les recomienda como drogas de primera línea, pues han sido desplazados por las tiazidas que combinan el efecto diurético con la vasodilatación directa.

- Insuficiencia renal crónica: son útiles a dosis entre 80-240 mg/día, pues las tiazidas son inefectivas con clearance menor de 15/20 ml/min. En dosis de 240 mg/día, mantienen la diuresis y la excreción de urea y sodio en niveles adecuados, lo que permite una dieta algo más libre.

- Insuficiencia renal aguda: en la evaluación de una oliguria, en que la sobrecarga de volumen puede ser riesgosa, un aumento de la diuresis a más de 50 ml/hora después de 100 mg IV de Furosemide, sugieren una etiología pre-renal. En la IRA de origen isquémico, estos diuréticos deben ser administrados precozmente, pues hay evidencias de que pierden toda acción cuando la necrosis tubular ya se ha instalado, o con relación  $\text{Osm ur/Osm pl}$  menor de 1.05 (18).

- Hipercalcemia: su efecto hipercalciúrico es útil en el manejo del hiperparatiroidismo primario, el mieloma, las metástasis o cualquier otra hipercalcemia aguda.



- Intoxicaciones: el aumento inespecífico del flujo urinario facilita la excreción de barbitúricos y salicíclicos; el bloqueo en el manejo del Cl también facilita las pérdidas de Br y yodo.

### 3. Uso en dosis altas

Es relativamente frecuente que se les administre, por diferentes motivos, en dosis altas, que van entre los 300 - 1500 mgs. o más. Si bien con escasa frecuencia se ven complicaciones fatales, los efectos colaterales pueden llegar a obligar al clínico a suspender la droga. Así por ejemplo, el ácido etacrínico se ha ido abandonando por su ototoxicidad grave y frecuente; la furosemida sobre 1 gr. también la produce además de potenciar la nefrotoxicidad de las cefaloridinas. Cabe destacar que, en IRA, Cantarovich usando 2000 mg de furosemide no demostró reducción de la mortalidad, ni diferencia significativa en el tiempo necesario para normalizar las cifras de creatinina; la caída de la duración de la oliguria no se logró con dosis de 600 mg/día. Y considerando la gran variación individual en la respuesta diurética, sumado a todo lo expuesto, lo más razonable es el uso inicial de dosis habituales que se irán subiendo según la evolución y las reevaluaciones periódicas de cada enfermo.

## B I B L I O G R A F I A

=====

1. GOODMAN L.; GILMAN A.;  
The pharmacological basis of therap.  
5a. Ed. Mc Millan Publishing Co. Inc. 1975
2. HUANG CHIA M. y COL.  
Clin Pharmacol. Ther. 16:659-666, 1974
3. BURG M. y COL.  
American Journal of physiology 224:3, Marzo 1973
4. FRAZIER H.; YAGER H.;  
The clinical use of diuretics  
New England Journal of Medicine 288:5, Febrero 1973
5. CANNON P.J.; DEL BR.; y COL.  
Journal of Lab. Clin. Med. 72:192-203, 1968
6. STEIN JH.; WILSON CB.  
Journal Lab. Clin. Med. 71:654-665, 1968
7. SELDIN DW.; EKNOYAN G.  
Annals of New York Acad. Sci. 139:328-343, 1966
8. KNOX FG.; WRIGHT FS.  
American Journal of Physiology 217:192-198, 1969
9. BORSMAN RH.  
American Journal of Physiology 224:2, Febrero 1973
10. BREST AN.; ONESTI G.  
American Journal of Cardiology 16:99-105, 1965



11. KWAN EUN KIM y COL.  
American Journal of Cardiology 27:407-413. April 1971
12. HOOK JB.; BLATT AH.  
Journal of Pharmacol Exp. Ther. 154:667-673, 1966
13. DAVIDOV M. y COL.  
Circulation 40:349-355, 1969
14. DIKSHIT K. y COL.  
New England Journal of Medicine 288:1087; 1973
15. KASSIRER JP.; SCHWARTZ WB.  
American Journal of Medicine 40:10-18, 1966
16. BOLEY SJ.; SCHULTZ L.  
JAMA, 192:763-768, 1965
17. HEGEDORN CW.; KAPLAN AA.  
New England Journal of Medicine 272:1152-1155, 1965
18. VALDIVIESO A.  
Insuficiencia Renal Aguda,  
Boletín Hospital Clínico Univ. Católica N° 14,  
Julio 1976.