



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**“FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA:
RIESGO POTENCIAL DE LOS FARMACOS DIURETICOS”**

**TRABAJO DE SEMINARIO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
CARMEN JIMENEZ MORENO**

ASESOR M. EN F. C. CECILIA HERNANDEZ BARBA

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

2005



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
 Jefe del Departamento de Exámenes
 Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Farmacia Hospitalaria y Comunitaria: "Riesgo Potencial de los
Fármacos Diuréticos"

que presenta la pasante: Carmen Jiménez Moreno

con número de cuenta: 9056886-8 para obtener el título de :
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

A T E N T A M E N T E
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 26 de Octubre de 2005.

MODULO	PROFESOR	FIRMA
I	M.en F.C. Ma. Eugenia R. Posada Galarza	
II	M.en F.C. Beatriz de J. Maya Monroy	
III	M.en F.C. Cecilia Hernández Barba	

AGRADECIMIENTOS

A Dios

Por ayudarme en mi camino y darme fortaleza.

A mis padres

*Teresa y Sebastián por la confianza
y el apoyo que han depositado en mí
y que he recibido en todo momento.*

A mis hermanos

*Arturo, Sergio, Ricardo, Juan y Graciela
por estar conmigo siempre en el momento
que los he necesitado.*

A mis grandes amigos y compañeros

*Susana S, Julia L, Leticia M, Leticia CH,
Leticia Y, Valentín M, José L. C, Raquel C, Magda y
Silvia por darme parte de su tiempo, por sus consejos,
por ese ánimo que me han brindado siempre y que,
aunque no estén cerca de mí, siempre los recuerdo.*

A mis Profesores del Seminario

*Cecilia Barba H, MA. Eugenia R. Posada,
Beatriz de J. Maya por apoyarme e impulsarme, gracias.*

A la UNAM

Gracias.

INDICE GENERAL

INDICE DE CONTENIDO	Pág. I
INDICE DE CUADROS Y FIGURAS	III
INDICE DE TABLAS	IV

INDICE DE CONTENIDO	I
Introducción.....	1
Objetivos.....	3
Capítulo 1.....	4
Generalidades.....	5
1.1 Anatomía y Fisiología Renal	
1.1.1 Anatomía Renal.....	5
1.1.2 La Nefrona.....	5
1.1.3 Función de la Nefrona.....	7
1.2 Diuréticos.....	11
1.2.1 Definición.....	11
1.2.2 Clasificación.....	13
1.2.3 Farmacología.....	14
1.2.3.1 Diuréticos Tiacidas.....	14
1.2.3.2 Diuréticos de Asa.....	19
1.2.3.3 Diuréticos Ahorradores de Potasio.....	23
1.2.3.4. Diuréticos Inhibidores de Anhidrasa Carbónica.....	27
1.2.3.5 Diuréticos Osmóticos.....	32
Capítulo 2.....	35
Interacciones Farmacológicas.....	36
2.1 Interacciones Farmacocinéticas.....	36
2.2 Interacciones Farmacodinámicas.....	40
Capítulo 3.....	43
Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM).....	44
3.1 Definición.....	44
3.2 Clasificación.....	44
3.3 Reacciones Adversas Tipo 1 (Tipo A o Dosis Dependientes).....	44
3.4 Reacciones Adversas Tipo 2 (Tipo B o Dosis Independientes).....	46

Capítulo 4	51
Riesgo Potencial.....	52
4.1 Definición.....	52
4.2 Factores que causan riesgo en la administración de un Fármaco.....	53
4.3 Factores que causan riesgo en el Paciente.....	53
CAPÍTULO 5	55
Evaluación de Riesgo Potencial.....	56
5.1 Interacciones Farmacológicas de los Diuréticos Tiacídicos.....	56
5.1.1 Resumen de Interacciones Farmacológicas de Diuréticos Tiacídicos.....	66
5.1.2 Reacciones Adversas de los Diuréticos Tiacídicos.....	68
5.1.3 Resumen de Reacciones Adversas de Diuréticos Tiacídicos.....	71
5.2 Interacciones Farmacológicas de Diuréticos de Asa.....	72
5.2.1 Resumen de Interacciones Farmacológicas de Diuréticos de Asa con diferentes Fármacos.....	80
5.2.2 Reacciones Adversas de diuréticos de Asa.....	81
5.2.3 Resumen de Reacciones Adversas de diuréticos de Asa.....	84
5.3 Interacciones Farmacológicas de Diuréticos Ahorradores de Potasio.....	85
5.3.1 Resumen de Interacciones Farmacológicas de diuréticos Ahorradores de Potasio.....	92
5.3.2 Reacciones Adversas de Diuréticos Ahorradores de Potasio.....	93
5.3.3 Resumen de Reacciones Adversas de Diuréticos Ahorradores de Potasio.....	95
5.4 Interacciones Farmacológicas de Diuréticos Inhibidores de Anhidrasa Carbónica.....	96
5.4.1 Resumen de Interacciones Farmacológicas de Diuréticos Inhibidores de Anhidrasa Carbónica.....	102
5.4.2 Reacciones Adversas de Diuréticos Inhibidores de Anhidrasa Carbónica.....	103
5.4.3 Resumen de Reacciones Adversas de Diuréticos Inhibidores de Anhidrasa Carbónica.....	105
5.5 Interacciones Farmacológicas de Diuréticos osmóticos.....	106
5.5.1 Resumen de interacciones Farmacológicas de Diuréticos Osmóticos.....	108
5.5.2 Reacciones Adversas de Diuréticos Osmóticos.....	109
5.5.3 Resumen de Reacciones Adversas de Diuréticos Osmóticos.....	111

Discusión.....	112
Conclusiones.....	127
Bibliografía.....	128
Glosario.....	133

INDICE DE CUADROS Y FIGURAS

	Pág.
Fig. 1 Anatomía del Riñón.....	6
Fig. 2 Representación esquemática del Riñón.....	7
Fig. 3 Corte transversal del Riñón.....	7
Fig. 4 Estructura de la Nefrona.....	8
Cuadro 1. Diuréticos Tiacídicos.....	15
Cuadro 2. Diuréticos de Asa.....	20
Cuadro 3. Diuréticos Ahorradores de Potasio.....	23
Cuadro 4. Diuréticos Inhibidores de anhidrasa Carbónica.....	28
Cuadro 5. Diuréticos Osmóticos.....	34

INDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Clasificación de Fármacos Diuréticos.....	13
Tabla 2. Resumen de Interacciones Farmacológicas de Diuréticos Tiacídicos.....	66
Tabla 3. Resumen de Reacciones Adversas de diuréticos tiacídicos.....	71
Tabla 4. Resumen de Interacciones Farmacológicas de Diuréticos de Asa.....	80
Tabla 5. Resumen de Reacciones Adversas de Diuréticos de Asa.....	84
Tabla 6. Resumen de Interacciones Farmacológicas de Diuréticos..... Ahorradores de Potasio.....	92
Tabla 7. Resumen de Reacciones Adversas de los Diuréticos..... Ahorradores de Potasio.....	95
Tabla 8. Resumen de Interacciones Farmacológicas de Diuréticos..... Inhibidores de Anhidrasa Carbónica.....	102
Tabla 9. Resumen de Reacciones Adversas de Diuréticos Inhibidores de..... Anhidrasa Carbónica.....	105
Tabla 10. Resumen de Interacciones Farmacológicas de Diuréticos Osmóticos.....	108
Tabla 11. Resumen de Reacciones Adversas de Diuréticos Osmóticos.....	111
Tabla 12. Riesgo Potencial y Reacciones Adversas de Diuréticos Tiacídicos.....	115
Tabla 13. Riesgo Potencial y Reacciones Adversas de Diuréticos de Asa.....	118
Tabla 14. Riesgo Potencial y Reacciones Adversas de Diuréticos Ahorradores de..... Potasio.....	121
Tabla 15. Riesgo Potencial y Reacciones Adversas de Diuréticos Inhibidores de..... Anhidrasa Carbónica.....	124
Tabla 16. Riesgo Potencial y Reacciones Adversas de Diuréticos Osmóticos.....	126

INTRODUCCIÓN

En la farmacología actual se exige que un medicamento sea estudiado lo suficiente para determinar si mantiene su eficacia, las probabilidades de la intensidad de los efectos adversos, sus posibles contraindicaciones o interacciones con otros medicamentos así como su dosificación óptima y los riesgos potenciales que pudieran surgir por el uso indiscriminado o inadecuado de los fármacos diuréticos.

El riesgo potencial es la exposición con fármacos que pueden causar reacciones adversas graves en un paciente, en donde puede surgir un efecto indeseable y sin intención, que ocurre después de administrar fármacos por razones terapéuticas, profilácticas o de diagnóstico, por lo tanto, el riesgo para un paciente de sufrir reacciones adversas graves depende de la frecuencia y del número de fármacos consumidos.

Los diuréticos son fármacos que aumentan el flujo urinario, lo cual acelera la pérdida de agua en el cuerpo, habitualmente interfiere con la reabsorción de los solutos filtrados, especialmente sodio. La mayoría de los diuréticos actúan directamente en el riñón y que se clasifican por el modo en que alteran la excreción de solutos y esto puede atribuirse a la diuresis, los diuréticos son empleados principalmente para el tratamiento de edema y ascitis. Así también, son utilizados en el tratamiento de la cirrosis, síndrome nefrótico, diabetes insípida, hipertensión, edema en mujeres embarazadas. También existen diuréticos que son altamente especializados en el tratamiento de glaucoma, hiperpotasemia, epilepsia.

El riñón produce orina ya la vez que lo hace regula concentraciones de la mayor parte de las sustancias de líquido extracelular, y, lo logra eliminando los materiales del plasma sanguíneo que se encuentre en exceso y conservando las sustancias que se encuentra en cantidades normales. Los riñones desempeñan dos funciones principales, primero excretan la mayor parte de los productos finales del metabolismo corporal y, segundo controlan las concentraciones de la mayor parte de los

constituyentes de los líquidos corporales. En el presente trabajo se llevará a cabo una revisión bibliográfica de las interacciones farmacológicas y reacciones adversas para poder conocer el riesgo potencial que pueden provocar los fármacos diuréticos y conocer las complicaciones que pueden sufrir los pacientes durante un tratamiento farmacológico, esto importante porque, para valorar y determinar la seguridad de un tratamiento, es parte del trabajo profesional de un Químico Farmacéutico Biólogo como también de gran apoyo para el ámbito del diagnóstico clínico.

OBJETIVO GENERAL

Realizar una revisión bibliográfica de las interacciones farmacológicas y reacciones adversas que causan los fármacos diuréticos para evaluar el riesgo potencial que éstos medicamentos pueden presentar al ser aplicados a la terapia de un paciente.

CAPITULO 1

GENERALIDADES

1.1 ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA RENAL

1.1.1 ANATOMÍA RENAL

Los riñones son dos órganos de color rojizo, están localizados justo por encima de la cintura, entre el peritoneo parietal y la pared posterior del abdomen (fig. 1). En relación a la columna vertebral, los riñones están localizados entre los niveles de la última vértebra lumbar. Están protegidos parcialmente por la undécima y duodécima costillas. El riñón derecho está ligeramente más abajo que el izquierdo debido a que el hígado ocupa una gran área en el lado derecho. Un riñón en adultos mide en promedio de 10 a 12 cm de largo, 6 a 7.5 de ancho y 2.5 cm de grosor (fig. 2). Cada riñón está rodeado por tres capas de tejido (fig. 3). La capa más interna, la cápsula renal, es una membrana fibrosa lisa y transparente que actúa como barrera frente a traumatismos y la diseminación de infecciones al riñón. La capa media, cápsula adiposa, es una masa de tejido graso que rodea la cápsula renal, que protege al riñón frente a traumatismos y mantiene firmemente su posición en la cavidad abdominal. La capa más externa, la fascia renal, es una fina capa de tejido conjuntivo denso irregular que fija el riñón a las estructuras cercanas y a la pared abdominal (3). Los dos riñones en conjunto contienen alrededor de dos millones de nefronas y cada nefrona es capaz de formar orina autónomamente. Las funciones principales del riñón son: 1) eliminar los productos de desecho del cuerpo, y 2) regular las concentraciones de la mayor parte de las sustancias iónicas del líquido extracelular, entre las que se incluyen iones como los de sodio, potasio e hidrógeno (4).

1.1.2 LA NEFRONA

La unidad básica formadora de orina de los riñones es la nefrona, la estructura funcional de la nefrona consiste en un aparato de filtración, el glomérulo, conectado a una porción tubular larga que reabsorbe y condiciona el ultrafiltrado del glomérulo (fig. 4).

La nefrona se compone básicamente de: 1) un glomérulo por el cual se filtra el líquido de la sangre, 2) un largo túbulo en que el líquido filtrado se convierte en orina.

La anatomía básica de la nefrona, se puede describir en la siguiente forma: la sangre entra en el glomérulo por la arteriola aferente y sale de éste por la arteriola eferente. El glomérulo es una red de hasta 50 capilares paralelos que se ramifican, cubiertos de células epiteliales y encerrados en la cápsula de Bowman. La presión de la sangre dentro del glomérulo origina la filtración del líquido hacia la cápsula del Bowman, después de la cual el líquido entra en el túbulo proximal que se encuentra en la corteza renal junto con el glomérulo. Del túbulo proximal, el líquido pasa al asa de Henle que se hunde en la masa renal, al grado de que algunas asas penetran con suficiente profundidad para alcanzar hasta el fondo de la médula renal (3). Cada asa se divide en rama ascendente y rama descendente. La pared de la rama descendente y el extremo inferior de la ascendente son muy delgados y por lo tanto se denominan segmento delgado del asa de Henle, después de que la rama ascendente recorre parte del camino de retorno en dirección a la corteza, su pared se hace de nuevo gruesa, como la de otras porciones del sistema tubular a esta porción del asa de Henle se le llama segmento grueso de la rama ascendente. Los túbulos colectores llegan a la pelvis renal, en cada riñón hay aproximadamente 250 de estos tubos colectores de gran diámetro, cada uno de los cuales transmite la orina de alrededor de 4000 nefronas (4).

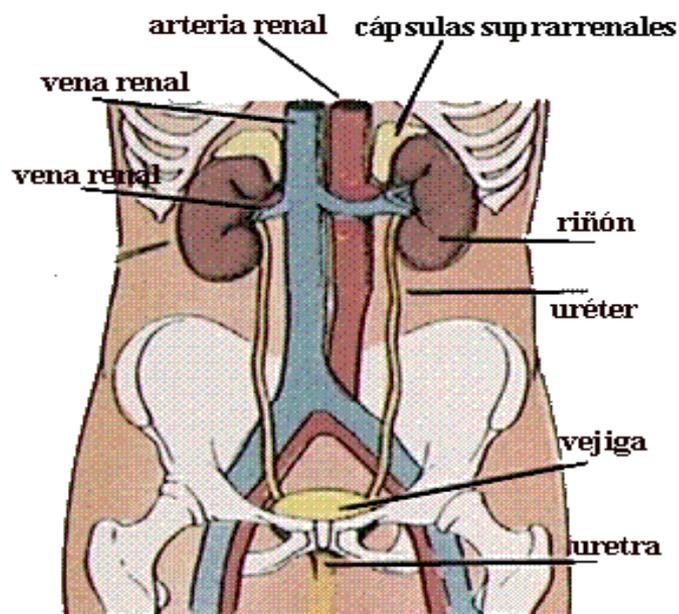


Figura 1 Anatomía del Riñón (3)

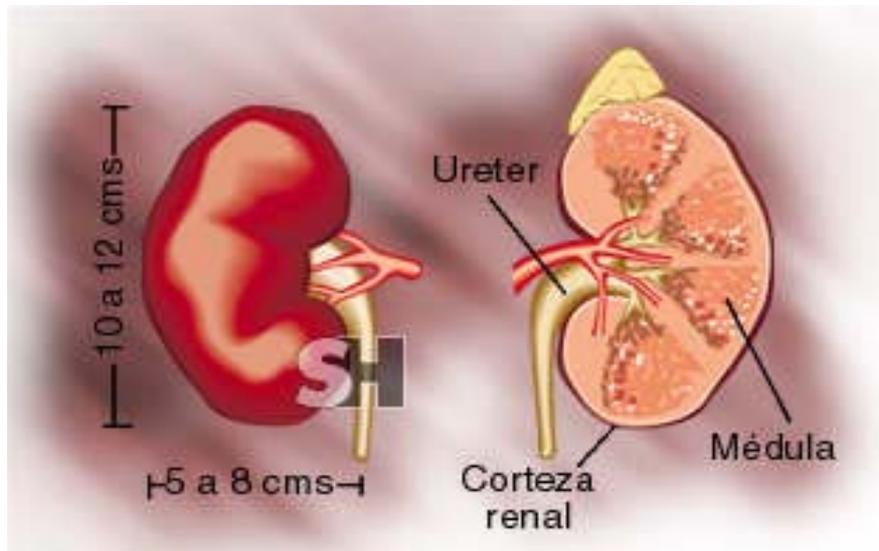


Figura 2 Representación esquemática del Riñón (3)

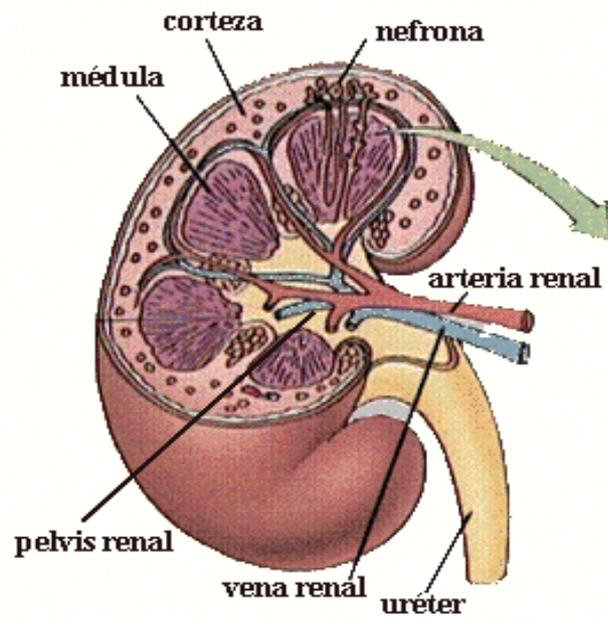


Figura 3 Corte transversal del Riñón (3)

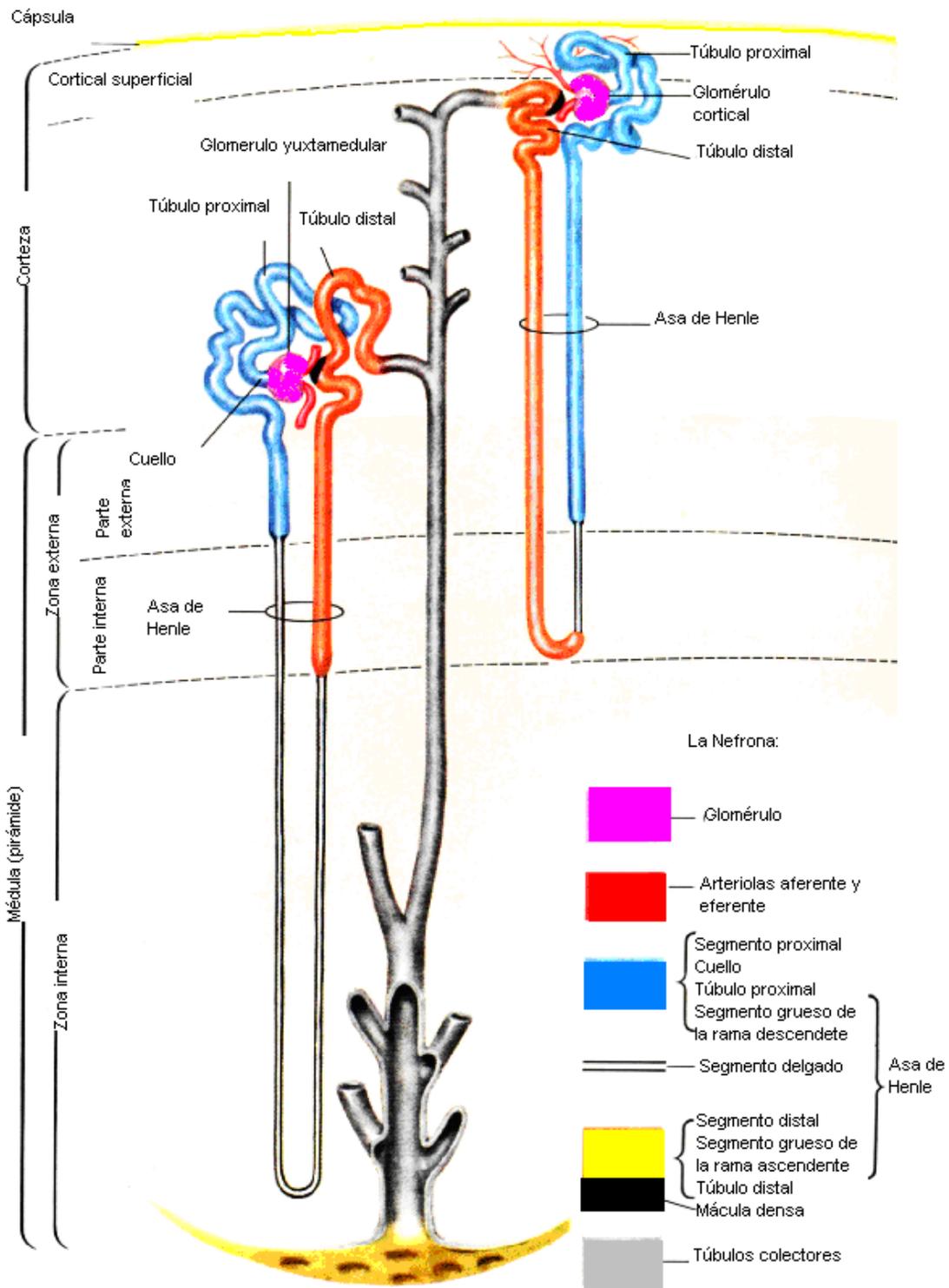


Figura 4 Estructura de la Nefrona (3).

1.1.3 Función de la Nefrona

Consiste en tres funciones básicas: filtración, secreción y reabsorción. En la filtración se permite el paso de ciertas sustancias desde la sangre a las nefronas, mientras que se impide el paso de otras (4). Posteriormente, a medida que el líquido (el filtrado) pasa a través de las nefronas adquiere otras sustancias (productos de desecho y sustancias en exceso), éste fenómeno recibe el nombre de secreción, mientras que otras sustancias (materiales útiles) vuelven a la sangre, proceso denominado reabsorción.

En el filtrado limpia el plasma sanguíneo de sustancias indeseables a su paso por el riñón a al vez que retiene en la sangre las sustancias que requiere aún el cuerpo, elimina principalmente los productos terminales del metabolismo como urea y creatinina. Por tanto, la orina que se forma al final está compuesta tanto de sustancias filtradas como de sustancias secretadas (3).

Filtración Glomerular. El primer paso en la producción de la orina es la filtración glomerular. En los capilares del glomérulo, una porción del agua del plasma es forzada a través de un filtro que tiene tres componentes básicos: las células endoteliales de capilares fenestrados, una membrana basal que yace justo por debajo de las células endoteliales, y los diafragmas de hendiduras de filtración por células epiteliales viscerales que cubren la membrana basal sobre su lado del espacio urinario. Los solutos de pequeño tamaño fluyen tonel agua filtrada que se da por un arrastre de solventes hacia el espacio urinario (cápsula de Bowman), en tanto la barrera de filtración retiene los elementos formes y las macromoléculas.

Reabsorción tubular. Cuando el filtrado recorre los túbulos renales, cerca del 99% se reabsorbe. Por consiguiente un 1% del filtrado es eliminado del cuerpo como orina, el movimiento de agua y los solutos de nuevo van hacia la sangre de un capilar peritubular o vaso recto recibe el nombre de reabsorción tubular. Los solutos reabsorbidos por procesos activos y pasivos son, entre otros, la glucosa, los aminoácidos, la urea e iones como sodio, potasio y calcio. La reabsorción de agua

se produce por el proceso pasivo de ósmosis. Las proteínas de tamaño menor son filtradas también y reabsorbidas, generalmente por el proceso de pinocitosis.

Las células epiteliales dispuestas a lo largo del túbulo renal realizan la reabsorción tubular. Los túbulos contorneados proximales, donde las células epiteliales presentan muchas microvellosidades que aumentan el área de superficie para la reabsorción, lleva a cabo la mayor parte de este proceso. Las porciones más distales de la nefrona son responsables de ajustar los procesos de reabsorción para mantener el equilibrio homeostático (3)

1.2 DIURÉTICOS

1.2.1 Definición Adjetivo: Proviene del Griego diourein que significa "orinar". Los diuréticos son fármacos que alteran la función renal son útiles en las enfermedades en las cuales la composición y el volumen de los líquidos corporales son anormales, la categoría principal de estos agentes está constituida por los diuréticos (8).

El objetivo del tratamiento diurético consiste en lograr una composición más normal de los líquidos corporales y así mantener la función fisiológica celular normal. Cada diurético actúa sobre un solo segmento anatómico de la nefrona, como estos segmentos tienen funciones de transporte bien definidas, las acciones de cada diurético pueden comprenderse mejor en término de su sitio de acción en la nefrona y la fisiología normal de ese segmento. La mayoría de los diuréticos actúan fundamentalmente sobre el movimiento del sodio en un solo segmento de la nefrona, otros inhiben directamente la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, los diuréticos más útiles tienen su principal sitio de acción en un lugar distal a éste. Dado que el asa de Henle tiene una gran capacidad de reabsorción de sodio, el sodio cuya reabsorción sea inhibida en el túbulo proximal puede ser casi totalmente en los sitios más distales. Este proceso anula el efecto de los diuréticos activos en los segmentos proximales. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica, que actúan por medio de la reducción de la generación de un ión de hidrógeno para el intercambio sodio e hidrógeno, tienen su principal sitio de acción en el túbulo proximal porque ahí es donde se localiza principalmente la enzima (2).

Un diurético constituyen un grupo indispensable de medicamentos terapéuticos que se usan para ajustar el volumen, o la composición, o ambos, de los líquidos corporales en diversas situaciones clínicas entre ellas, hipertensión, insuficiencia cardiaca aguda y crónica, insuficiencia renal aguda y crónica, así como síndrome nefrótico y cirrosis, es cualquier sustancia que produce un aumento del volumen urinario. La ingesta de grandes volúmenes de líquido aumenta el volumen urinario, y esto en general ocurre por un aumento del volumen del compartimiento vascular, que causa un aumento del flujo plasmático renal (8).

Actualmente los diuréticos actúan en ciertos sitios a lo largo de la nefrona interfiriendo en las vías de reabsorción de sodio. Por tanto la natriuresis (denota un

aumento en la excreción renal de sodio) y la diuresis (significa un aumento en el volumen de orina) resultantes, son efectos tubulares y en general, la disminución de la cantidad de sodio reabsorbida obliga a la disminución de la cantidad del líquido tubular reabsorbido (2).

El efecto producido por los diuréticos, la mayor pérdida de agua y sal, es un tratamiento útil de las enfermedades asociadas con balance positivo del sodio, datos asociados con el edema. Los diuréticos actúan por medio de la estimulación de la excreción renal de sodio hasta que el punto en que la eliminación excede a la ingesta y el líquido del edema es movilizado.

Actualmente se clasifican a los fármacos diuréticos de acuerdo con su estructura química y su mecanismo de acción el cual tiene un valor limitado para la comprensión de su acción en el riñón (11).

1.2.2 CLASIFICACIÓN DE DIURÉTICOS

Los fármacos diuréticos se pueden clasificar de acuerdo a su mecanismo de acción farmacológica y se describe a continuación:

Tabla 1. Clasificación de fármacos diuréticos (8), (16).

GRUPO	FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN
Tiazidas	Clorotiamida Hidroclorotiazida Clortalidona Indapamida Metolazona Bendroflumetiazida	Inhiben la reabsorción de sodio y cloruro (Na^+ y Cl^-) en el túbulo contoneado distal
Diuréticos de Asa	Furosemida Acido Etacrínico Bumetamida Piretamida	Inhibición de la reabsorción de sodio, potasio y cloruro (Na^+ , K^+ , Cl^-) en la rama ascendente del asa de Henle
Ahorradores de Potasio	Espironolactona Triamtereno Amilorida	Bloquean la captación de sodio (Na^+) hacia la célula de túbulos colectores
Inhibidores de Anhidrasa Carbónica	Acetazolamida Dorzolamida	Inhibición de anhidrasa carbónica en túbulos proximales
Diuréticos Osmóticos	Manitol Glicerol	Acción osmótica, actúan en el túbulo proximal y en el asa de Henle

1.2.3 FARMACOLOGIA

1.2.3.1 DIURÉTICOS TIACÍDICOS

Historia. Los diuréticos tiacídicos se descubrieron y sintetizaron como una consecuencia de estudios sobre los inhibidores de la anhidrasa carbónica. Hasta la década de 1950, los mercuriales orgánicos eran los únicos diuréticos eficaces disponibles; aunque potentes, también tóxicos. La introducción de las tiacidas en 1957 demostró un avance mayor porque éstas eran los primeros diuréticos potentes y seguros. También se encontró que las tiacidas incrementan de modo predominante la excreción de NaCl (cloruro de sodio), efecto que se demostró es independiente de la inhibición de la anhidrasa carbónica. El primer diurético tiacídico activo por vía oral fue la clorotiazida. Uno de los diuréticos tiacídicos más ampliamente usados es la hidroclorotiazida, que fue sintetizada en 1958 y se halló que tenía de 10 a 20 veces más potencia que la clorotiazida (6) (10).

Química. Los fármacos de este grupo se denominan benzotiadiazidas o tiacida, son análogos del 1, 2, 4-benzotiadiazina-1, 1-bióxido, la naturaleza de los anillos heterocíclicos y las sustituciones de estos anillos pueden variar entre ellos, pero ellos tienen en común, con los inhibidores de anhidrasa carbónica, un grupo sulfonamida no sustituido. El grupo sulfamilo es esencial para su actividad. La posición alquilo en la posición 3 (Cuadro 1), le confiere más liposolubilidad y puede relacionarse directamente con la efectividad de las tiacidas (2) (6). Las quinazolinonas (clortalidona, metolazona), tienen un grupo carbonilo en lugar del anillo de sulfona en su estructura. Al igual que las tiacidas, actúan en el mismo segmento de la nefrona, si bien son estructuralmente diferentes. Su actividad como diuréticos y su perfil de excreción de electrolitos son similares a los de las tiacidas (10).

Cuadro 1. Diuréticos tiazídicos (8).

$R_2 = H, R_3 = CH_2 - \text{C}_6\text{H}_5, R_6 = CF_3$ Bendroflumetiazida (Naturein)	$R_2 = H, R_3 = CH_2 - S - CH_2 - \text{C}_6\text{H}_5$ $R_6 = Cl$ (insaturado entre C3 Y N4) Benzitiazida (Exna)
$R_2 = H, R_3 = H, R_6 = CF_3$ Hidroflumetiazida (Salaron)	$R_2 = H, R_3 = H, R_6 = Cl$ (Insaturado entre C3 y N4) Clorotiazida (Diuril)
$R_2 = CH_3, R_3 = CH_2Cl, R_6 = Cl$ Metilclotiazida (Enduron)	$R_2 = CH_3, R_3 = CH_2SCH_2CF_3, R_6 = Cl$ Politiazida (Renese)
$R_2 = H, R_3 = CHCl_2, R_6 = Cl$ Triclormetiazida	$R_2 = H, R_3 = H, R_6 = Cl$ Hidroclorotiazida (Hidrodiuril)
 Clortalidona (Hygroton)	 Indapamida (Loxol)
 Metolazona (Zaroxolyn)	 Quinetazona (Hydromox)

Farmacocinética. Las sulfonamidas son ácidos orgánicos, que se secretan hacia los túbulos proximales mediante la vía secretora de ácidos orgánicos. La unión a proteínas plasmáticas varía mucho entre los diuréticos tiazidas, y este parámetro determina la contribución que hace la filtración a la liberación tubular de una tiazida específica. Las tiazidas son absorbidas cuando se administran por vía oral, pero hay diferencias en su metabolismo y secreción, compiten hasta cierto grado con la secreción de ácido úrico.

Como resultado puede reducir la velocidad de eliminación de este, con un aumento consecutivo de su concentración sérica (10). La hidroclorotiazida es una tiazida de acción corta, y la clortalidona es el agente de acción prolongada. Las tiazidas comienzan a actuar de 1 a 2 horas. La duración de su acción y sus vidas medias plasmáticas varían ampliamente. Por ser ácidos orgánicos experimentan una secreción activa en el túbulo proximal. La mayor parte de los compuestos es excretada rápidamente por los riñones, de 3 a 6 horas después de su administración oral. La hidroclorotiazida es eliminada sin modificar, mientras que la politiazida es metabolizada, la liposolubilidad es un determinante mayor de su potencia (2).

Farmacodinamia

Mecanismos de Acción. Los diuréticos tiazídicos inhiben la reabsorción de cloruro de sodio en el túbulo contorneado distal, al cual llegan después de la secreción por el sistema de transporte de ácidos orgánicos en el túbulo proximal. Aumentan la excreción del sodio y el cloro con cantidades similares no relacionadas con la inhibición de la anhidrasa carbónica y la diuresis que se produce con las tiazidas se asocia con la mayor excreción de agua, sodio, potasio, cloro, bicarbonato y fosfato (10). Las tiazidas aumentan la resorción de calcio, en el túbulo contorneado distal, se desconoce el mecanismo de este aumento, pero se ha sugerido que es resultado de la disminución del sodio celular por el bloqueo del ingreso de este ion a causa de las tiazidas. El sodio celular más bajo puede, entonces, aumentar el intercambio de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ en la membrana, aumentando la resorción global de calcio. Las tiazidas aumentan de excreción de potasio en cantidades que bastan para producir hipopotasemia. Además, la corteza renal posee un receptor de alta afinidad por los

diuréticos tiacidas, y la unión de estas se localiza en dichos túbulos. En la actualidad se acepta que el sitio primario de acción de los diuréticos tiacida son los túbulos contorneados distales, en tanto los túbulos proximales pueden constituir un sitio de acción secundario (8).

Interacciones Farmacológicas. Los diuréticos tiacidas disminuyen los efectos de anticoagulantes, uricosúricos usados en el tratamiento de gota, sulfonilureas e insulina e incrementan los de anestésicos, diazóxido, glucósidos digitálicos, litio, diuréticos de asa y vitamina D. Su eficacia se puede ver reducida por la administración de antiinflamatorios no esteroides, secuestradores de ácidos biliares y, metenaminas que producen alcalinización de la orina lo que puede disminuir la eficacia de las tiacidas (8).

Las tiacidas pueden causar un incremento en el efecto de las anfetaminas por aumento de la reabsorción tubular renal. Con los anticoagulantes hay una disminución de la concentración de los factores de la coagulación en el hígado. Una interacción en potencia que se puede producir con los diuréticos tiacida es con quinidina, que genera taquicardia ventricular (6).

Efectos Adversos. Los efectos graves de las tiacidas se relacionan con anormalidades del equilibrio electrolítico y metabólico, el más común es agotamiento de potasio, los pacientes pueden necesitar suplementos en la dieta. Estos efectos adversos incluyen disminución del volumen extracelular, hipotensión, hipopotasemia, hiponatremia, hipocloremia e hiperuricemia. Otras anormalidades incluyen alcalosis hipoclorémica, hipercalcemia e hiperglucemia, las sobredosis de tiacidas pueden producir letargo que puede progresar a coma dentro de pocas horas. Estos diuréticos al actuar en el túbulo distal en el intercambio de sodio y potasio el riesgo de hipopotasemia es mayor. La hipopotasemia inducida por los diuréticos puede sensibilizar al corazón a las arritmias inducidas por la digital. Estos diuréticos también reducen la tolerancia a la glucosa, el mecanismo parece comprender la secreción reducida de insulina y alteraciones en el metabolismo de glucosa. Están contraindicados en personas sensibles a sulfonamidas (8).

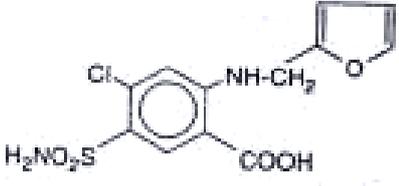
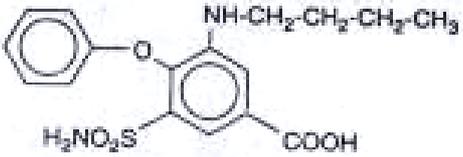
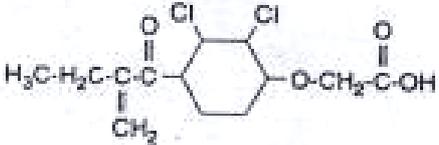
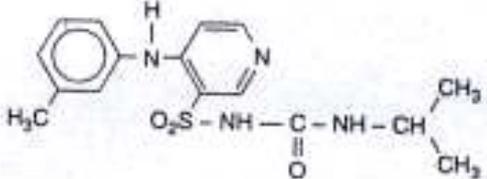
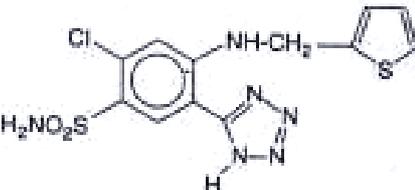
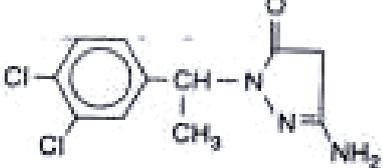
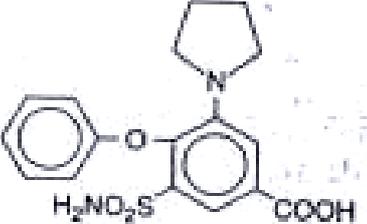
Usos Terapéuticos. Las tiazidas se usan en el tratamiento de la descompensación cardiaca crónica, en insuficiencia cardiaca congestiva leve a moderada. También son efectivas en el tratamiento del edema causado por una enfermedad hepática o renal crónica, en la hipertensión. Las tiazidas aumentan la reabsorción del calcio desde la luz e impiden la formación de depósitos de calcio en el túbulo. En la diabetes insípida, las tiazidas causan una disminución paradójica del volumen urinario, la orina se vuelve más concentrada, posiblemente debido a agotamiento de sodio y disminución del volumen plasmático (6).

1.2.3.2 DIURÉTICOS DE ASA

Historia. Al buscar compuestos que pudieran reaccionar con radicales sulfhidrilo renales críticos de manera semejante a la de los mercuriales orgánicos. Los primeros diuréticos de asa fueron los mercuriales orgánicos, su utilidad se puso de manifiesto en el siglo XVI cuando Paracelso observó que el Calomel (Cloruro de Mercurio) aumentaba el volumen urinario y aliviaba los síntomas de la insuficiencia cardiaca congestiva (6). También se observó que el merbafeno otro mercurial orgánico que fue usado para el tratamiento de la sífilis, tenía propiedades diuréticas, otro mercurial menos tóxico que surgió fue el mersalil. La actividad diurética óptima depende de por lo menos dos requisitos estructurales, a saber: 1) los grupos metileno y cetona adyacente capaces de reaccionar con radicales sulfhidrilo del supuesto receptor, y 2) los substituyentes del núcleo aromático (1).

Química. Dos fármacos prototipo de este grupo son la furosemida y el ácido etacrínico (Cuadro 2), son derivados de la sulfonamida, tienen un grupo carboxilo con una fracción sulfamoilo en la posición meta (carbono número 5), en el carbono 4 hay una sustitución halogenuro o fenoxi, hay un grupo amino sustituido en el carbono 2 o 3 (1). Existe una teoría, la más aceptada de la acción mercurial es que se produce la disociación de la unión carbono-mercurio y el mercurio se combinan con un grupo sulfhidrilo asociado con un receptor en la rama ascendente gruesa del asa de Henle: la teoría del mercurio. El ácido etacrínico contiene una doble unión activada unida a una fracción que contiene un grupo de ácido carboxílico, la bumetanida se relaciona estructuralmente con la furosemida que es un fármaco de un grupo de derivados del ácido antranílico (6).

Cuadro 2. Diuréticos de Asa (8).

 <p>Furosemida</p>	 <p>Bumetanida</p>
 <p>Ácido Etacrínico</p>	 <p>Torsemida</p>
 <p>Azsosemida*</p>	 <p>Muzolimida*</p>
 <p>Piretanida*</p>	 <p>Tripamida*</p>

* No disponibles en México.

Farmacocinética. Los diuréticos de asa tienen un amplio espectro de dosis y mantienen su potencia en el caso de función renal alterada. Todos los diuréticos de asa son rápidamente absorbidos por el aparato gastrointestinal, alcanzan las concentraciones pico en 0.5 a 2 horas, su vida media es de aproximadamente 1 a 2 horas y su acción en 30 a 90 minutos. Se eliminan rápidamente por orina, secreción tubular así como por filtración glomerular (6). La vida media depende del funcionamiento renal, dado que algunos medicamentos actúan en el lado luminal del túbulo. Se unen ampliamente a proteínas plasmáticas y tienen una fuerte afinidad por el sistema transportador excretor de ácidos orgánicos. La liberación de estos fármacos hacia los túbulos por filtración está limitada y esto explica su vida media relativamente corta (1).

Farmacodinamia

Mecanismo de Acción. Estos agentes actúan en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, por ese motivo son los diuréticos más efectivos. Los diuréticos de asa consisten en un grupo de compuestos con una estructura química diferente pero similar en el mecanismo y en el sitio de acción. Inhiben la resorción del cloruro de sodio en el sitio de alta capacidad en la rama ascendente del asa de Henle, los solutos y el agua, que no pueden ser reabsorbidos allí, pasan hacia el túbulo distal. En ese túbulo hay una capacidad limitada de reabsorción de sodio, que no puede compensar el efecto inhibitorio sobre la resorción del cloruro de sodio en la rama ascendente del asa de Henle (6). Los diuréticos de asa producen una diuresis dependiente de la dosis, que caracteriza por el aumento de la excreción de agua, sodio, cloro, potasio, calcio y magnesio. Hay un lavado de la médula renal con disminución de la hipertonicidad de las zonas internas de los riñones. La mayor excreción de potasio, que puede llevar a la hipopotasemia, se debe en su mayor parte al aumento de la tasa de flujo del volumen a través del túbulo distal y al aumento del aporte de sodio al sitio de intercambio de sodio y potasio en el túbulo distal (8).

Interacciones Farmacológicas. Debido al potencial de ototoxicidad, no deben coadministrarse con los diuréticos de asa fármacos con potencial similar, como los antibióticos aminoglucósidos. Estos ácidos orgánicos se unen en forma significativa a la albúmina plasmática y pueden competir por la unión con las proteínas con fármacos unidos como la warfarina o similar y el clofibrato. También se ha observado una mayor nefrotoxicidad de la cefaloridina con la furosemida y se aconseja el uso prudente de la cefalosporinas. Con antiinflamatorios no esteroides producen una reducción de la respuesta diurética (6).

Efectos Adversos. El principal efecto tóxico de los diuréticos de asa es el desequilibrio hidroelectrolítico y trastornos metabólicos debido a diuresis excesiva. La pérdida de electrolitos y la contracción del volumen pueden llevar a problemas como hipovolemia, hiponatremia, hipopotasemia, hiperuricemia e hiperglucemia (6). La ototoxicidad inducida puede deberse a la alteración de la composición electrolítica en el oído interno, se manifiesta como tinitus, alteración de la audición, sordera, vértigo. Otros efectos adversos incluyen exantemas cutáneos, fotosensibilidad, parestesias, depresión de médula ósea y alteraciones gastrointestinales. En la hipercalcemia sintomática los diuréticos de asa pueden disminuir la concentración plasmática de calcio al aumentar la excreción renal del mismo (8).

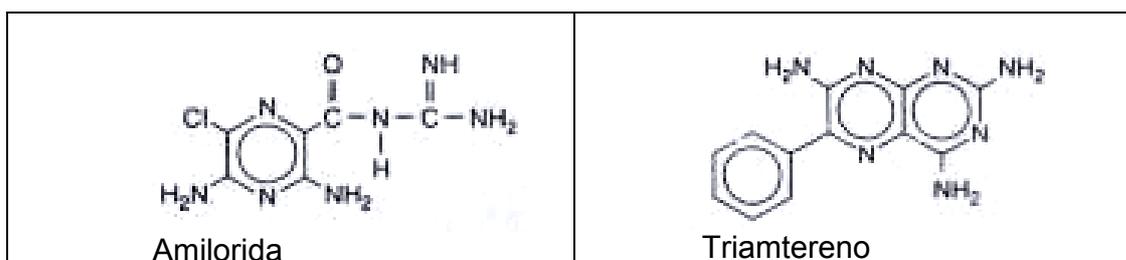
Usos Terapéuticos. Los diuréticos de asa comúnmente se utilizan en el tratamiento del edema de origen cardíaco, hepático o renal, también se utilizan para tratar insuficiencia cardíaca congestiva crónica, en el tratamiento de la hipertensión, en hipercalcemia severa. Cuando se usa furosemida para una crisis hipercalcémica, es necesario reponer las grandes pérdidas urinarias de otros electrolitos, en particular sodio y cloro. Debido a su potencia, algunas veces son útiles en los estadios iniciales de la insuficiencia renal (10).

1.2.3.3 DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO

Historia. Existen tres fármacos mayores que actúan en el túbulo distal y el conducto colector, y todos tienen estructuras diferentes: la espironolactona (un esteroide), el triamtereno (un ácido orgánico) y la amilorida (una base orgánica), estos diuréticos se emplean por sus efectos anticaliuréticos para compensar los efectos de otros diuréticos que incrementan la excreción de potasio (6). La espironolactona fue sintetizada en la década de 1950 en la búsqueda de compuestos que fueran antagonistas de la aldosterona. El triamtereno es una pteridina que originalmente fue sintetizada como antagonista del ácido fólico. En 1961 se descubrió que tenía actividad diurética y esto llevó a más estudios para evaluar el potencial de este tipo de agente como diurético (8).

Química. La espironolactona es un esteroide sintético que actúa como antagonista competitivo de la aldosterona, por tanto, el inicio y la duración de su acción son determinados por la cinética de la respuesta de la aldosterona en el tejido blanco. La inhibición puede ocurrir por antagonismo farmacológico directo de receptores de mineralocorticoides (espironolactona) o por inhibición del transporte de sodio a través de los conductos iónicos de la membrana luminal (triamtereno, amilorida) (2). También ocurre una desactivación sustancial de espironolactona en hígado, es un diurético débil, por lo general, se usa en combinación con una tiazida. La amilorida (N -amidino- 3,5 -diamino -6-cloropirazinacarboxamida), es un derivado de la pirazinoilguanidina, y el triamtereno (2,4,7 -triamino-6-fenilpteridina) constituye una pteridina (cuadro 3), ambos fármacos son bases orgánicas y se transportan mediante el mecanismo secretor de bases orgánicas en los túbulos proximales (8).

Cuadro 3 Diuréticos Ahorradores de Potasio (8).



Farmacocinética. La espironolactona, es un diurético débil y, se usa por lo general en combinación con una tiazida, es un esteroide sintético que actúa como antagonista competitivo de la aldosterona, comienza a actuar a las 8 horas, es casi totalmente metabolizada a canrenona y canrenoato, que son activos, y su efecto total se extiende hacia varios días. Los metabolitos tienen una vida media plasmática de 17 a 22 horas, y el efecto a un cambio de dosis no llega a un pico hasta después de 3 a 4 días. Ocurre desactivación sustancial de espironolactona en el hígado (1) (2).

El triamtereno se metaboliza en el hígado, comienza a actuar a las 2 horas y tiene vida media de 2 a 4 horas, por tanto, es necesario emplear dosis múltiples diarias, el metabolito p-hidroxi del triamtereno es activo, es éster sulfato del metabolito es responsable de casi toda la actividad diurética, pero la principal vía de eliminación es en el riñón y se realiza por filtración y por secreción tubular, de la forma activa y los metabolitos (6). La amilorida es farmacológicamente similar al triamtereno, pero es una base más fuerte y es más hidrosoluble que éste, ambos causan incrementos pequeños de la eliminación de cloruro de sodio y por lo general se emplean por sus efectos anticaliuréticos para compensar los efectos de otros diuréticos que incrementan la excreción de potasio. Es secretada hacia el líquido tubular proximal por la vía de las bases orgánicas y los fármacos que son bases orgánicas pueden interferir en su excreción. Por vía oral, sólo el 20% de la amilorida es absorbida y finalmente se excreta sin modificar por los riñones. Su vida media es de aproximadamente 6 horas, y es entonces cuando la actividad diurética llega al pico, de sus efectos terminan en 24 horas. (8)

Farmacodinamia

Mecanismo de acción. Esta clase de diuréticos consiste en la inhibición del intercambio distal de sodio y potasio. Tienen efectos diuréticos relativamente menores y llevan a la excreción de sólo el 2 a 3 % del sodio y el cloro filtrados debido al pequeño aporte de agua y solutos a esta área (6). Estos diuréticos se dividen en dos tipos que se basan en su efectividad y, en la presencia de aldosterona. Por lo que los diuréticos ahorradores de potasio reducen la absorción de sodio (Na^+) y la

excreción de potasio (K^+) en los túbulos distales y los conductos colectores por lo tanto, la absorción de Na^+ (y secreción de K^+) en este sitio es regulada por la aldosterona. Cualquier velocidad de entrega de Na^+ , la velocidad de la secreción distal de K^+ se correlaciona positivamente con la concentración de aldosterona, y los inhibidores competitivos de esta hormona, de los cuales la espironolactona es el principal, e interfieren en esta acción (2).

Interacciones farmacológicas. Estos agentes, la amilorida, el triamtereno y la espironolactona, no deben prescribirse juntos porque se ha observado que su administración combinada produce un grado inesperadamente alto de hiperpotasemia. El uso concomitante con bloqueadores beta o inhibidores de la ACE (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) aumentan la probabilidad de hiperpotasemia, con antiinflamatorios no esteroides aumentan las probabilidades de hiperpotasemia (6). El efecto conservador de potasio de la espironolactona puede disminuir la eficacia de los digitálicos, y el uso concomitante con antihipertensivos pueden causar un efecto potenciador del efecto hipotensor de ambos fármacos, en presencia de anticoagulantes pueden ser inhibidor por la espironolactona (11).

Efectos Adversos. El uso crónico de esta clase de diuréticos tiene el potencial de producir efectos adversos en el sistema nervioso central, trastornos gastrointestinales, músculo esqueléticos, dermatológicos y hematológicos. Pueden causar hiperpotasemia y esto se asocia claramente con su mecanismo de acción, sin embargo, la hiperpotasemia inducida por diuréticos no es un suceso común (6). La espironolactona fue usada ampliamente alguna vez para el tratamiento de la hipertensión, ha perdido su popularidad debido a sus efectos colaterales, que incluyen hiperpotasemia, y ginecomastia. La espironolactona, como el triamtereno y la amilorida tiene el potencial de inducir acidosis hiperclorémica. Los efectos adversos más frecuentes de la amilorida incluyen náuseas, vómitos, diarreas y cefalea, y los del triamtereno, náuseas, vómitos, calambres en las extremidades inferiores y desvanecimiento (8).

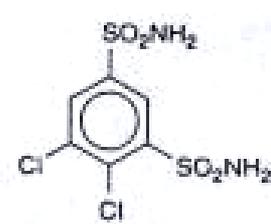
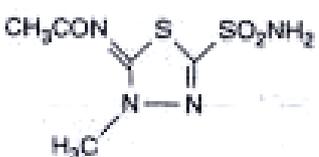
Usos Terapéuticos. Los diuréticos ahorradores de potasio pueden usarse solos, su capacidad para proteger contra la pérdida de potasio hace que sean beneficiosos como tratamiento adyuvante con otros diuréticos más efectivos. Se usan sobre todo en combinación con los diuréticos de acción más proximal para bloquear la pérdida urinaria de potasio que de rutina causan estos agentes (6). Esos agentes conservan hidrógeno y potasio y así tienden contrarrestar la alcalosis metabólica que se produce cuando el sodio y el potasio son excretados con cloro (como con los diuréticos de asa). Estos fármacos pueden ser útiles en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, en el edema que se presenta en cirrosis hepática, síndrome nefrótico, este fármaco también contrarresta la hipopotasemia y la alcalosis. La amilorida y la espironolactona se usan para tratar la hipertensión leve y moderada, aún se desconoce el mecanismo exacto (8).

1.2.3.4 DIURÉTICOS INHIBIDORES DE ANHIDRASA CARBÓNICA

Historia. En los primeros años de la década de los treinta, Roughton demostró la existencia de una enzima (anhidrasa carbónica) que primero se identificó en los eritrocitos. Posteriormente se supo que existía en gran cantidad en los tejidos y ahora se sabe que existen en los riñones, en el estómago, páncreas, los ojos y en el sistema nervioso central. Sin embargo, su localización predominante es en la membrana luminal del túbulo proximal donde cataliza la deshidratación de bicarbonato (H_2CO_3), que es un paso crítico en la resorción proximal de bicarbonato. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica fueron desarrollados para inhibir a la enzima asociada con el transporte de hidrógeno en diversos tejidos y se observó que este efecto en los riñones estaba asociado con la producción de la diuresis (2) (8).

Química. En los inhibidores de anhidrasa carbónica, el grupo Sulfonamida (SO_2NH_2) es esencial para su actividad, las sustituciones alquilo en este punto bloquean completamente los efectos sobre la actividad de anhidrasa carbónica. Por lo tanto la anhidrasa carbónica es inhibida por las sulfonamidas (2). Cuando se introdujo a la sulfonamida como agente terapéutico se observó su potencial diurético, posteriormente se valoraron estas sulfonamidas y la acetazolamida resultó ser el agente más exitoso desde el punto de vista clínico. (Cuadro 4). Su utilidad es limitada porque la inhibición de la enzima renal produce refractariedad al fármaco y sólo un moderado efecto diurético (6).

Cuadro 4 Inhibidores de Anhidrasa Carbónica (8)

Acetazolamida	 <chem>CC(=O)Nc1nn(s1)S(=O)(=O)N</chem>
Diclorfenamida	 <chem>Clc1cc(S(=O)(=O)N)cc(Cl)c1S(=O)(=O)N</chem>
Dorzolamida	 <chem>CC(=O)Nc1nn(s1)C1=CN(C)C=C1S(=O)(=O)N</chem>

Farmacocinética. Los inhibidores de anhidrasa carbónica como Benzolamida, Metazolamida y Diclorfenamida, se absorben bien después de su administración por vía oral. Se observa en 30 minutos un incremento en el pH urinario por la diuresis de bicarbonato, que alcanza un nivel máximo a las dos horas y persiste durante 12 horas después de una sola dosis (6). La acetazolamida tiene una excelente biodisponibilidad y llega a su concentración plasmática pico en las 2 horas siguientes a su administración por vía oral. Tiene vida media de trece horas y es eliminada sin modificar en la orina. Dado que es un ácido orgánico diurético, se une estrechamente con las proteínas plasmáticas, experimenta una filtración insignificante y es secretada por el sistema de transporte de los ácidos orgánicos del túbulo proximal. Se ha observado que con dosis de 20 mg/Kg inhibe totalmente la actividad de la anhidrasa carbónica. La dosis efectiva por vía oral en el ser humano es de 250 a 500 mg/día. Cuando se utiliza como diurético, se administra una vez en el día o día por medio, cuando se emplea por sus efectos de acidosis metabólica, se administra cada 8 hrs. La excreción del fármaco se realiza por secreción tubular en segmento del túbulo proximal, por tal motivo la dosis debe reducirse en caso de insuficiencia renal (2).

Farmacodinamia

Mecanismo de acción. Los inhibidores de anhidrasa carbónica son diuréticos cuyo principal sitio de acción, está en el túbulo proximal de la nefrona, la inhibición de la actividad de esta enzima deprime intensamente la resorción de bicarbonato (HCO_3) en el túbulo proximal y puede ocasionar pérdidas significativas de bicarbonato, lo cual da como resultado acidosis metabólica hiperclorémica y debido a la toxicidad de esta acidosis y el hecho de que la depleción de bicarbonato, conduce a un aumento en la resorción de cloruro de sodio (NaCl) por los segmentos tubulares de la nefrona (2). La anhidrasa carbónica está presente en la luz tubular y en el citoplasma de la célula tubular, es una metaloproteína y sus inhibidores se combinan con el zinc en la molécula enzimática produciendo una inhibición no competitiva, la hidratación de bióxido de carbono se realiza muy lentamente, a menos que sea acelerada por la enzima anhidrasa carbónica y la cantidad de producción de iones hidrógeno y

bicarbonato se reduce grandemente dentro de las células y disminuye la cantidad disponible para el transporte activo hacia las secreciones. No está claro cuál de estos sitios es inhibido para la producción de la diuresis asociada (6).

Interacciones Farmacológicas. La acetazolamida puede deprimir la captación del yodo tiroideo y debe tenerse esto en cuenta cuando un paciente que recibe éste fármaco está siendo sometido a tratamiento por trastornos tiroideos. La alcalinización de la orina que asocia con el uso de esos diuréticos puede interferir en la acción del antiséptico urinario metenammina. Se ha informado que la coadministración de fenitoína da como resultado osteomalacia inducida por fármacos (6). En la administración con hipoglucemiantes, la acetazolamida aumenta la glucosa en los prediabéticos y diabéticos bajo tratamiento con hipoglucemiantes orales (11).

Efectos Adversos. Las reacciones adversas pueden estar relacionadas con la dosis y a menudo se alivian disminuyéndola. Se han observado pocos efectos tóxicos con los inhibidores de anhidrasa carbónica, el más notable es la pérdida de potasio que lleva a la hipopotasemia, que se produce por el aporte de una mayor cantidad de sodio al túbulo distal, junto con el bicarbonato no reabsorbible. Se intercambia más potasio por el sodio aumentado, y queda con el anión bicarbonato (6). Pueden causar trastornos electrolíticos, acidosis metabólica caracterizada por náuseas, mareos, somnolencia, cefalea, resequedad en la boca, tinitus, disuria, ataxia, fatiga, diarrea y pérdida de peso. Con dosis altas, la acetazolamida puede producir somnolencia y parestesias, las reacciones de hipersensibilidad son raras y, pueden ser fiebre, eritema, depresión de la médula ósea y lesiones renales. La disminución de citrato urinario puede llevar a la formación de cálculos y cólicos ureterales. No pueden usarse en mujeres embarazadas (11).

Usos Terapéuticos. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica han hallado un lugar en el tratamiento de algunos trastornos que no se relacionan con la función renal, se han usado en forma efectiva en el tratamiento de la epilepsia de tipo gran mal y pequeño mal (6). El movimiento de sodio hacia el líquido cefalorraquídeo se asocia

con la actividad de anhidrasa carbónica en las células gliales y de los plexos coroideos. La inhibición de esta enzima reduce el ingreso de sodio en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y la tasa de formación de LCR. Se ha usado acetazolamida, metazolamida, diclorfenamida y etoxzolamida para el tratamiento de glaucoma, para reducir la opresión intraocular después de cirugías de cataratas, edema, epilepsia. Los inhibidores de anhidrasa carbónica como la acetazolamida, se usa en pacientes con alcalosis metabólica en especial los que son dependientes de incrementos en la excreción de hidrógeno inducidos por diuréticos preexistentes y en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (8).

1.2.3.5 DIURÉTICOS OSMÓTICOS

Historia. Durante muchos años se creyó que los diuréticos osmóticos actuaban de manera primaria en los túbulos proximales (Wesson y Anslow en 1948). En estudios más recientes sugieren la posibilidad de que este mecanismo, en tanto sea operativo, sólo tenga importancia secundaria. Por ejemplo, el manitol incrementa un poco la liberación del sodio, y moderadamente la de agua fuera de los túbulos proximales (Seely y Dirks en 1969), por otro lado, el manitol aumenta mucho la liberación del sodio y agua fuera del asa de Henle, lo que sugiere que esta última estructura es el principal sitio de acción. En 1828, Wohles obtuvo la urea por evaporación de una solución de cianato de potasio y sulfato de amonio; el cianato de amonio que se producía se isomerizaba dando urea. Se considera que ésta fue la primera síntesis de un compuesto orgánico a partir de sustancias orgánicas.

Química. El manitol puede extraerse del maná y de otras fuentes naturales con alcohol caliente u otros solventes selectivos. Es un azúcar hexosa metabólicamente inerte que tiene poca capacidad para ingresar en las células (6). Comercialmente se produce por reducción catalítica o electrolítica de ciertos monosacáridos como manosa y glucosa. La manufactura es un tanto complicada por la necesidad de separar los estereoisómeros. La urea, es un producto del metabolismo de las proteínas, se excreta por la orina humana es un promedio de 30 g/día, la urea puede prepararse en gran escala calentando cianamida cálcica con agua, bajo presión:



En el cuadro 5, se muestran las estructuras químicas de los diuréticos más utilizados, la urea y manitol (1).

Farmacocinética. Los diuréticos osmóticos son compuestos que se filtran libremente en el glomérulo, sufren resorción limitada por los túbulos renales y son relativamente inertes desde el punto de vista farmacológico. El manitol (Osmitol) no se metaboliza y es manejado principalmente por filtración glomerular, sin resorción o secreción tubulares importantes (8). Por definición los diuréticos osmóticos se absorben poco, de modo que deben administrarse por vía parenteral. Se presenta

para la administración intravenosa en concentraciones del 5 al 25%. La dosis diurética para los adultos varía de 50 a 200g en un período de infusión de 24 horas. Cuando se usa para la prevención de una insuficiencia renal aguda durante cirugía o para el tratamiento de la oliguria, la dosis total para los adultos es de 50 a 100 g. Se excreta por filtración glomerular en 30 a 60 minutos. Los otros diuréticos osmóticos son la urea (Ureaphil) y el isosorbide (Ismotic). Estos dos últimos agentes se usan sobre todo en los procedimientos oftalmológicos y tienen poco efecto diurético (2).

Farmacodinamia

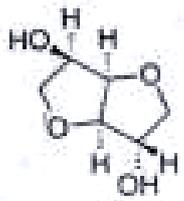
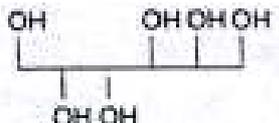
Mecanismo de acción. Los diuréticos osmóticos actúan en el túbulo proximal y en el asa de Henle, que constituye un sitio primario de acción. Consiste en contribuir con partículas osmolares no absorbibles al líquido tubular y obliga al agua a permanecer con los solutos extra. Los diuréticos osmóticos efectivos se administran por vía intravenosa y contribuyen a la osmolaridad del plasma, elevan la presión osmótica del filtrado glomerular, por tanto, obstruyen la resorción tubular de solutos y del agua promoviendo el flujo urinario que aumenta de igual modo que lo hace la excreción de sodio, potasio, cloro, bicarbonato, calcio y magnesio. El manitol es el diurético osmótico más utilizado, la administración de soluciones isotónicas o hipertónicas de manitol produce el aumento del flujo plasmático renal total así como del flujo plasmático medular y papilar (8).

Efectos adversos. Los efectos adversos más intensos que coinciden con el manitol son los desequilibrios hidroelectrolíticos, puede presentarse sobrecarga circulatoria después de administrar manitol a pacientes con diuresis inadecuada. Las reacciones adversas más comunes que se presentan con la urea son cefaleas, náuseas y vómitos; también puede ocurrir aumento de rebote de la presión intraocular (10). En la administración de solutos osmolares puede contribuir a la osmolaridad extracelular y se acompaña de la expansión de volumen del líquido extracelular. En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva este tratamiento es peligroso y está contraindicado. La infusión de manitol deberá suspenderse si, el paciente desarrolla signos de insuficiencia renal progresiva, insuficiencia cardíaca o congestión pulmonar. Por otra parte las cefaleas, las náuseas y los vómitos son molestias relativamente comunes (6). La urea puede causar trombosis o dolor si

hay extravasación, y no se suministra a pacientes con función hepática alterada debido al riesgo de incremento de las concentraciones sanguíneas de amoníaco. Tanto el manitol como la urea están contraindicados en la hemorragia intracraneal activa. La glicerina se metaboliza y puede causar hiperglucemia (8).

Usos. El principal uso de los diuréticos osmóticos es para reducir a hipertensión intracraneal, pero a veces se emplea para promover la eliminación rápida de toxinas renales, que puede requerirse en hemólisis aguda o después de uso de agentes de contraste radiológico. También se relaciona con el aumento del flujo urinario y no con la movilización del líquido de edema generalizado (2). Los diuréticos osmóticos se usan para impedir la insuficiencia renal aguda y ésta es una indicación clara e importante, también durante los procedimientos quirúrgicos en los que se prevé una gran pérdida de sangre, a los pacientes se les pueden administrar líquidos y manitol por vía intravenosa a los efectos de mantener la diuresis durante toda la cirugía y durante el período postoperatorio inmediato. En el caso de insuficiencia cardiaca congestiva, el corazón ya está enfrentado con más trabajo del que puede llevar a cabo y una carga de volumen adicional comprometería aún más sus esfuerzos. Los diuréticos osmóticos están contraindicados en pacientes con anuria debida a neuropatía grave o que no muestran respuesta a la dosis prueba de los fármacos (6).

Cuadro 5 Diuréticos Osmóticos (8).

 <p>Glicerina</p>	 <p>Isosorbide</p>
 <p>Manitol</p>	 <p>Urea</p>

CAPITULO 2

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Cuando un fármaco reacciona con otro o con algún componente de los líquidos del cuerpo, alimentos o preparados farmacéuticos, ocurre una interacción farmacológica. Estas interacciones pueden producir un efecto indeseable, no terapéutico o posiblemente dañino (12). La mayor parte de las interacciones farmacológicas no son intencionales. Habitualmente son efectos de uno de los fármacos, en las que se emplean dos fármacos o más, para incrementar los efectos terapéuticos o reducir la toxicidad. Las interacciones menores no pueden afectar el tratamiento en lo absoluto o sólo pueden necesitar un cambio de la dosis en el programa de administración sin embargo, en las interacciones mayores pueden obstaculizar la eficacia del tratamiento o aún poner en peligro la vida (6). El riesgo de una interacción farmacológica aumenta con el número de fármacos tomados simultáneamente.

Los mecanismos de las interacciones farmacológicas que a continuación se describen se clasifican en farmacodinámicas ó farmacocinéticas (12):

2.1 INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS

Una interacción farmacocinética representa la alteración del efecto de uno ó posiblemente de ambos fármacos involucrados y, consiste en la administración concomitante de fármacos con efectos farmacológicos similares (u opuestos) y la alteración de la sensibilidad o de la respuesta de los tejidos a un fármaco a causa del otro (9). Estas interacciones ocurren cuando un fármaco cambia la absorción, distribución, metabolismo o excreción de otro fármaco, que produce modificaciones en la duración y la cantidad de fármaco disponible en el receptor (12).

Alteración de la Absorción. Una alteración en la absorción de un fármaco, puede producir interacciones farmacológicas por los mecanismos siguientes: cambios en el pH, formación de complejos, incompatibilidades físicas o inactivación. Cualquier fármaco que altere el pH de vías gastrointestinales, cambia el patrón de absorción para otro que se tome después. Los cambios del pH gástrico también pueden afectar la disolución de un fármaco (12). Los mecanismos de alteración pueden ser:

* *Alteración de la absorción gastrointestinal.* Implica un cambio en la absorción del fármaco en la mucosa gastrointestinal, la absorción global puede estar reducida y la actividad terapéutica comprometida, o bien es posible que se retrase, aunque, finalmente, se absorba la misma cantidad. Cuando se requiere un efecto rápido para aliviar síntomas agudos como el dolor, el retraso en la absorción es indeseable.

* *Alteración en el pH.* Muchos compuestos son ácidos o bases débiles y el pH del contenido gastrointestinal puede influir en su absorción. Puesto que la forma no ionizada (más liposoluble) de un fármaco se absorbe mejor que la forma ionizada, los fármacos ácidos suelen absorberse en zonas proximales de la mucosa gastrointestinal, donde se encuentran principalmente en forma no ionizada.

* *Alteración de la movilidad.* Al aumentar la movilidad gastrointestinal, la metoclopramida o los catárticos pueden acelerar al paso de los fármacos por la luz gastrointestinal, lo que se supone reduce su absorción particularmente en el caso de los fármacos que requieran un contacto prolongado con la superficie de absorción y los que sólo se absorben en una zona particular de la mucosa gastrointestinal. Al disminuir la movilidad gastrointestinal, los anticolinérgicos pueden reducir la absorción porque retrasan la disolución y enlentecen el vaciado gástrico, o la aumentan, porque mantienen al fármaco durante más tiempo en contacto con la superficie óptima de absorción.

* *Efecto de los alimentos.* Los alimentos pueden retrasar o reducir la absorción de muchos fármacos. A menudo los alimentos enlentecen el vaciado gástrico, pero también pueden afectar la absorción porque fijan los fármacos, reducen su acceso a

lugares donde se absorben, alterando su velocidad de disolución o alteran el pH del contenido gastrointestinal como la presencia de alimentos en la luz gastrointestinal que reducen la absorción de muchos antibióticos.

* *Formación de complejos y adsorción.* Las tetraciclinas pueden combinarse con iones metálicos en la luz gastrointestinal para formar complejos de baja absorción. Ciertos alimentos o fármacos son capaces de reducir significativamente la absorción de otros fármacos. Los antiácidos producen una marcada reducción en la absorción de derivados flouroquinolónicos, como un probable resultado de la formación de complejos entre los iones metales y el fármaco (9).

Alteración de la Distribución. Después de absorberse y llegar a la sangre, muchos fármacos se unen a las proteínas en el plasma. Pueden producir un desplazamiento de la fijación a las proteínas cuando se administran dos fármacos en conjunto capaces de fijarse a ellas, en particular cuando pueden fijarse a los mismos lugares de la misma proteína en el cual el número de lugares de fijación a las proteínas plasmáticas o titulares es limitado, los fármacos pueden desplazarse entre sí (9). Y como sólo el fármaco libre puede saturar los tejidos y afectar el cuerpo, las proteínas plasmáticas, principalmente la albúmina (que se une a fármacos ácidos) y la alfa-lipoproteína (que une fármacos básicos), almacenan fármacos en exceso hasta que se necesita más. Cuando los fármacos se unen al mismo lugar en la misma proteína, compiten por los sitios de unión y uno desplaza al otro, entonces se aumenta la cantidad del fármaco desplazado que está libre para actuar en su sitio de acción (12).

Alteración del Metabolismo. Muchas interacciones farmacológicas se deben a la capacidad de un fármaco de estimular o de inhibir el metabolismo de otro por medio del incremento de la actividad de las enzimas hepáticas involucradas en su metabolismo. En las interacciones que cambian el patrón del metabolismo de un fármaco, intervienen ya sea en la inducción de enzimas o la inhibición de éstas y se describen a continuación (9):

- **Inducción enzimática.** Un fármaco estimula la producción de las enzimas que lo metabolizan. Es decir, con la inducción repetida inducen al citocromo P-450 aumentando la velocidad de síntesis o reduciendo su velocidad de degradación. La inducción da como resultado una aceleración del metabolismo, y, en general, una reducción de la actividad farmacológica del inductor y también de los fármacos que se administran de manera simultánea con él. En el caso de fármacos que sufren transformación metabólica dando origen a metabolitos reactivos, la inducción enzimática puede exacerbar la toxicidad del fármaco para los tejidos. Si otro fármaco se metaboliza por el mismo sistema enzimático, la interacción farmacológica puede causar que los valores sanguíneos de uno de ellos baje súbitamente las concentraciones terapéuticas (9) (12).
- **Inhibición enzimática.** Algunos sustratos farmacológicos pueden inhibir la actividad enzimática del citocromo p-450. Estos sustratos inhiben de manera irreversible el citocromo p-450, uniéndose de forma covalente a un intermediario reactivo generado metabólicamente, el cual puede reaccionar ya sea con la apoproteína o con el citocromo p-450 (2). Si un fármaco disminuye la actividad enzimática, reduce en forma importante el metabolismo de otro fármaco y por tanto, usualmente prolonga sus efectos. Si no se hace un ajuste de su dosificación, el acumulo del fármaco puede producir efectos tóxicos. La inhibición enzimática suele usarse para efectos benéficos y ésta acontece cuando dos fármacos compiten por la misma enzima metabolizante y uno de ellos se metaboliza de manera preferente (12).

Alteración de la Excreción. Las alteraciones del patrón de excreción de un fármaco producen una interacción farmacológica por dos mecanismos: cambios del pH o competencia para eliminación (12). El organismo elimina los fármacos y sus metabolitos mediante la eliminación hacia los líquidos de desecho, principalmente por la orina o la bilis (excretada en las heces). El pH del líquido de excreción puede cambiar el carácter iónico del fármaco (9).

* Alteración de pH urinario. Los valores de pH urinario, un fármaco puede ser ya sea reabsorbido o excretado en un mayor grado que el normal. Algunos de los fármacos se eliminan activamente por la orina y la interferencia con esa eliminación puede prolongar el efecto terapéutico del medicamento, no en el caso de otros fármacos, la competencia para la excreción tubular renal, puede causar interacciones farmacológicas adversas.

El pH urinario influye sobre la ionización de los ácidos y las bases débiles y, por lo tanto, afecta su reabsorción y su excreción. Un fármaco no ionizado difunde con mayor facilidad del filtrado glomerular a la sangre (12).

* Alteración del transporte activo. Unos fármacos tienen la capacidad de aumentar las concentraciones plasmáticas y prolongar la actividad de los derivados de otros fármacos, fundamentalmente por medio del bloqueo de la secreción tubular (9). Con otros fármacos, la competencia para la excreción tubular renal, puede causar interacciones farmacológicas adversas. Pero también algunas combinaciones entre fármacos se han empleado con finalidades terapéuticas (12).

2.2 INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS

Ocurren cuando un fármaco puede alterar la respuesta fisiológica a otro, con efectos similares u opuestos. Las interacciones farmacodinámicas consisten en la administración concomitante de fármacos con efectos farmacológicos similares (u opuestos) y la alteración de la sensibilidad o de la respuesta de los tejidos a un fármaco a causa de otro. Muchas de estas interacciones pueden predecirse a partir del conocimiento de la farmacología de cada producto (9).

Las interacciones suelen ser Sinérgicas o Antagónicas:

Interacción Sinérgica. Sucede cuando dos fármacos se administran simultáneamente, pueden competir por el mismo sitio receptor. En la interacción aditiva dos fármacos con actividad similar o complementaria, retienen sus valores totales de eficacia o de toxicidad. Sus efectos farmacológicos combinados igualan a

la suma de sus actividades individuales (12). La administración simultánea de dos fármacos, produce un efecto exagerado que excede a la suma de los efectos individuales. Esta interacción puede ser dañina, como en el letargo y la depresión respiratoria que ocurren con el uso simultáneo de alcohol y analgésicos narcóticos (9). El sinergismo se puede presentar de diferentes maneras:

* Suma o Aditividad: En la interacción aditiva dos fármacos con actividad similar o complementaria, retienen sus valores totales de eficacia o de toxicidad. Sus efectos farmacológicos combinados igualan a la suma de sus actividades individuales. Cuando los efectos de dos fármacos administrados al mismo tiempo son exactamente aquéllos que se hubieran previsto a partir de la suma de sus efectos por separado, se habla de suma o de aditividad cuando los fármacos no interactúan.

* Potenciación. La observación de que los efectos de los fármacos son mayores de lo previsto a partir de sus efectos por separado se denomina potenciación o, alternativamente sinergismo. Los fármacos se diferencian en cuanto a la potencia; cuanto más baja sea la dosis necesaria para producir un grado dado de analgesia, mayor será la potencia del fármaco.

*Supersensibilización. Un antecedente de sensibilidad indica con más confianza el potencial de reacción alérgica, pero aún sin este antecedente, la exposición previa suele aumentar la posibilidad de sensibilización. Se presenta cuando el efecto obtenido es mayor que el efecto del segundo fármaco (12).

Interacciones Antagónicas. El término antagonismo se refiere a la disminución de los efectos de un fármaco en un sitio receptor común, un fármaco que produce un efecto farmacológico opuesto, pero en un sitio diferente, puede ser considerado como un antagonista (6). Un fármaco puede prohibir la actividad de sólo uno ó de ambos fármacos, en otros fármacos el antagonismo puede ser útil, pero en la mayor parte de las interacciones antagonistas representan tratamiento farmacológico ineficaz ó peligroso.

Los tipos de antagonismo pueden ser:

* Antagonismo Competitivo. El que tiene afinidad por el mismo sitio receptor como un agonista, pero carece de eficacia. Por competencia con el agonista por el sitio receptor, al antagonista competitivo inhibe la acción del agonista. Sin embargo, el agonista puede vencer esta inhibición si se administra en concentración más alta (12).

La relación entre el agonista y el antagonista en el receptor es estrictamente competitiva; en donde la proporción de los receptores ocupados por el agonista y por el antagonista está en función de la concentración de cada uno de los dos agentes en la vecindad del receptor, los efectos del antagonista pueden ser revertidos por medio del aumento de la concentración de agonista hasta un nivel suficiente. El antagonismo competitivo puede ser reversible (6).

*Antagonismo no Competitivo. Este tipo de interacción puede ser explicado sobre la base de la suposición de la ocupación y la inactivación irreversible del receptor por el antagonista. El cual se combina con diferentes partes del mecanismo receptor y lo inactiva, volviendo ineficaz al agonista a pesar de su concentración. La suposición de la ocupación predice que el efecto máximo va a ser menor. El antagonismo no competitivo es virtualmente irreversible (12).

* Antagonismo Parcial. Tienen afinidad y alguna eficacia, aunque pueden antagonizar la acción de fármacos que tienen mayor eficacia. La afinidad de un fármaco por un receptor proporciona información valiosa sobre su potencia, la dosis necesaria para producir la respuesta farmacológica particular, porque la potencia depende parcialmente de la cantidad de fármaco que llega al receptor (6) (12).

CAPITULO 3

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM)

3.1 DEFINICIÓN

La reacción adversa a un medicamento (RAM) es cualquier efecto perjudicial que ocurre tras la administración de un fármaco a las dosis normales utilizadas en la especie humana, para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para la modificación de alguna función fisiológica definición según la OMS (12). Cuando se producen reacciones adversas predecibles y evitables, se pueden desarrollar acciones preventivas, de seguridad en el manejo de los fármacos para un uso racional de los mismos y de este modo generar una respuesta efectiva para la terapéutica de un paciente en concreto, si es afectado por una reacción adversa a medicamentos.

3.2.1 CLASIFICACIÓN

La clasificación propuesta por Rawlins y Thompson es la más aceptada en la actualidad y dividen a las reacciones adversas en dos tipos (5):

3.3 REACCIONES ADVERSAS TIPO 1 (TIPO A O DOSIS INDEPENDIENTES)

Son efectos farmacológicos aumentados o exagerados de un fármaco administrado a las dosis habituales. Pueden darse también por una sobredosis relativa debido a cambios farmacéuticos, alteraciones farmacocinéticas o alteraciones farmacodinámicas. El 75% de las reacciones adversas a medicamentos son dosis dependientes, las cuales son reproducibles, se pueden predecir y se pueden evitar. La frecuencia y la gravedad de estas reacciones son directamente proporcionales a las dosis administradas, se pueden prevenir o tratar mediante un ajuste en la dosis de acuerdo a la necesidad y tolerabilidad del paciente.

Reacciones adversas por efecto farmacológico del medicamento

La propia actividad farmacológica de la molécula es responsable de la reacción adversa, y el efecto es:

1. El mismo por el que se empleó el medicamento (por ej., diarrea provocada por un laxante), y entonces la causa es una sobredosificación relativa.
2. Otro distinto al buscado por el medicamento:
 - a) Efecto colateral: producido con dosis habituales del fármaco y no deseado en un momento dado, como la somnolencia producida por algunos antihistamínicos no selectivos, que atraviesan en gran proporción la barrera hematoencefálica.
 - b) Efectos secundarios o indirectos: aunque no deseados, son consecuencia de la acción farmacológica de medicamento, por ejemplo, la aparición de taquicardia y cefalea tras administrar adrenalina en una crisis de asma, la osteoporosis esteroidea o el temblor de las extremidades después de inhalar un aerosol broncodilatador.

Reacciones adversas dependientes de un efecto tóxico

Dicha acción tóxica pueden desempeñarla el medicamento o sus metabolitos, y depende de dos factores:

1. Sobredosificación, que a su vez tiene dos vertientes.
 - a) Absoluta: exceso de dosis, como sucede en la hipoglucemia insulínica.
 - b) Relativa: dosis correcta que se administra a sujetos hipersensibles (sordera por estreptomina) ó algún proceso patológico (aminoglucósidos en la insuficiencia renal).
2. Deterioro de alguna función orgánica (la filtración glomerular se reduce en un 30 por ciento a los 65 años). En los dos extremos de la vida del ser humano, infancia y ancianidad, hay que guardar una serie de normas básicas para una correcta dosificación de los medicamentos a fin de reducir la incidencia de efectos adversos.

Dosificación en la infancia. En los niños están absolutamente contraindicados algunos medicamentos como las tetraciclinas, por su capacidad de alterar el desarrollo dental definitivo en menores de 6 años, y las fluorquinolonas (ácido nalidíxico, norfloxacin, ciprofloxacina), que actúan sobre los cartílagos de crecimiento.

Dosificación en la ancianidad. En el anciano está disminuida la capacidad de filtración renal, así como el número de neuronas funcionales; además la creatinina plasmática no es un índice fiable para determinar el filtrado glomerular en la población geriátrica, pues al disminuir la masa muscular su producción es menor y debe recurrirse al aclaramiento de la creatinina endógena. Se extremarán las precauciones con los medicamentos que puedan deprimir la función respiratoria o el sistema nervioso central y también con los hipotensores por el riesgo de comprometer la oxigenación cerebral (13).

3.4 REACCIONES ADVERSAS TIPO 2 (Tipo B o Dosis Independientes)

Son reacciones anómalas que no son de esperar a partir de las propiedades farmacológicas de un medicamento, administrado a las dosis habituales. Estas reacciones representan menos del 25% de los casos y se deben a un incremento de la susceptibilidad del paciente. Se pueden manifestar como un cambio cualitativo en la respuesta del paciente al medicamento y puede ser debido a variantes farmacogenética o inmunoalérgicas del paciente. Son efectos independientes de la dosis como la idiosincrasia, la intolerancia, o la alergia. Casi siempre son impredecibles, también pueden producirse, al igual que las de tipo A, por causas farmacéuticas, farmacocinéticas o farmacodinámicas (5), las RAM tipo 2 ó B pueden ser:

Reacciones por idiosincrasia del enfermo Una reacción de idiosincrasia, se refiere a una respuesta rara e impredecible a un fármaco, ésta respuesta también puede tomar la forma de sensibilidad extrema a dosis bajas de un medicamento o insensibilidad a dosis altas (12).

El efecto farmacológico es cualitativamente diferente. Los fenómenos de idiosincrasia o de intolerancia a medicamentos se presentan en algunos pacientes en forma muy infrecuente. Hay varios motivos para su presentación:

1. Debidas a una alteración del metabolismo del medicamento en el organismo, aumento de toxicidad por fallo en la degradación y/o excreción de un fármaco, por condicionamiento genético, que caben a su vez, dos posibilidades:

a) Interferencia en la actividad enzimática:

* Bloqueo neuromuscular prolongado por la succinilcolina al existir una baja actividad de pseudocolinesterasa plasmática.

* Incremento de toxicidad por isoniacida, sulfamidas y procainamida en acetiladores lentos del medicamento (deficiencia de acetiltransferasa), por otra parte, el lupus eritematoso inducido por medicamentos (isoniacida, hidralacina) es más frecuente en acetiladores lentos.

b) Deficiencias enzimáticas: Ciertos medicamentos (primaquina, nitrofurantoína), inducen anemias hemolíticas en personas con déficit de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

2. Debidas a una respuesta alterada del organismo (intolerancia o hiperalergia), que produce una reacción anormal en intensidad con una dosis mínima del medicamento, y que en ocasiones está condicionada por una enfermedad.

a) Reacción de Jarisch-Herxheimer (durante el tratamiento de enfermedades por espiroquetas, bacterias entéricas, parásitos, hongos). Cursa con escalofríos, fiebre, edema localizado, exantema cutáneo, adenopatías, cefaleas, artromialgias, empeoramiento de lesiones cutáneas previas, angioedema.

b) Exantema por ampicilina en mononucleosis infecciosas y otros cuadros (leucemia linfática crónica, infección por citomegalovirus, viriasis respiratorias como la gripe o el virus respiratorio sincitial, salmonelosis, enfermedad renal e hiperuricemia en el tratamiento con alopurinol.

c) Temblor con dosis bajas de beta-estimulantes (13).

Reacciones adversas por mecanismo inmunológico o inmunoalérgicas

Inmunológicas o de hipersensibilidad son siempre secundarias a la formación de anticuerpos por el sistema inmunitario. Son las dosis independientes más frecuentes. Las RAM determinadas por factores alérgicos son mediadas por el sistema inmunológico, resultan de la sensibilización previa a un fármaco determinado o a otra sustancia de estructura semejante (12). Las reacciones a fármacos están inmunológicamente mediadas y requieren de:

1. Un periodo de sensibilidad previa
2. Ocurren en una pequeña proporción de la población
3. Son atribuidas a dosis por debajo del rango terapéutico
4. Desaparecen después de la discontinuación del fármaco

Reacción tipo 1: Inmediata o Anafiláctica. Son de hipersensibilidad o reacción anafiláctica, los pacientes presentan una combinación de los siguientes síntomas: urticaria, angioedema (manifestaciones más comunes), shock cardiorespiratorio (shock anafiláctico), asma, rinitis, conjuntivitis. La anafilaxia resulta de una rápida y masiva liberación de mediadores (aminas vasoactivas e histamina) de los mastocitos y basófilos donde se hayan depositado. Esto se ha seguido por la liberación de mediadores neoformados como tromboxanos, prostaglandinas y leucotrienos. Una particular clase de anticuerpos IgE, está involucrada, típicamente la IgE se une por su gran afinidad a los receptores de superficie de células, mastocitos y basófilos. En pacientes previamente sensibilizados, la reacción que normalmente se desarrolla en corto tiempo (usualmente pocos minutos a horas) después de la administración, dependiendo de la vía de administración. Hay reacciones que pueden aparecer tardíamente (de 18-24 horas) que comúnmente se observan menos.

Reacción tipo II: Hipersensibilidad Citolóxica. Son generadas por agranulocitosis, trombocitopenia, anemia hemolítica inmunoalérgica. Son mediadas por anticuerpos y son causadas por anticuerpos citotóxicos, principalmente por IgM e IgG. El primer mecanismo es la acción directa de macrófagos, neutrófilos,

eosinófilos que están unidos a las inmunoglobulinas a través de la fracción Fc (fracción cristalizable) del complemento a células blancas (especialmente sanguíneas). El segundo mecanismo es la activación mediada por los anticuerpos de la vía del complemento que resulta en lisis celular ya sea por unión a la porción C3b o C3d (proteínas de complemento) a célula target de superficie, o alternativamente la unión a C5b-C9 (proteínas de complemento).

En pacientes sensibilizados la latencia de aparición de reacciones luego de exposiciones subsecuentes es corta, pero las manifestaciones clínicas como fiebre, infección post-agranulocitosis, o púrpura debido a trombocitopenia, son diagnosticadas sólo después de unos pocos días.

Reacción tipo III o por Complejos Inmunes. Esta respuesta ocurre cuando el antígeno reacciona en tejidos precipitando anticuerpos (IgM o IgG) formando precipitación alrededor de pequeños vasos, causando daño a nivel celular. Cuando el antígeno está en exceso, los inmunocomplejos solubles son formados en el endotelio de los vasos sanguíneos, uniendo a complemento y causando inflamación local.

Los complejos inmunes son primeramente depositados en pulmones, articulaciones, riñones y la piel. El daño de los tejidos es iniciado con inflamación local donde participa la actividad del complemento. Muchas células como los macrófagos, neutrófilos y plaquetas son atraídas al sitio de inflamación y contribuyen al daño tisular.

Reacción tipo IV o Celular. No están involucrados los anticuerpos, aunque pueden estar presentes en el suero de los pacientes. Se manifiestan en la piel (dermatitis de contacto) en respuesta a fármacos, cosméticos o químicos ambientales. Los síntomas se desarrollan de 2-14 días después de la exposición a un alérgeno (o fármaco) dependiendo si el paciente está sensibilizado o no. Se llevan a cabo cuando el fármaco es presentado a los linfocitos T por célula presentadora de antígeno, que resulta en la estimulación de los linfocitos T y liberación de citocinas (13).

Existe otra clasificación de las reacciones adversas que se han descrito de acuerdo a su gravedad, por lo que se han descrito 4 categorías según se disponga de la intensidad de la reacción:

1. Letales. Contribuyen de manera directa o indirectamente a la muerte del paciente.
2. Graves. La reacción amenaza directamente la vida del paciente o disminuye sus expectativas de vida, o bien, cuando la reacción moderada persiste, puede requerir hospitalización (tromboembolismo pulmonar, shock anafiláctico).
3. Moderadas. Aquélla sintomáticamente marcada, pero en la que los órganos vitales se encuentran moderadamente afectados. En éste caso se requiere hospitalización del paciente, prolongación de la estancia hospitalaria, o bien, atención en urgencias del hospital. La reacción interfiere con las actividades habituales del paciente, ó ausencias escolares o laborales sin amenazar directamente al vida del paciente, (hepatitis colestásica).
4. Leves. Aquélla que no complica significativamente la enfermedad primaria en la que los fármacos sospechosos, pueden o no, ser retirados y las manifestaciones clínicas pueden o no requerir tratamiento. Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesita antídoto, generalmente de corta es de corta duración, no interfieren sustancialmente en la vida normal del paciente, no prolongan la hospitalización (náuseas, diarrea) (18).

CAPITULO 4

RIESGO POTENCIAL

4.1 DEFINICION

El factor principal que influye en la decisión para prescribir un tratamiento farmacológico y el beneficio potencial para el paciente debe sobrepasar cualquier riesgo de efectos adversos.

En los pacientes que deben recibir un tratamiento farmacológico debemos considerar factores de riesgo individuales del paciente, para ayudar a anticipar reacciones adversas graves e identificarlas lo suficientemente temprano para evitar mayores secuelas (5).

El riesgo potencial, es la exposición con fármacos que pueden causar reacciones adversas graves en un paciente durante la administración de un fármaco, o bien, en el tratamiento con fármacos. El riesgo potencial puede aumentar al presentarse una interacción farmacológica ó con el consumo de fármacos administrados simultáneamente. Los siguientes factores que a continuación se describen influyen en la decisión para prescribir un fármaco que puede producir reacciones adversas graves (12):

FACTORES QUE CAUSAN RIESGO EN LA ADMINISTRACIÓN DE UN FÁRMACO:

1. La medición de beneficio- riesgo e índice terapéutico
2. La gravedad del estado del paciente
3. La intensidad de la reacción adversa
4. La capacidad del paciente para ajustarse a la reacción

FACTORES QUE CAUSAN RIESGO AL PACIENTE

1. Tratamiento con varios fármacos
2. Antecedentes de reacciones
3. Factores patológicos
4. Edad
5. Sexo

4.2 FACTORES QUE CAUSAN RIESGO EN LA ADMINISTRACIÓN DE UN MEDICAMENTO

* **La medición de la norma de beneficio-riesgo e índice terapéutico.** Se refiere a la variación entre las concentraciones plasmáticas eficaces del fármaco al mínimo y las tóxicas, las cuales determinan el margen de seguridad. Si el índice terapéutico de un fármaco es estrecho, es más difícil conservar las concentraciones dentro del límite de seguridad, por lo tanto, el riesgo de reacciones adversas es más alto.

* **La gravedad del estado del paciente.** Un fármaco con potencial para provocar reacciones adversas graves no se prescribirá para enfermedades menores. Sin embargo, este medicamento puede ofrecer la mejor posibilidad de recuperación y por lo tanto ser el elección para la enfermedad que pone en peligro la vida del paciente.

* **La intensidad de la reacción adversa.** Es cuando una reacción se hace presente en un paciente y puede ser molesta aunque tolerable, esto es, sin llegar a consecuencias letales si se considera a la luz de los beneficios de estos fármacos para el paciente.

* **La capacidad del paciente para ajustarse a la reacción adversa.** Cada paciente al recibir tratamiento farmacológico, deben de considerar los factores de riesgo individuales del paciente para ayudar a anticipar reacciones adversas potenciales e identificarlas para evitar mayores secuelas (12).

4.3 FACTORES QUE CAUSAN RIESGO EN EL PACIENTE

***Tratamiento con varios fármacos.** La frecuencia de reacciones adversas es proporcional al número de fármacos consumidos, es decir, con el uso simultáneo de varios fármacos aumenta significativamente el riesgo de la aparición de reacciones adversas a medicamentos ya que el organismo recibe mayor agresión, además aumenta la probabilidad de que aparezcan interacciones que pueden desencadenar alguna reacción adversa a medicamentos. En pacientes con enfermedades crónicas

y los de edad avanzada con numerosos deterioros, comúnmente necesitan múltiples fármacos, y tienen mayor riesgo para sufrir reacciones adversas (12), (13).

***Antecedentes de reacciones.** La existencia de factores relacionados con el paciente que pudiera predisponer a padecer el efecto adverso, con antecedentes de sensibilidad a medicaciones y aquéllos con sensibilidades ambientales o en combinación con los anteriores tiene una tendencia aumentada para desarrollar reacciones adversas a fármacos.

***Factores patológicos.** Un estado patológico subyacente puede causar una respuesta rara a un medicamento. Por ejemplo, la disfunción hepática o renal puede alterar la detoxificación o la excreción, resultando en el acúmulo del fármaco y toxicidad subsecuente. Estas enfermedades también pueden causar reacciones farmacológicas graves inesperadas, otros estados patológicos, pueden alterar la respuesta de los tejidos a los fármacos y causar reacciones tóxicas o resistencia al tratamiento, en trastornos circulatorios y metabólicos, y desequilibrios hidroelectrolíticos también pueden interferir con los efectos de los fármacos. La elevación del metabolismo basal puede causar que un paciente metabolice o excrete los fármacos más rápidamente que lo normal.

***Edad.** La edad es un factor importante que predispone al paciente para metabolizar y excretar los fármacos. En los recién nacidos tienen sistemas deficientes para el metabolismo y excreción de los fármacos, con mecanismos homeostáticos inestables. Los pacientes con edad avanzada, tienen disminuida la capacidad para metabolizar y excretar fármacos, lo que los hace vulnerables a la acumulación tóxica de los fármacos.

***Sexo.** En el tratamiento farmacológico, puede afectar las variaciones de grasa del cuerpo y la influencia hormonal. Debido a que las mujeres tienen un tamaño corporal promedio más pequeño que los varones, pueden tener una concentración más alta del fármaco con la misma dosis. También tienen menor riesgo sanguíneo muscular. En consecuencia, absorberán los fármacos intramusculares con mayor lentitud y tendrán efectos farmacológicos retardados y prolongados. (12).

CAPITULO 5

EVALUACIÓN DEL RIESGO POTENCIAL

En la evaluación del riesgo potencial es necesario conocer las reacciones adversas e interacciones farmacológicas de los medicamentos para que de esta manera nos permita evaluar las complicaciones que pueden sufrir los pacientes durante un tratamiento con los fármacos diuréticos. A continuación se describen las interacciones farmacológicas de los diuréticos con diferentes medicamentos y sus reacciones adversas más frecuentes.

5.1 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS DIURÉTICOS TIACIDAS

TIACIDAS/ANTICOAGULANTES

MECANISMO

Las tiacidas hacen decrecer el efecto de los anticoagulantes por concentración de los factores de la coagulación circulantes, además aumenta la síntesis de los factores de la coagulación en el hígado (7).

EVIDENCIA

Se asevera que es debido al volumen disminuido producido por la diuresis forzada del diurético, como es el caso de warfarina que da como resultado inhibición de hipoprotobinemia. En un estudio realizado en un grupo de personas voluntarias normales que fueron previamente controladas, se realizaron dos estudios: en uno observando las interacciones entre warfarina y clortalidona (diurético tiacida) y otro entre espironolactona y warfarina. Los autores encontraron que en los hematocritos de esos pacientes reflejan un estado de hidratación lo que proporciona una evidencia, sugiriendo que por la diuresis aguda puede ayudar a decrecer el efecto hipoprotobinémico de la warfarina (25) (43).

TIACIDAS/VASOPRESORES

MECANISMO

Las tiacidas disminuyen la respuesta de los vasopresores, los cuales son dependientes del incremento en la síntesis de prostaglandinas y vasodilatadores (7).

EVIDENCIA

Se han observado efectos en la actividad vascular de agentes vasopresores como noradrenalina, adrenalina y angiotensina donde se ve aumentado su efecto significativamente después del tratamiento con indapamida. Esto puede ser debido por la acción bloqueadora de las prostaglandinas en la modificación de la actividad vascular de agentes vasoconstrictores o puede ser un efecto directo de indometacina sobre los canales de calcio. Al combinar vasopresores con indapamida e indometacina (excluyendo su la relación directa con las prostaglandinas y el efecto antihipertensivo de la indapamida). Indapamida reduce la actividad de noradrenalina y angiotensina en presencia de indometacina, el efecto antihipertensivo de indapamida provoca una disminución en la actividad de agentes vasopresores (50).

TIACIDAS/LITIO

MECANISMO

Las tiacidas aumentan el riesgo de toxicidad por la presencia de litio. Los diuréticos tiacidas pueden decrecer la excreción renal de litio y resultar finalmente toxicidad por el litio. Y como resultado, cualquier medicación que altera la filtración glomerular o afecta el intercambio electrolítico de la nefrona, puede influir en la disposición farmacocinética del litio (22).

EVIDENCIA

Se ha visto que hay inducción de toxicidad en pacientes que mantuvieron tratamiento con litio, en presencia de hipersensibilidad severa, con pacientes que sufren hemodiálisis y en terapias con vacunas o alopurinol. Esta interacción ha sido establecida con los diuréticos tiacidas que han demostrado un gran potencial para aumentar las concentraciones de litio después de la iniciación de una terapia. En un grupo de pacientes fue establecida una combinación con éstos fármacos y se encontró que los niveles de litio se vieron aumentados en suero. Las dosis de litio fueron determinadas con pequeñas intervenciones adicionales requeridas del diurético. Donde se observó que al agregar un diurético a la terapia de litio lo niveles de litio en suero pueden aumentar y resultar altamente tóxico (37).

TIACIDAS/SALICILATOS

MECANISMO

Se inhibe la actividad diurética de las tiacidas como consecuencia de la potente acción inhibitoria de la síntesis de las prostaglandinas. La acción bloqueadora de las prostaglandinas puede modificar la actividad vascular a agentes vasoconstrictores o también puede afectar directamente a los salicilatos sobre canales de calcio.

EVIDENCIA

En estudios realizados se encontró que la actividad vascular de agentes vasopresores como noradrenalina, adrenalina y angiotensina pueden tener un incremento significativo después de un tratamiento con salicilatos. En un tratamiento oral con salicilatos se observó que la actividad de diurética de furosemida puede ser inhibida, como consecuencia de la potente acción inhibitoria que ejercen los salicilatos en la síntesis de prostaglandinas. También se observó que la respuesta vascular de agentes vasopresores fue significativamente aumentada después del tratamiento con indometacina, por a la acción bloqueadora de las prostaglandinas modificando la actividad vascular de agentes vasoconstrictores. La indapamida reduce la respuesta vascular a noradrenalina y angiotensina sugiriendo que, el efecto antihipertensivo de indapamida puede ser disminuido a través de la respuesta de agentes vasopresores los cuales son independientes del aumento en la síntesis de prostaglandinas (50).

TIACIDAS/GLUCÓSIDOS DIGITÁLICOS

MECANISMO

Las tiacidas producen un aumento en la eliminación de magnesio y potasio. Una deficiencia de magnesio corporal total o de potasio puede aparecer durante el tratamiento prolongado con diuréticos a dosis altas de éstos fármacos en consecuencia, hay una posibilidad de intoxicación digitálica y un aumento en la relajación muscular (7).

EVIDENCIA

En estudios realizados se ha señalado el papel de la deficiencia de magnesio en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Donde algunos tratamientos con

fármacos pueden interferir con la producción de magnesio, que puede alterar la farmacocinética y farmacodinamia de algunos fármacos cardiovasculares. El magnesio mejora la eficacia de los digitálicos por ejemplo de la digoxina, retarda la respuesta ventricular en la fibrilación arterial, por lo tanto, reduce la absorción de magnesio tubular y en los pacientes con deficiencia cardiaca congestiva, estas deficiencias pueden ser acumulativas por la deficiencia de magnesio y se vuelve compleja y potencialmente mayor la interacción de magnesio y fármacos cardiovasculares que amenazan con la vida del paciente potencialmente con el riesgo de causar el aumento del efecto hipotensor e incrementar la respuesta hiperglucémica (36).

TIACIDAS CON HIPOGLUCEMIANTES

MECANISMO

Las tiacidas a dosis altas pueden antagonizar el efecto de los hipoglucemiantes y pueden modificar el metabolismo de los carbohidratos y lipoproteínas, provocar un incremento en suero de la glucosa. El mecanismo no es bien conocido, pero puede ser consecuencia de una reducción en la secreción de insulina en el páncreas y del bloqueo parcial en la utilización de glucosa (9).

EVIDENCIA

Tanto la diabetes mellitus como la obesidad, promueven el desarrollo de la hipertensión y la dislipidemia y, los fármacos antidiabéticos utilizados, como insulina, sulfonilureas o tiacidas combinados contribuyen al riesgo de hiperglucemia en la terapia de la hipertensión. Se ha observado que sus efectos dependen del volumen sanguíneo circulatorio, el transporte de agua y solutos en los túbulos renales. Se ha reportado que los diuréticos aumentan los niveles de glucosa y resistencia a la insulina y agravan la diabetes, por tanto, deben ser usados limitadamente en diabéticos. Se sugiere control y monitoreo a la aplicación de éstos fármacos (43).

TIACIDAS / ANTICOLINERGICOS

EVIDENCIA

Los anticolinérgicos pueden disminuir la motilidad gastrointestinal, produciendo un retraso sobre el efecto máximo de los diuréticos tiacidas. Se encontró que la acción de los diuréticos tiacídicos puede ser estimulada (22).

TIACIDAS / ANFETAMINAS

MECANISMO

Las anfetaminas son estimulantes muy potentes del sistema nervioso central que, administrados junto con tiacidas incrementan el efecto de las anfetaminas debido a que se produce un aumento en la reabsorción tubular.

EVIDENCIA

Las anfetaminas son estimulantes muy potentes del sistema nervioso central que, administrados con tiacidas incrementan el efecto de las anfetaminas debido a que se produce un aumento en la reabsorción tubular. Por su efecto periférico, las anfetaminas pueden producir vasoconstricción, con aumento de frecuencia cardíaca o arritmias cardíacas y, una activación generalizada con sensación de euforia, insomnio, pérdida de apetito, en consecuencia pueden potenciar su efecto (8).

TIAZIDAS/INMUNOSUPRESORES

MECANISMO

El sitio de acción y su mecanismo molecular de este efecto aún no se conoce. En este estudio se supone que agentes como los diuréticos producen un aumento de magnesio en suero y una disminución en el reemplazo de magnesio.

EVIDENCIA

La ciclosporina es un inhibidor de fosfatasa se utiliza ampliamente para la inmunosupresión de trasplantes de órganos sólidos. Uno de los efectos colaterales de éstos agentes es el consumo de magnesio renal. Se encontró que los diuréticos tiacidas producían un aumento de magnesio en suero y una disminución en el reemplazo del magnesio. Los resultados eran similares cuando se evaluó ciclosporina exclusivamente y se concluyó que los diuréticos tiacidas tienen un sitio

de acción similar al de fármacos inmunosupresores que, pueden llegar a ser grave y causar magnesuria al administrarse ambos fármacos (28).

TIACIDAS/CARBAMAZEPINA

MECANISMO

La carbamacepina se fija a los canales de sodio dependientes del voltaje y los inhibe por lo tanto, al ser agregado a la terapia del paciente junto con diuréticos tiacídicos pueden inducir hiponatremia (17).

EVIDENCIA

En un estudio realizado de una terapia de carbamazepina con hidroclorotiacida se observó que en tratamientos concomitantes pueden causar grave hiponatremia. Se debe monitorear pacientes con hiponatremia cuando reciben ambos fármacos. Al desarrollo de hiponatremia por hidroclorotiacida y carbamazepina deben de ser discontinuados estos fármacos o bien, disminuir las dosis (22).

TIACIDAS / AMANTIDINA

MECANISMO

Puede ser aumentado el riesgo de desarrollar efectos adversos por amantidina al agregar a la terapia de una paciente diuréticos tiacidas (17).

EVIDENCIA

Se reportaron datos clínicos de un paciente que recibió hidroclorotiacida y amantidina los efectos adversos por amantidina fueron notorios debido a que el estado de la función renal influye notablemente en la amantidina, ya que más del 90% se elimina en la orina, sin metabolizarse, mediante la combinación glomerular y secreción tubular. Un paciente adulto desarrolló evidencia de toxicidad por amantidina caracterizada por ataxia, agitación y alucinaciones una semana después de iniciada la terapia, no hubo síntomas después de la suspensión del tratamiento. Los efectos adversos resultan más comunes en pacientes de edad avanzada o pacientes que sufren insuficiencia de la función renal. Se debe disminuir las dosis o discontinuar amantidina o los diuréticos (22).

TIACIDAS/ANTIHIPERTENSIVOS

MECANISMO

Los tiacídicos junto con antihipertensivos provocan un aumento en la reducción de la presión sanguínea que, finalmente conduce a una reducción de la presión sanguínea y provocar hipotensión.

EVIDENCIA

Los antihipertensivos son utilizados extensamente en el tratamiento de la hipertensión y en insuficiencia cardiaca congestiva, pero ha sido limitada su información sobre interacciones y reacciones adversas entre antihipertensivos y otros fármacos no cardiovasculares. las aplicaciones clínicas. En pacientes quienes han tenido tratamiento con antihipertensivos y diuréticos tiacidas, con el uso adicional de antihipertensivos puede llevar a una reducción excesiva de la presión sanguínea y conducir a una hipotensión. La incidencia de insuficiencia renal aguda puede ser asociada con la terapia de los antihipertensivos cuando estos fármacos son combinados con otros agentes y cuya función renal es dependiente de angiotensina II y prostaglandinas y su acción se ve aumentada en los pacientes (36).

TIACIDAS / COLESTIRAMINA

MECANISMO

La colestiramina es una resina catiónica que fija los ácidos biliares y, en esa forma evitan su absorción en intestino, también disminuyen la absorción de la grasa de la dieta y a dosis altas pueden causar esteatorrea. La colestiramina se une a muchos fármacos, entre ellos a los diuréticos tiacídicos que son los más afectados.

EVIDENCIA

Como las resinas catiónicas tienen alta afinidad por compuestos ácidos y se fijan a fármacos como los tiacidas reduciendo su absorción intestinal. Por lo tanto, el efecto de las tiacidas se ve disminuido. Se reportó un caso de hidroclorotiacida con colestiramina por producir acidosis medicamentosa. Como precaución estos fármacos deben administrarse de preferencia de una hora hasta cuatro horas de diferencia (17).

TIACIDAS / CORTICOSTEROIDES

MECANISMO

Los diuréticos provocan una disminución de potasio y coadministrados con corticosteroides pueden provocar una disminución de potasio generalizado, la combinación puede resultar en una severa disminución de potasio. El balance de electrolitos en los pacientes debe ser estrictamente monitoreado (16).

EVIDENCIA

Los corticosteroides agregados a la terapia de los diuréticos tiacídicos aumentan la pérdida de potasio por la propiedad que tienen los dos fármacos de eliminar potasio. La pérdida excesiva de potasio en la orina puede causar hipopotasemia, lo que da como resultado debilidad muscular y arritmias cardíacas. Debido que los corticosteroides muestran efectos tóxicos que son exageraciones de sus acciones fisiológicas y se relacionan con potencia, dosis y duración del tratamiento, los efectos de los corticosteroides pueden verse aumentados (17).

TIACIDAS / GUANETIDINA

MECANISMO

La combinación de guanetidina con diuréticos tiacidas, pueden provocar un efecto hipotensor aditivo. El efecto hipotensor de fármacos antihipertensivos, pueden causar severa hipotensión en tratamientos concomitantes.

EVIDENCIA

Existe controversia acerca del empleo de agonistas adrenorreceptores alfa-1, porque al haber liberación de catecolaminas, los fármacos como la guanetidina provocan vasoconstricción intensa y ocasionan disminución del riesgo sanguíneo tisular. Estudios realizados sugieren que, debido al efecto antihipertensivo de indapamida y el efecto hipotensor de guanetidina pueden incrementar su efecto y ser mortal por la excesiva hipotensión, por lo que se sugiere estrecha vigilancia o modificar la terapia de éstos fármacos (17).

TIACIDAS / QUINIDINA

MECANISMO

La quinidina es un antiarritmico que actúa como vasodilatador y disminuye la presión arterial y en presencia de diuréticos tiacídicos, se incrementa el efecto de quinidina por un aumento en la reabsorción tubular renal. La orina alcalina es un efecto provocado por las tiacidas y que da por resultado, que una proporción de quinidina sea des-ionizada. Por lo tanto, haya una reabsorción tubular de quinidina que provoca un incremento de los niveles en suero de éste fármaco (8) (17).

EVIDENCIA

Sus efectos adversos más habituales son trastornos intestinales, que pueden inducir a una hipopotasemia por diarrea y, que quizá potencie una taquicardia ventricular debido a la quinidina. Por lo tanto, resulta una interacción en potencia letal que justifica especial hincapié los diuréticos tiacida con quinidina. La hipopotasemia incrementa el riesgo de tal taquicardia inducida por quinidina, y los diuréticos tiacida causan hipopotasemia. Por eso, tal vez la disminución de potasio inducido por estos diuréticos explique los casos de taquicardia ventricular por quinidina (18).

TIACIDAS / TUBOCURARINA

MECANISMO

Los diuréticos tiacídicos incrementan la respuesta de tubocurarina. El mecanismo no ha sido bien entendido, pero un efecto que parece ser, se ha relacionado por la deficiencia de potasio inducida por los diuréticos tiacídicos (8).

EVIDENCIA

La tubocurarina se utiliza como relajante muscular en anestesia general, se ha observado que incrementa el efecto del relajamiento muscular cuando se administra con diuréticos tiacidas. Se encontraron datos, donde a pacientes les fueron administraron fármacos como los diuréticos tiacidas con tubocurarina y se observó que pueden tener interacciones importantes con los agentes de bloqueo neuromuscular competitivos o .despolarizantes, el mecanismo no es claro (17).

TIACIDAS / DIAZOXIDO

MECANISMO

No ha sido bien dilucidado el mecanismo de interacción pero se sabe que puede haber un efecto antagónico entre diuréticos tiacídicos y diazoxido, esta acción puede provocar un desequilibrio electrolítico (11).

EVIDENCIA

Cuando el diazóxido es combinado con tiacídicos sus efectos pueden antagonizarse fácilmente. Los efectos principales del diazóxido sobre el balance de electrolitos y agua es la retención de estos efectos en individuos normo e hipertensos, expande el volumen plasmáticos y puede producir enema franco. El diazóxido provoca considerable reducción de la presión arterial, la filtración glomerular y el flujo plasmático real también disminuyen, pero puede haber retención de sodio sin ningún cambio de la presión arterial ni de la hemodinamia renal. Las reacciones adversas más características son independientes de su propio efecto hipotensor, y son los trastornos gastrointestinales, cefalea, reacciones de hipersensibilidad. Es una tiazida carente de acción diurética que, probablemente es debido a la carencia de grupo sulfonamídico (16) (18).

En la tabla 2 se muestran las interacciones farmacológicas de los diuréticos tiacídicos con diferentes fármacos.

5.1.1 TABLA 2. RESUMEN DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS DIURÉTICOS TIACIDICOS CON DIFERENTES FARMACOS

INTERACTOR	INTERACCIÓN
Anfetaminas	Aumenta el efecto de las anfetaminas por aumento en la reabsorción tubular
Anticoagulantes orales	Disminuye el efecto de los anticoagulantes por concentración de los factores de la coagulación circulantes y aumenta la síntesis de los factores de la coagulación en el hígado
Agentes hipoglucemiantes	Las tiacidas antagonizan el efecto hipoglucemiante de los agentes antidiabéticos
Salicilatos	Se inhibe la actividad diurética por la acción inhibitoria de salicilatos sobre prostaglandinas
Glucósidos digitálicos	Las tiacidas producen aumento en la pérdida de potasio y Magnesio con aumento de la posibilidad de intoxicación digitálica y aumento en la relajación muscular
Anticolinérgicos	Retrasan el efecto máximo de los tiacídicos
Litio	Aumento del efecto de litio y causar toxicidad
Inmunosupresores	Los tiacídicos suman el efecto de los inmunosupresores y pueden causar magnesuria grave

Continuación de la tabla 2.	
INTERACTOR	INTERACCION
Carbamazepina	Aumenta el desarrollo de hiponatremia
Amantidina	Aumenta el efecto de amantidina
Antihipertensivos	Provocan un aumento en la reducción de la presión sanguínea
Colestiramina	Disminuye el efecto de las tiacidas por la disminución en la absorción del tracto gastrointestinal
Corticosteroides	Aumenta la pérdida de potasio por las propiedades que tienen los dos fármacos de excretar
Guanetidina	Provoca efecto hipotensor aditivo
Quinidina	Aumenta el efecto de la quinidina por aumento en la reabsorción tubular renal
Tubocurarina	Aumenta el relajamiento muscular
Diazóxido	Aumenta el efecto hipotensor. Aumenta la respuesta hiperglucémica
Vasopresores	Las tiacidas disminuyen la respuesta de los vasopresores

5.1.2 REACCIONES ADVERSAS DE LOS DIURETICOS TIACIDICOS

Al igual que los diuréticos de asa, casi todos los efectos graves de los diuréticos tiacídicos se relacionan con anormalidades del equilibrio de líquido y electrolitos, que incluyen la disminución del volumen extracelular, hipotensión. Hipopotasemia, hiponatremia, hipocloremia, alcalosis metabólica, hipomagnesemia, hipercalcemia e hiperuricemia. Estos fármacos pueden provocar diversas reacciones adversas que pueden ser de un efecto leve a un efecto grave y se pueden considerar de acuerdo al tipo de trastorno.

TRASTORNOS METABOLICOS

Las tiacidas pueden agravar la insuficiencia renal y la insuficiencia hepática. Pueden provocar hiperglucemia y agravar la diabetes, este efecto se ha atribuido a inhibición de la liberación de insulina pancreática o al bloqueo de la utilización de glucosa periférica pero es dudoso el mecanismo, el trastorno del metabolismo de los carbohidratos es frecuente y no tiene relación con pancreatitis aguda (1) (54).

TRASTORNOS ELECTROLITICOS

Trastornos electrolíticos más frecuentes son hipocalcemia, caracterizada por arritmias cardíacas. Alcalosis metabólica, hipopotasemia hiponatremia caracterizada por debilidad, letargia, malestar epigástrico, sed, náuseas y vómito, dolor o calambre muscular, palpitaciones, cansancio o debilidad excesiva, pulso débil. Las tiacidas se asocian con cierta inhibición de anhidrasa carbónica que contribuye a la pérdida de potasio en orina. Actúan proximales al túbulo distal por un intercambio de sodio y potasio y el riesgo de hipopotasemia es mayor. Presentan tolerancia a la glucosa y, una hiperglucemia de la diabetes franca puede ser intensificada en algunos pacientes con pruebas anormales de tolerancia a la glucosa o con antecedentes de diabetes que pueden presentar glucosuria el aumento de ADH inducido por hipovolemia, ocasiona un decremento en la capacidad de dilución renal y aumento en la sed. Puede prevenirse reduciendo la dosis del medicamento o limitando la ingestión de agua. Metolazona causa hiponatremia, alcalosis hipoclorémica e

hipopotasemia. Sus reacciones menos frecuentes son la anorexia, irritación gástrica, náuseas, vómito, diarrea, estreñimiento, fotosensibilidad. Raras: erupción cutánea, agranulocitosis, trombocitopenia, colecistitis, pancreatitis y artritis gotosa (11) (15).

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

Las reacciones adversas que más se presentan con estos fármacos son síntomas gastrointestinales ligeros, náusea, cólico y molestias epigástricas, debilidad, fatiga. La pérdida de potasio puede progresar hasta que aparecen signos de empobrecimiento de potasio que causa anorexia, somnolencia, parestesias o intoxicación digitalica aumentada. Las tiacidas son sulfonamidas, y presentan reactividad cruzada con otros miembros de este grupo químico (16).

EFFECTOS RENALES

La excreción renal de amoniaco si es disminuida puede ser peligrosa en presencia de funcionamiento defectuoso del hígado. Las tiacidas como el ácido úrico, son ácidos débiles secretados por los túbulos proximales y pueden interferir con la excreción de ácido úrico. Una elevación de ácido úrico puede precipitar o intensificar la gota en pacientes susceptibles. Hiperuricemia que da por resultado la gota en los pacientes susceptibles, cólico renal, hematuria, cristaluria, aumento del amoniaco sanguíneo. Se ha comunicado impotencia, pero tal vez se relaciona con la depleción de volumen (8) (16).

REACCIONES ALERGICAS

Ocasionalmente se observan erupciones cutáneas. Con poca frecuencia presentan fotosensibilidad o dermatitis generalizada, las reacciones alérgicas graves de hipersensibilidad deben ser raras, vasculitis necrotizante de piel y riñón, púrpura alérgica. Puede presentar aumento de sensibilidad de la piel a la luz.

TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Son menos frecuentes al presentar cefaleas, vértigo, parestesias, debilidad (2).

REACCIONES HEMATOLOGICAS

Son raras: trombocitopenia, agranulocitopenia, hiperuricemia, reacciones de hipersensibilidad, con clortalidona las reacciones graves son muy poco comunes, pero incluyen anemia hemolítica, púrpura trombocitopenia, pancreatitis aguda y discracias sanguíneas (16)

ALTERACIONES DEL METABOLISMO

Los tiacídicos causan un aumento de las concentraciones plasmáticas de colesterol y triglicéridos un incremento del 5 al 15% en el colesterol sérico y aumentan las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Presentan también intolerancia a carbohidratos, puede ocurrir hiperglucemia en pacientes con diabetes manifiesta o que han tenido pruebas de tolerancia a la glucosa levemente anormales. El efecto se debe tanto al deterioro de la liberación pancreática de insulina como al descenso en la utilización tisular de insulina y de glucosa. La hiperglucemia puede ser parcialmente reversible con corrección de la hipopotasemia, rara vez presentan disfunción hepática, producen también pancreatitis, ictericia y coma hepático (11) (16).

En la tabla 3 se resumen las reacciones adversas causados por los diuréticos tiacídicos.

5.1.3 TABLA 3. RESUMEN DE REACCIONES ADVERSAS DE DIURETICOS TIACIDICOS

FÁRMACO	REACCIÓN ADVERSA
Hidroclorotiazida	<p>Frecuentes: Trastornos electrolíticos, aumento en los niveles de colesterol, glucosa y/o ácido úrico, hipocalcemia caracterizada por arritmias cardiacas, hipotensión ortostática.</p> <p>Poco frecuentes: pancreatitis, vértigo, anemia aplásica, espasmos musculares, púrpura, espasmos musculares (18).</p>
Clortalidona	<p>Frecuentes: trastornos electrolíticos, aumento en los niveles de colesterol, glucosa y ácido úrico.</p> <p>Poco frecuentes: hipotensión ortostática, anorexia, irritación gástrica (15)</p>
Indapamida	<p>Frecuentes: desequilibrio electrolítico, aumento de las concentraciones plasmáticas de colesterol y triglicéridos.</p> <p>Poco frecuentes: anorexia, diarrea, dolor estomacal, hipotensión ortostática, aumento de sensibilidad de la piel a la luz, diarrea, irritación gástrica (16).</p>
Metolazona	<p>Frecuentes: alcalosis hipoclorémica e hipopotasemia. hiponatremia, desequilibrio electrolítico, aumento de colesterol y glucosa en sangre (18).</p> <p>Poco frecuentes: hipotensión ortostática, diarrea, trastornos intestinales.</p> <p>Raras: Disfunción hepática, erupción gástrica, trombocitopenia, hiperuricemia, reacciones de hipersensibilidad, artritis gotosa, agranulocitosis (16).</p>
Bendroflumetiazida	Igual a hidroclorotiazida.
Clorotiamida	Igual a hidroclorotiazida.

5.2 INTERACCIONES FARMACOLOGICAS DE LOS DIURÉTICOS DE ASA

D. DE ASA/ AMINOGLUCOSIDOS

MECANISMO

Los diuréticos de asa como furosemida inhiben la reabsorción de sodio y cloruro en el asa de Henle, dando por resultado la excreción de sodio, cloruro, y en menor grado, de iones potasio y bicarbonato. La administración de un aminoglucósido seguida de un diurético de asa puede aumentar el riesgo de ototoxicidad, el aminoglucósido actúa en las membranas celulares aumentando su permeabilidad eso permite teóricamente, que el diurético penetrar en las células en las concentraciones mas altas causando un daño mas severo.

EVIDENCIA

Debido al potencial de ototoxicidad no deben coadministrarse con los diuréticos de asa, que tienen un potencial similar, como los antibióticos aminoglucósidos, que pueden producir fenómenos de nefrotoxicidad. A dosis elevadas, la furosemida puede ser responsable de toxicidad auditiva y vestibular pudiendo producir sordera, que en ocasiones puede ser permanente (24) (30). La furosemida tiene un efecto bifásico, aumenta la diuresis por la inhibición de la absorción de iones cloruro en el asa de Henle, por lo tanto, la administración de éste fármaco estimula la diuresis aumentando la natriuresis. En estudios realizados por Tom B. y col. (1999), observaron que la furosemida en presencia de aminoglucósidos provoca una disminución de la función renal y son potencialmente ototóxicos (27) (41).

D. DE ASA/ SULFONAMIDAS

MECANISMO

La furosemida aumenta la diuresis debido a la inhibición de la absorción de iones cloruro en el asa de henle causado por sulfonamidas, por lo tanto, aumenta la natriuresis.

EVIDENCIA

En presencia de sulfonamidas (inhibidores de anhidrasa cabónica) incrementan el flujo urinario, el cual tiene un efecto negativo, por lo tanto, presenta una inhibición en

la absorción de iones cloruros (por ejemplo probenecid el cual incrementa el flujo urinario y tiene un efecto inductivo negativo en posición 4 del ácido benzoico por lo tanto una inhibición de la absorción de iones cloruro (27).

D. DE ASA CON TIACIDAS

MECANISMO

La furosemida con los diuréticos tiazidas, por la presencia del grupo carboxilo son fácilmente sustituidos, tal es el caso de indapamida. La sustitución de un grupo carboxilo no es tan notable el efecto del diurético, y no puede tener alteración el efecto del diurético. La furosemida al usarse con diuréticos tiazídicos provoca una pérdida de calcio la cual puede llevar a una osteoporosis en pacientes mayores de 60 años (27).

D. DE ASA CON SALICILATOS

MECANISMO

Los diuréticos de asa en combinación con salicilatos reducen la actividad diurética por interferir en la acción de las prostaglandinas, es uno de los más potentes inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, por tanto inhiben la actividad de los diuréticos de asa (29)

EVIDENCIA

Estudios realizados por Yohko A, y col. (1998), se ha observado que la furosemida con indometacina tienen problemas de biodisponibilidad porque muestran una absorción específica, y se observó que hay una reducción drástica de la absorción de éste fármaco después de tomar alimentos y puede ocurrir como resultado una complejación del material bioadhesivo con los componentes de los alimentos a consecuencia de una falta de adhesión en la mucosa intestinal. También se observó que a dosis terapéuticas los efectos agudos de ácido acetilsalicílico (ASA), hay una disminución en el volumen urinario y un incremento en la reabsorción tubular de agua libre que fueron causados por ASA (25) (26).

D. DE ASA / ANTIHIPERTENSIVOS

MECANISMO

Los diuréticos de asa aumentan el efecto de los antihipertensivos provocando un incremento en la reducción de la presión sanguínea.

EVIDENCIA

En pacientes que han sido tratados con diuréticos de asa para consumir el volumen de sodio, se observó que presentan una reducción excesiva en la presión sanguínea e hipotensión sintomática. Se ha visto que la incidencia de una insuficiencia renal aguda puede ser asociada con la terapia de los antihipertensivos y combinada con diuréticos puede incrementar su función. Los diuréticos de asa no pueden ser diuréticos de primera elección y deben ser reservados en pacientes quienes se tratan con otros diuréticos o antihipertensivos por no resultar un respuesta satisfactoria (25) (36).

D. DE ASA /NARCOTICOS

EVIDENCIA

Los narcóticos son medicamentos que causan analgesia que producen un amplio espectro de efectos adversos aún a dosis terapéuticas, entre ellos depresión respiratoria, retención urinaria e hipotensión y junto con la coadministración de diuréticos de asa pueden llevar a un aumento de la hipotensión ortostática (17)

D. DE ASA CON HIPOGLUCEMIANTES

MECANISMO

Debido a su elevada unión a proteínas pueden ser desplazadas por dosis altas de furosemida, además de que los diuréticos de asa antagonizan el efecto hipoglucemiante de los fármacos hipoglucemiantes e inhiben la liberación de insulina. Pueden causar grave hiperglucemia (8).

EVIDENCIA

La hiperglucemia puede estar relacionada con la disminución de potasio, por cuanto la hiperglucemia se reduce cuando se proporciona potasio, junto con el diurético. Los tiacídicos también reducen la tolerancia a la glucosa y tal vez durante el tratamiento

quede de manifiesto diabetes latente. No se entiende por completo el mecanismo de reducción de la tolerancia a la glucosa pero parece comprender que existe una secreción reducida de insulina y alteraciones en el metabolismo de la glucosa (17).

D. DE ASA/CON DIGITÁLICOS

MECANISMO

La asociación de los diuréticos de asa con digitálicos su mayor su riesgo prevalece en la producción de arritmias y potencian la actividad de otros antihipertensivos, los diuréticos de asa producen pérdida excesiva de potasio y magnesio con la posibilidad de intoxicación digitálica.

EVIDENCIA

Numerosos estudios experimentales, epidemiológicos y clínicos han reportado un papel importante en la deficiencia de magnesio, en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Donde algunos tratamientos farmacológicos pueden interferir en la producción de magnesio y la deficiencia de éste puede alterar la farmacocinética y farmacodinamia de algunos fármacos cardiovasculares como los digitales y su asociación con diuréticos de asa aumentan la magnesiuresis, por lo que la ausencia total de magnesio corporal puede aparecer en un tratamiento prolongado con el diurético. En recientes estudios se ha encontrado que el magnesio mejora la eficacia de digoxina y éste fármaco a su vez reduce la reabsorción del magnesio tubular y en pacientes con deficiencia cardiaca congestiva, ésta interacción puede ser acumulada con otras causas de deficiencia de magnesio (los diuréticos, la absorción intestinal pobre, la dieta). La complejidad y la potencialidad de las interacciones entre el magnesio, la amenaza de vida y algunos fármacos cardiovasculares sugieren que deben supervisarse los estados de magnesio cuidadosamente en pacientes que reciben estas terapias (23) (36).

D. ASA/ANTICOAGULANTES

MECANISMO

El sitio de acción de los diuréticos de asa es dependiente de una enzima de transición, de un cambio conformacional de la albúmina donde parece ser

involucrada la estructura de estos diuréticos al sitio de acción lo que lleva a la conclusión que los diuréticos de asa tienen un sitio de acción 1, particularmente igual a la región de la warfarina y de otros anticoagulantes.

EVIDENCIA

Los autores de éste estudio describen un caso de hipoprotobinemia posiblemente causada por furosemida y warfarina. Se investigó el mecanismo de acción y de unión de los ligandos con la albúmina basados en un modelo teórico que describieron un efecto competitivo, cooperativo y anticooperativo que lleva a la conclusión que los diuréticos asa tienen un sitio de unión particular a la de la región de la warfarina, lo que puede causar hipoprotobinemia y diuresis aguda, por tanto pueden aumentar el efecto de los anticoagulantes (43).

D. DE ASA/FLUOXETINE

MECANISMO

Debido a un hecho causal se encontró que existe una relación entre fluoxetine y diuréticos de asa, el mecanismo se desconoce.

EVIDENCIA

Se reportó un caso de dos pacientes que recibieron Furosemida/Fluoxetine fallecieron inesperadamente, fue una relación causal no establecida en los pacientes enfermos. Los pacientes fueron mujeres quienes desarrollaron hiponatremia importante. Fluoxetine ha sido asociada con hiponatremia, Como prevención se debe monitorear hiponatremia en pacientes que reciben combinación de fármacos como furosemida y fluoxetine. En el desarrollo de hiponatremia, se debe discontinuar el tratamiento de furosemida o fluoxetine o disminuir las dosis de los fármacos. En la actualidad se siguen haciendo estudios relacionados con estos fármacos que permitan encontrar los agentes causales de un daño potencial (22).

D. DE ASA /ALCOHOL

MECANISMO

El alcohol es un depresor del sistema nervioso central y puede causar acciones de ansiedad y generar un estado de anestesia general, inhibe la liberación de

vasopresina que da por resultado aumento de la diuresis y sumado a la terapia de diuréticos asa puede provocar aumento de la hipotensión ortostática (8).

D. ASA/BARBITURICOS

MECANISMO

Los barbitúricos son empleados especialmente como sedantes y sumados a la terapia de diuréticos de asa pueden causar hipotensión. Además de causar peroxidación de lípidos los diuréticos de asa, con los barbitúricos forman sustancias reactivas ácidas y ocasionar toxicidad.

EVIDENCIA

En un experimento con prometazina se previno la peroxidación de lípidos y disminuyó la formación de sustancias reactivas ácidas así la hepatotoxicidad producida por el ácido etacrínico y las sustancias reactivas inducidas por barbitúricos fueron observados para ser relacionadas con la peroxidación de lípidos y la disminución de sulfidrilos de la proteína celular. En otro estudio, se observó que el efecto del diurético fue reducido y, por lo tanto causó toxicidad grave en pacientes que recibieron furosemida con barbitúricos (fenitoína o fenobarbital). La acción que se debe seguir es ajustar las dosis como una necesidad (26) (29).

D. DE ASA/LITIO

MECANISMO

Los diuréticos de asa pueden hacer decrecer la excreción renal de litio y resultar toxicidad por litio. En pacientes normales que tomaron carbonato de litio y junto con la administración de hidroclorotiazida la cual causó un incremento significativo en la concentración de litio en suero. Debe ser necesaria una reducción en las dosis de litio cuando los diuréticos son administrados (16).

EVIDENCIA

Se monitorearon los niveles de litio en suero durante una terapia concomitante con varios pacientes, a los cuales se les estableció esta combinación, donde hubo una necesidad de alterar la terapia. En este tratamiento se hizo una suposición, de que al agregar un diurético a la terapia del litio, los niveles de litio en suero pueden incrementarse. Las dosis de litio fueron determinadas en suero y también su

respuesta clínica. Se observó que el litio en suero puede incrementarse y resultar altamente tóxico (22) (37).

D. DE ASA/HIDRATO DE CLORAL

MECANISMO

La furosemida interacciones con el hidrato de cloral al competir por la albúmina plasmática, esta interacción en la distribución de este fármaco trae como consecuencia mareos, disnea y variación en la presión arterial, puede provocar dolores musculares, contracturas, aumento de la diuresis debido a la concentración de fármaco libre, aumenta cuando hay hipoalbuminemia.

EVIDENCIA

En pacientes tratados con furosemida y quienes recibieron además hidrato de cloral (hipnótico y anticonvulsante) presentaron antes de las 24 horas diaféresis transitoria, fiebres, debilidad e hipertensión y fueron reportados. Como prevención se deben monitorear la presencia de efectos adversos después del tratamiento de éstos fármacos La intoxicación aguda es similar a bartibitúricos (11) (22).

D. DE ASA/CORTICOSTEROIDES

MECANISMO

Los diuréticos de asa hacen decrecer los niveles de potasio sérico y, administrados con corticosteroides pueden provocar una disminución total de potasio. La combinación puede resultar en severa hipopotasemia (18).

EVIDENCIA

La acción mayor de los corticosteroides, es sobre el metabolismo del agua y los electrolitos, en el túbulo renal inducen la retención de sodio y agua, con mayor excreción de potasio causando disminución de potasio sérico y retención de agua. Si este fármaco es agregado a la terapia de diuréticos de asa, se incrementa la pérdida de potasio debido a la excreción inducida por ambos fármacos causando hipopotasemia lo que da como resultado debilidad muscular y arritmias cardíacas. La depleción potasio y de hidrogeno origina alcalosis hipopotasémica, con parálisis

musculares y alteraciones de la actividad al miocardio, también producen retención de sodio y agua que origina edemas hipertensión, cefalea (17).

D. DE ASA / ANTIVASOCONSTRICTORES

MECANISMO

Algunos fármacos como enalapril, captopril pueden potenciar el efecto de furosemida.

EVIDENCIA

Existen evidencias que algunos diuréticos de asa ejercen un efecto antivasoconstrictor independiente de sus propiedades del diurético. Angiotensina II es un vasoconstrictor muy potente involucrado en enfermedades de insuficiencia cardiaca congestiva o edema pulmonar agudo y en el tratamiento de la hipertensión donde diuréticos como furosemida juegan un papel importante. Furosemida sumado a un inhibidor de angiotensina (como enalapril, captopril) puede potenciar el efecto inhibitorio y causar la reducción máxima de angiotensina II, y aún a las concentraciones en el rango terapéutico, los efectos fueron significantes (42).

D. DE ASA /CEFALOSPORINAS

EVIDENCIA

La cefaloridina que es una cefalosporina, que al ser administrada en presencia de diuréticos de asa puede aumentar el riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad. Su empleo se ha prohibido debido a su efecto potencial. Ha sido relacionada con dosis terapéuticas administradas, y puede ser como resultado de un daño tubular renal. Se ha encontrado que cefalosporinas de primera generación provocan nefrotoxicidad y nefritis intersticial, pero en la actualidad con otras cefalosporinas el riesgo es muy bajo (17).

En la tabla 4 se muestra un resumen de las interacciones farmacológicas de los diuréticos de asa con diferentes fármacos.

5.2.1 TABLA 4. RESUMEN DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS DIURÉTICOS DE ASA CON DIFERENTES FARMACOS

INTERACTOR	INTERACCION
Aminoglúcidos	Ototoxicidad y nefrotoxicidad aditivas
Sulfonamidas	Aumentan el efecto de los diuréticos por lo tanto aumenta la diuresis
Tiacidas	Los tiacídicos antagonizan el efecto de los diuréticos de asa y provocar aumento en la pérdida de calcio
Salicilatos	Reducen la actividad diurética de asa
Antihipertensivos	Aumentan el efecto hipotensor
Narcóticos	Aumenta la hipotensión ortostática
Hipoglucemiantes	Furosemida antagoniza el efecto hipoglicemiante de los antidiabéticos
Digitálicos	Los diuréticos producen pérdida excesiva de potasio y magnesio con aumento en la posibilidad de toxicidad digitalica
Anticoagulantes	Aumenta el efecto de los anticoagulantes por disminución de la unión a proteínas plasmáticas
Fluoxetine	Aumentan el efecto de los diuréticos de asa
Alcohol	Aumenta la hipotensión ortostática
Barbitúricos	Aumenta la hipotención ortostática
Litio	Aumenta el riesgo de toxicidad por litio debido a la disminución del aclaramiento renal
Hidrato de cloral	Aumentan el efecto de los diuréticos de asa y causar alteración en la presión arterial
Corticosteoides	Aumenta la pérdida de potasio debido a la excreción de potasio inducida por ambos fármacos
Antivasoconstrictores	Aumentan el efecto de los diuréticos de asa
Cefalosporinas	Aumenta el riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad

5.2.2 REACCIONES ADVERSAS DE LOS DIURÉTICOS DE ASA

El principal efecto tóxico de los diuréticos de asa es el desequilibrio hidroelectrolítico. El uso crónico generalmente lleva a una alcalosis metabólica hipoclorémica. Deben utilizarse otros diuréticos en pacientes con antecedentes de ototoxicidad cuando se emplean medicamentos también tóxicos para el área auditiva como son aminoglucósidos. La disfunción hepática, es un efecto peculiar para este grupo de fármacos (1).

TRASTORNOS ELECTROLITICOS

Los efectos adversos más comunes coinciden con dosis terapéuticas con trastornos metabólicos y electrolíticos (debido a la diuresis excesiva) La pérdida de electrólitos y la contracción de volumen puede llevar secundariamente a problemas como: dosis tóxicas que conducen a hipovolemia, hiponatremia, hipopotasemia, hiperuricemia e hiperglucemia, colapso cardiovascular, tinnitus, pérdida auditiva. La ingestión de agua aumenta como respuesta a la sed inducida por hipovolemia, pero pueden tener intensa hiponatremia con estos diuréticos. La hipocalcemia puede ser asociada con arritmias cardíacas contracciones musculares Pueden causar deshidratación intensa aún más que otros diuréticos. La mayor parte de las reacciones tóxicas son una consecuencia de su poder, como es la deshidratación, hipotensión ortostática, en particular agotamiento de potasio e hipomagnesemia (11) (17).

TRASTORNOS RENALES

Los diuréticos de asa aumentan la absorción de sal y agua la conducto colector y, por tanto, la secreción renal de potasio e hidrógeno, causando alcalosis metabólica hipopotasémica. Esta toxicidad depende de la magnitud del efecto diurético, y puede revertirse mediante reposición de potasio y corrección de la hipovolemia. Los diuréticos de asa pueden causar hiperuricemia y precipitar ataque de gota. Esto se debe al aumento de la resorción de ácido úrico en el túbulo proximal, relacionado con hipovolemia. La alcalosis metabólica hipoclorémica es el resultado de una gran pérdida de cloruro en la orina junto con la reabsorción distal de sodio en el

intercambio con iones potasio e hidrógeno (aumentada por aldosterona. La depleción de magnesio es una consecuencia por el uso crónico de diuréticos de asa, y ocurre más con pacientes con deficiencia alimenticia en magnesio. También pueden provocar efecto calciúrico y puede ocurrir hipercalcemia, por lo general pacientes que se deshidratan en alto grado tienen otra causa de hipercalcemia, antes oculta, como un carcinoma de pulmón (8) (9) (17).

TRASTORNOS METABÓLICOS

Las pruebas de funcionamiento hepático son alteradas en pacientes muy enfermos con fiebre y calosfríos. El ácido etacrínico, aumenta los niveles de ácido úrico y puede precipitar un ataque de gota y puede producir cambios metabólicos de la glucosa (hiperglucemia y glucosuria), deshidratación, reducción en el volumen sanguíneo, complicaciones vasculares, alcalosis metabólica, tinnitus, pérdida de la audición, vértigo, cefalea, visión borrosa, confusión y fatiga. Furosemida con frecuencia provoca hipotensión ortostática. Poco frecuentes: el desequilibrio hidroelectrolítico, gota y alcalosis metabólica hipoclorémica e hipopotasemia, irritación gástrica y dolor abdominal, anorexia, diarrea. Raras disfunción hepática, depresión del tejido hematopoyético, hiperuricemia, diarrea, náuseas, vómito grave, hipoglucemia aguda, visión borrosa, debilidad, fatiga, vértigo, mareos, calambres musculares, sed, espasmos en la vejiga y frecuencia urinaria, dermatitis, erupción cutánea, fotosensibilidad (16). Bumetamida presenta efectos poco frecuentes como desequilibrio hidroelectrolítico, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica e hipopotasemia, resequedad de boca, aumento de sed, náuseas, vómito, cansancio y debilidad. Cualquier diurético es peligroso en cirrosis hepática, insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca congestiva (2) (11) (54).

TRASTORNOS AUDITIVOS

La ototoxicidad es una de las reacciones adversas más comunes que causan sordera. Los diuréticos de asa pueden causar pérdida de la audición relacionada con la dosis, la cual puede ser reversible. Es más común con pacientes en con disfunción

renal o que están recibiendo otras sustancias ototóxicas, como antibióticos aminoglucósidos que potencian el efecto ototóxico (8) (17).

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

Son frecuentes y pueden presentar anorexia, náuseas, diarrea, vómito, pancreatitis aguda, ictericia, sangrado gastrointestinal en pacientes bajo tratamiento intravenoso (8).

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

Rara vez hay efectos adversos como exantema, eosinofilia, erupción cutánea y, con menor frecuencia nefritis intersticial, son efectos adversos ocasionales de la terapéutica con furosemida, suelen resolverse rápidamente después de la suspensión del fármaco. Las reacciones alérgicas quizá se relacionen con el componente sulfonamida, son menos comunes con el ácido etacrínico (17).

HEMATOLOGICOS

Rara vez hay efectos adversos con los diuréticos de asa que pueden incluir agranulocitosis, trombocitopenia, hematuria (17).

En la tabla 5 se resumen las reacciones adversas causadas por los diuréticos de asa.

5.2.3 TABLA 5. RESUMEN DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS DIURETICOS DE ASA

FÁRMACO	REACCIÓN ADVERSA
Furosemida	<p>Frecuentes: hipotensión ortostática, ototoxicidad, hipoalderismo.</p> <p>Poco frecuentes: anorexia, diarrea, debilidad, cansancio, desequilibrio hidroeléctrico (hiponatremia, alcalosis hipoclorémica e hipopotasemia), irritación gástrica, dolor abdominal</p> <p>Raras: disfunción hepática, hiperuricemia, hiperglucemia aguda, erupción cutánea, cefalea, dolor estomacal, fotosensibilidad (11) (16).</p>
Bumetamida	<p>Frecuentes: anorexia, diarrea, vómito, náuseas, desequilibrios electrolíticos, ictericia.</p> <p>Poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad, disfunción hepática, discracias sanguíneas (18).</p>
Ácido etacrínico	<p>Frecuentes: trastornos electrolíticos, rash, sed, náuseas, vómito, debilidad, cansancio.</p> <p>Poco frecuentes: cefalea, confusión, visión borrosa, fatiga, dolor abdominal, dolor torácico.</p> <p>Raras: erupción cutánea, zumbido de oídos, ototoxicidad, agranulocitosis, neutropenia (15)</p>
Piretamida	<p>Frecuentes: trastornos electrolíticos, hiperuricemia, trastornos metabólicos, Glucosuria, deshidratación (18).</p> <p>Poco frecuentes: hiperuricemia, náuseas, vómito, hipoglucemia aguda, erupción cutánea, cefalea, dolor estomacal, ictericia (18).</p>

5.3 INTERACCIONES FARMACÓLOGICAS DE LOS DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO

D. A. P. /AMINOGLUCOSIDOS

MECANISMO

En estudios realizados muestran que diuréticos ahorradores de potasio (D. A. P.) reducen significativamente la velocidad de absorción de algunos aminoglucósidos y por lo tanto reducen su acción. Se observa que hay una inhibición inducida en el intestino por un intercambio de iones sodio u iones hidroxilo que puede ser asociada con un efecto inhibitorio adicional sobre la actividad de ATP asa (sodio/potasio).

EVIDENCIA

Se ha observado en experimentos in Vitro, una reducción en la absorción intestinal de amoxicilina por amilorida por un posible intercambio de iones. La absorción intestinal de los antibióticos beta-lactámicos ha sido demostrada por medio de un sistema Vitro, y se ha establecido que su eficiencia depende de los enterocitos y por un gradiente de protones dirigido y dipéptidos, los aminoglucósidos son transportados con iones hidroxilo el cual resulta por un intercambio de estos iones a través de la membrana. En los datos presentados se ha visto confirmado un rol en el intercambio de sodio con iones hidroxilo y su unión con aminoglucósidos en el intestino y mantener una dependencia indirecta de iones sodio en este sistema in vivo por los efectos de amiloride, un inhibidor del intercambio de sodio/potasio, sobre la biodisponibilidad de amoxicilina oral en voluntarios normales (46) (47).

D A P/ANTIHIPERTENSIVOS

MECANISMO

Los antihipertensivos (inhibidores ACE) con la coadministración de D. A. P. se dan a pacientes con insuficiencia renal o en pacientes que pierden sodio y/o volumen y puede ocurrir un incremento en los niveles de potasio en suero, resultando una hipercalemia especialmente en pacientes con insuficiencia renal. Cuya función renal hace incrementar a Angiotensina II dependiente de prostaglandinas.

EVIDENCIA

El artículo presenta una apreciación global de este problema haciendo énfasis en estas interacciones que tienen las más grandes implicaciones clínicas. Se encontró que en pacientes después de la coadministración de D A P e antihipertensivos puede ocurrir un incremento en los niveles de potasio en suero, resultando una hipercalemia especialmente en pacientes con insuficiencia renal. En ensayos clínicos se encontró que el Losartan puede causar hipercalemia al usarse con DAP, También se reportaron casos de y hepatitis aguda en 3 pacientes entre miles de pacientes hipertensos bajo el tratamiento del Losartan. La incidencia de la insuficiencia renal aguda puede ser asociada con la terapia de éstos inhibidores ACE cuando estos fármacos son combinados además con agentes antiinflamatorios no esteroideos la situación clínica del paciente se complica aún más (36) /38).

D A P /DIGITALICOS

MECANISMO

Puede verse disminuida la eficacia de los digitálicos debido al efecto conservador de los diuréticos ahorradores de potasio. Estos datos sugieren que los diuréticos inducen alteraciones de electrolitos que pueden dar por resultado una arritmia mortal en pacientes con deficiencia ventricular izquierda sistólica. Los fármacos como amiloride, triamtereno que tienden a retener el magnesio pero no se sabe hasta que punto, porque los diuréticos retienen potasio y, el efecto conservador de potasio puede disminuir la eficacia de los digitálicos.

EVIDENCIA

En tratamientos con diuréticos D A P se ha reportado que hay un incremento de riesgo de arritmia cardíaca en pacientes con hipertensión, los efectos de estas terapias es desconocida. Pero el uso de D A P fue asociado con un aumento de riesgo de arritmia cardíaca, sin embargo el uso de D A P como base no lo fue. Algunos diuréticos como los ahorradores de potasio tienden a retener el magnesio, el magnesio actúa como antagonista indirecto en los digitálicos y la interacción entre magnesio y digitales son complejas, aunque es incierto hasta que punto los diuréticos retienen magnesio (27) (45) (35).

D. A. P. /TETRACICLINA

MECANISMO

En un estudio realizado en ratas se observó y se postuló que los diuréticos pueden tener su sitio de acción similar debido a que ocurre un desplazamiento de las moléculas de tetraciclina del sitio de unión de las proteínas o por una acción directa sobre la función renal.

EVIDENCIA

La tetraciclina al ser administrada con diuréticos en ratas, pueden incrementar los niveles de urea y creatinina en plasma. Se observó que puede ocurrir a las 24 horas un aumento en urea y a las 6 horas un aumento en creatinina donde los efectos pueden persistir hasta las 30 horas. Su efecto puede variar si los diuréticos son administrados antes ó después del tratamiento con tetraciclina. Se observó que si se lleva un pretratamiento con diuréticos surgen eventos de hipercreatininaemia e hiperuraemia provocados por la tetraciclina, en contraste, cuando se dan diuréticos como postratamiento, se encontró que los diuréticos como bumetamida reducen ese aumento en los niveles de urea y creatinina (31).

DAP/GLUCOCORTICOIDES

MECANISMO

Se observó que en pacientes tratados con DAP presentan hipocalcemia. Los diuréticos combinados con la administración oral o parenteral de glucocorticoides resulto se un factor de riesgo significativo para los eventos presentados de hipocalcemia en donde se evaluó la edad del paciente, sexo, función renal y el número de fármacos recibidos durante un análisis multivariado para tener en cuenta su influencia en el riesgo de desarrollar hipocalcemia.

EVIDENCIA

En una encuesta de reacciones adversas a fármacos realizada en un Hospital de Berna se registro que en pacientes tratados con DAP se considero en particular la incidencia de hipocalcemia al observar que los niveles de potasio en suero se modificaban y lo relacionaron al tratamiento por diuréticos. En un tratamiento de diuréticos ahorradores de potasio con diuréticos perdedores de potasio se observó

que fue significativamente baja y no así con la presencia de glucocorticoides. Donde los glucocorticoides presentan un efecto similar a los diuréticos ahorradores de potasio y juntos pueden desarrollar riesgo de hipocalcemia severa o fatal. La comparación entre hipocalcemia e hipercalcemia en este grupo de pacientes también se mostró la importancia de que la función renal se ve reducida en la presencia de hipercalcemia. El uso simultáneo con corticoides, corticotropina puede producir hipopotasemia severa (29) (36).

DAP/HIPOGLUCEMIANTES

MECANISMO

En pacientes con diabetes, con insuficiencia suprarrenal (la Enfermedad de Addison, en hipoaldosterismo selectivo), en acidosis tubular y su relación al tratamiento con diferentes fármacos como DAP, hipoglucemiantes, o inhibidores de angiotensina. Las interacciones entre la enfermedad, los fármacos y hormonas involucradas pueden desarrollar el riesgo hipercalcemia e hiperglucemia de suma importancia. La restricción de agua junto con glucosa y/o carga de sal desarrollan hipoaldosterismo farmacológico acompañado con la deficiencia de insulina, puede especialmente ser peligroso con respecto a la hipercalcemia.

EVIDENCIA

La hipercalcemia es una perturbación de electrolitos frecuente asociada al conocimiento y la práctica de éstos agentes. El rol de factores que involucran la actividad física y la hiperosmolaridad y en primer lugar a regulación hormonal, el metabolismo del potasio, agentes beta adrenérgicos, insulina y aldosterona. Se ha encontrado que la hipercalcemia e hiperglucemia ocurre en pacientes con insuficiencia renal aguda y crónica, en personas dializadas, en pacientes con insuficiencia suprarrenal y en diabéticos cuando se administran hipoglucemiantes con diuréticos ahorradores de potasio Para evitar la hipercalcemia es necesario: detener cardiotoxicidad con el calcio, reforzar la captación de potasio en las células con el bicarbonato insulina y agentes beta adrenérgicos; y para quitar cantidades anormales de potasio de cuerpo por enemas y/o resinas por intercambio de iónico. La manera más práctica y rápida de tratamiento es la hemodiálisis (39).

DAP/ LITIO

EVIDENCIA

Se reportó un caso en un hospital de psiquiatría de una mujer de 40 años de edad con desórdenes de esquizofrenia tratada con carbonato de litio. Durante un tratamiento simultáneo con el trimetopim, donde ella experimentó síntomas de náusea, malestar, problemas de la concentración, temblores, vértigo diarrea y espasmo muscular, sin fiebre. Los niveles de litio parecieron ser elevados. La única causa de la intoxicación indicada fue el uso simultáneo de trimetopim, con un cambio de tratamiento la paciente se recuperó satisfactoriamente. Se conoce que el trimetopim tiene el mismo efecto en el riñón que los diuréticos ahorradores de potasio como amiloride, porque se conoce que el uso combinado con el litio puede producir que los niveles de litio se incrementen (40).

DAP/ANTICOAGULANTES

EVIDENCIA

Los autores describen un caso de hipoprotobinemia disminuida asociada a warfarina y espironolactona produciendo una diuresis forzada e hipoprotobinemia disminuida por la acción de warfarina. Usando voluntarios normales, dos estudios controlados de una interacción entre clortalidona y warfarina, y otra entre warfarina y espironolactona, afirma un vaciamiento producido por los resultados de diuresis forzada en la inhibición de hipoprotobinemia por warfarina. Este caso proporciona evidencia extensa que sugiere que la diuresis aguda puede disminuir la hipoprotobinemia que efectúa warfarina (40).

DAP/SALICILATOS

MECANISMO

Se ha encontrado que los salicilatos reducen la eficacia diurética de la espironolactona, provocando que, a grandes dosis de salicilatos, éstos puedan disminuir los efectos de espironolactona y, en consecuencia, provocar que conserven potasio en exceso y causar hiperpotasemia.

EVIDENCIA

En estudios realizados se ha encontrado que, la espironolactona puede causar hiperpotasemia, debido a la presencia de una enfermedad o al suministro de otros medicamentos, como en este caso los salicilatos que provocan una reducción en el efecto espironolactona aumentando el riesgo de provocar hipopotasemia causa de la elevación de los niveles de potasio en suero, lo que pone en peligro la vida del paciente, de ahí que esté contraindicado en pacientes con hiperpotasemia y en aquéllos con riesgo de aumentarla. Otro caso menciona a 4 pacientes que recibieron indometacina y triamtereno durante un tratamiento concomitante y presentaron falla renal reversible, por lo que, se ha sugerido que la inhibición de prostaglandinas es un riesgo potencial para causar nefrotoxicidad por triamtereno, esta combinación puede resultar peligrosa (19) (36).

D. A. P. / SALES DE POTASIO

MECANISMO

La espironolactona tiene la propiedad de conservar potasio, este efecto puede aumentar la incidencia hipercalemia al agregar suplementos de potasio.

EVIDENCIA

Se hizo un estudio en pacientes que fueron tratados con D .A. P. y sustitución de potasio para nivelar los niveles de potasio en suero y, en otro grupo que se trato con D. A. P. sin sustitución de potasio. Se encontró que en el segundo grupo la incidencia de hipocalemia era relativamente baja, pero que al agregar un glucocorticoide resultaba ser un factor de riesgo porque indujeron a una grave hipocalemia. En el primer grupo se observó la comparación entre hipocalemia e hipercalemia y así se demostró la importancia de que la función renal se ve reducida por la presencia de hipercalemia que puede llegar a ser severa. Concluyendo que con la presencia de la sustitución de potasio puede ocurrir hipercalemia severa o fatal y, además que el número de fármacos era el riesgo principal para presentar el evento de reacciones adversas por fármacos (29).

D. A. P. /NOREPINEFRINA

EVIDENCIA

Norepinefrina es un fármaco que causa constricción arteriolar e incrementa transitoriamente la concentración plasmática de potasio y, tiene la capacidad de aumentar la captación de potasio en las células musculares, por lo que en presencia de diuréticos ahorradores de potasio se ve disminuida la respuesta de norepinefrina, por lo tanto, su efecto decrece (17),

En la tabla 6 se muestran las interacciones farmacológicas de los diuréticos ahorradores de potasio

5.3.1 TABLA 6. RESUMEN DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO CON DIFERENTES FÁRMACOS

INTERACTOR	INTERACCION
Aminoglucósidos	Los diuréticos ahorradores de potasio disminuyen la absorción de los aminoglucósidos
Anitipertensivos	Potenciación del efecto hipotensor de ambos agentes
Digitálicos	El efecto conservador de potasio de la espironolactona puede disminuir la eficacia de los digitálicos el efecto de los digitálicos
Tetraciclina	Aumentan el efecto de las tetraciclinas y causar incremento en los niveles de urea y creatinina
Glucocorticoides	Aumentan el efecto de los diuréticos
Hipoglucemiantes	Disminuye es efecto de los hipoglucemiantes y riesgo de desarrollar hipercalemia
Litio	Aumenta el efecto tóxico del litio
Anticoagulantes	Son inhibidos por espironolactona
Salicilatos	A grandes dosis pueden disminuir los efectos de la espironolactona conserva el potasio en exceso.
Sales de potasio	Aumentan el efecto de los diuréticos y el riesgo de hipercalemia
Norepinefrina	Disminuyen la acción de norepinefrina

5.3.2 REACCIONES ADVERSAS DE LOS DIURETICOS AHORRADORES DE POTASIO

Las reacciones tóxicas graves con los diuréticos ahorradores de potasio se atribuyen a su uso crónico y son fármacos que tienen el potencial de producir efectos adversos en el sistema nervioso central. Pueden causar hiperpotasemia que se asocia con su mecanismo de acción. La hiperpotasemia es la reacción adversa más importante y puede conducir a disritmias cardíacas (10).

TRASTORNOS ELECTROLITICOS

Pueden predominar efectos adversos como en las tiazidas como alcalosis metabólica e hiponatremia. Los efectos más importantes son la retención de potasio con el riesgo de producir hipercalemia, además de hiponatremia (resequedad de boca, sed), ligera acidosis. Al inhibir la secreción de hidrógeno en forma paralela con la secreción de potasio, los diuréticos ahorradores de potasio pueden causar acidosis similar a la que se observa en la acidosis tubular renal de tipo IV (11) (17). La espironolactona frecuentemente causa hiperpotasemia, y a menudo conduce a elevación del nitrógeno ureico sanguíneo. También con el uso crónico pueden causar deshidratación y ginecomastia. Sus reacciones frecuentes son náuseas, vómito, diarrea, hiperpotasemia (confusión, ansiedad, mareo, ataxia, cefalea, cansancio o debilidad, pulso irregular, adormecimiento de extremidades). Los efectos adversos potenciales es la hipercalemia, que ocurre constantemente por la administración inadecuada de espironolactona con suplementos de potasio y/o en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa (11) (54).

TRASTORNOS RENALES

Se ha reportado que la combinación de triamtereno con indometacina causa insuficiencia renal aguda. El triamtereno es poco soluble y puede precipitar en orina, formando cálculos renales. Pueden causar aumento en los niveles de ácido úrico en especial en pacientes con predisposición de gota Los DAP son contraindicados en

pacientes con valores séricos 5.5 meq/L de potasio, en anuria, insuficiencia renal aguda o crónica y nefropatía diabética (8) (17).

REACCIONES ENDOCRINAS

Son esteroides sintéticos pueden causar anomalías endocrinas por efectos sobre otros receptores de esteroides. Se ha comunicado ginecomastia debido a su estructura molecular esteroidea, otras reacciones adversas (impotencia, hipertrofia protática benigna) con la espironolactona. Sus efectos son relacionados con la estructura molecular que incluye la disminución del libido, impotencia, e irregularidades menstruales. El uso prolongado puede producir aumento de aldosterona (11) (17).

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

Otros efectos que ocurren frecuentemente son trastornos intestinales, diarrea, náuseas, vómitos, otros efectos que pueden ocurrir es la intolerancia gastrointestinal (17).

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

También son posibles las reacciones de hipersensibilidad (fiebre, exantema, supresión de la médula ósea, fiebre medicamentosa, nefritis intersticial. (11)

REACCIONES HEMATOLOGICAS

Son reacciones poco frecuentes erupciones, cutáneas, mareos, hipotensión, discrasias sanguíneas, fotosensibilidad, agranulocitosis (1) (15).

ALTERACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Otras toxicidades son las parestesias a dosis grandes, sustancias que se acumulan en pacientes con insuficiencia renal y puede presentar toxicidad en el sistema nervioso central. El riesgo de esta complicación aumenta en gran medida en presencia de enfermedades renales o de otros fármacos que reducen la actividad de la renina (bloqueadores beta, AINE) o de la angiotensina II (8) (17). En la tabla 7 se resumen las reacciones adversas de los diuréticos ahorradores de potasio.

5.3.3 TABLA 7. RESUMEN REACCIONES ADVERSAS DE LOS DIURETICOS AHORRADORES DE POTASIO

FÁRMACO	REACCIÓN ADVERSA
Espironolactona	<p>Frecuentes: trastornos electrolíticos, hipercalcemia, somnolencia, cefaleas, confusión mental, diarreas, erupciones cutáneas, ataxia, trastorno intestinal, letargia.</p> <p>Poco frecuentes: cefalea, vértigo, sed, hiponatremia.</p> <p>Raras: hipotensión, debilidad, calambres musculares, resequedad de boca, cefalea, exantemas, discrasias sanguíneas, hipersensibilidad ginecomastia (11) (16).</p>
Triamtereno	<p>Frecuentes: trastornos electrolíticos, hiponatremia, diarrea, hipocalcemia, hipercalcemia, náuseas, vómito (15).</p> <p>Poco frecuentes: trastornos gastrointestinales (náuseas, vómito, diarrea).</p> <p>Raras: mareos, somnolencia, hipotensión, debilidad, calambres musculares, resequedad de boca, cefalea, hipersensibilidad (11)</p>
Amilorida	<p>Frecuentes: trastornos intestinales, nefropatía diabética, debilidad, fatiga, tos, disnea, cefalea.</p> <p>Poco frecuentes: rash, eosinofilia, hiperpotasemia, hiponatremia grave, falsas elevaciones de creatinina en sangre (16) (18).</p>

5.4 INTERACCIONES FARMACOLOGICAS DE LOS DIURETICOS INHIBIDORES DE ANHIDRASA CARBONICA

D. I. A. C. /SALICILATOS

MECANISMO

La acetazolamida induce acidosis, realza su forma no ionizada de los salicilatos los cuales atraviesan la membrana biológica más rápidamente y mejor que su forma ionizada. Durante el tratamiento simultáneo con dosis altas de salicilatos puede incrementarse el riesgo de intoxicación por salicilatos.

EVIDENCIA

Los autores reportan un caso de salicilismo causado por la asociación de ácido acetilsalicílico (ASA) y acetazolamida. Una mujer de 50 años de edad con insuficiencia renal crónica, hospitalizada por confusión de ataxia en cerebelo asociada con acidosis hiperclorémica. Ella fue tratada con acetazolamida por un simple glaucoma y 14 días con ASA por pericarditis aguda. Datos clínicos indican salicilismo a pesar de los bajos niveles de salicilatos en suero. Los inhibidores de anhidrasa carbónica explican los patrones bioquímicos. El tropismo tisular del salicilato no ionizado se incrementa y puede ocurrir toxicidad cerebral aún con bajos niveles de ASA en suero, también realza la forma libre de acetazolamida (44) (49).

D. I. A.C./NITROGLICERINA

MECANISMO

La nitroglicerina ha sido usada durante épocas en el tratamiento de angina de pecho. Ha sido demostrado que ocurren cambios marcados en el flujo sanguíneo cerebral durante su tratamiento aunado a otros fármacos. La combinación de nitroglicerina y acetazolamida sugieren provocan un incremento del flujo sanguíneo cerebral y es primeramente atribuido a la influencia de acetazolamida.

EVIDENCIA

En el presente estudio fueron investigados los efectos de nitroglicerina sobre el flujo sanguíneo cerebral en un primate modelo anestesiado, tanto los efectos como las interacciones con diferentes agentes terapéuticos y su influencia dinámica cerebro

vascular con acetazolamida. En el presente estudio se observó al sumar un tratamiento con nitroglicerina en la respuesta del flujo sanguíneo cerebral se observó un incremento del flujo sanguíneo cerebral, debido a la acetazolamida y cuando fueron comparados con un control, su incremento fue en particular en la región occipital del cerebro. Los efectos de estos fármacos y las posibles interacciones fueron investigados por necesidad durante un ataque de angina de pecho (33).

D. I. A. C/ AGENTES VASOACTIVOS

MECANISMO

La acción de acetazolamida se ve aumentada con la presencia de agentes vasoactivos como nicotina provocando pérdida de la sensación del cuerpo.

EVIDENCIA

Agentes vasoactivos como serotonina, ergotamina, y nicotina potencian la acción de acetazolamida en ratas wistar y pueden inducir pérdida de la sensación del cuerpo. Solos estos agentes vasoactivos administrados, no producen pérdida de la sensibilidad y no son conocidos como inhibidores de anhidrasa carbónica. La adición oral de acetazolamida incrementa la frecuencia de la pérdida de la sensibilidad del cuerpo, se observó una disminución del flujo sanguíneo en útero de las ratas, que deduce que se puede potenciar la acción de acetazolamida causando cambios físicos en el útero de las ratas lo que puede causar teratogénesis. Se reportó la actividad vasoconstrictora de los agentes vasoactivos utilizados en este estudio: una disminución del flujo sanguíneo uterino y una pérdida de la sensación del cuerpo (48).

D. I. A. C. /LITIO

MECANISMO

Se encontró que disminuye el efecto del litio por un incremento en la excreción renal. La acetazolamida afecta la reabsorción de iones litio, esta interacción a nivel de túbulo proximal incrementa la excreción de litio (17)

EVIDENCIA

Se presentaron dos casos de intoxicación por litio se presentaron y fueron asociados con acetazolamida y ácido niflumic (litio) y fueron reportados. Ellos confirmaron la necesidad de monitorear en plasma las concentraciones de litio, el mecanismo es incierto. Cuando son administrados nuevos fármacos en presencia de litio deben de monitorearse, no es recomendable para pacientes con enfermedades renales y cardiovasculares. Estudios realizados demuestran que, esta excreción afecta la respuesta terapéutica si se utiliza carbonato de litio a largo plazo (19) (51).

D. I. A. C. /CARBAMAZEPINA

MECANISMO

Hay una disminución del efecto de carbamazepina debido a la inhibición en el metabolismo de carbamazepina y provoca el aumento de la concentración de éste fármaco en plasma.

EVIDENCIA

Las interacciones más importantes que se han presentado son las que afectan el metabolismo de carbamazepina. La acetazolamida inhibe el metabolismo de carbamazepina y la elevación de las concentraciones de este fármaco en plasma puede resultar potencialmente tóxica por el metabolito activo de carbamazepina. Las interacciones con carbamazepina pueden ser predecibles sobre bases, como las propiedades farmacológicas y de la combinación de fármacos particularmente con respecto a su índice terapéutico, el sitio de acción y la habilidad para afectar el metabolismo del fármaco, de las isoenzimas por donde actúan los fármacos. Por lo que la minimización de riesgos asociados con estos fármacos deben prevenirse (52).

D. I. A. C. /METENAMINA

EVIDENCIA

Se ha observado que se ven disminuidos los efectos de compuestos de metenamina (antiséptico), en presencia de diuréticos inhibidores de anhidrasa carbónica, por un aumento en la reabsorción tubular renal (17).

D. I. A. C. /QUINIDINA

MECANISMO

Se conoce que diuréticos inhibidores de anhidrasa carbónica como acetazolamida, alcalinizan la orina, lo cual favorece la reabsorción de quinidina y, en consecuencia pueden incrementar los niveles de quinidina en suero (16).

EVIDENCIA

La administración de quinidina en combinación con diuréticos inhibidores de anhidrasa carbónica, pueden intensificar el efecto de quinidina, debido a un aumento en la reabsorción tubular renal. Estos diuréticos, inhibidores de anhidrasa carbónica tienen la propiedad de conservar la orina alcalina, que da por resultado un incremento de quinidina des-ionizada favoreciendo su reabsorción. Puede incrementar su concentración por la reabsorción de quinidina en túbulos renales, por lo tanto, los niveles en suero aumentan también, lo que conduce al riesgo de incrementar sus efectos y toxicidad. Las dosis tóxicas pueden producir, en consecuencia, arritmias ventriculares peligrosas (17) (19).

D. I. A C. /PROCAINAMIDA

MECANISMO

En la combinación de procainamida y diuréticos inhibidores de anhidrasa carbónica provocan que el efecto de procainamida se vea afectado, debido a un aumento de la reabsorción tubular renal.

EVIDENCIA

La procainamida un antiarrítmico que bloquea los canales de sodio, y que, también puede bloquear los canales de potasio. Aunado a la función renal del paciente son de vital importancia en estado regular. Resulta necesario ajustar las dosis en casos de insuficiencia renal, que pueden llegar a resultar concentraciones excesivas al agregar éste fármaco a una terapia de diuréticos, lo cual puede producir como resultado la inducción de una arritmia ventricular. Estos fármacos tienen un efecto similar a quinidina por lo que se debe tener precaución al dar éste tratamiento con diuréticos (16) (17).

D. I. A. C. /NITROFURANTOINA

MECANISMO

Disminuye el efecto de nitrofurantoina al combinar un tratamiento junto con diuréticos inhibidores de anhidrasa carbónica.

EVIDENCIA

La nitrofuranoína es un antiséptico el cual se absorbe totalmente por intestino y en forma rápida y, la filtración glomerular previene que alcance una concentración antibacteriana en sangre, la reabsorción tubular de agua a partir del filtrado glomerular da lugar a una concentración bactericida en orina, es por eso que, al agregar un diurético inhibidor de anhidrasa carbónica hace disminuir el efecto de la nitrofurantoína por un aumento en la excreción renal y/o en presencia de una falla renal, da como resultado una concentración ineficaz en la orina y una concentración tóxica en sangre (53).

D. I. A. C. /ANFETAMINAS

MECANISMO

Acetazolamida tiende a cambiar la orina alcalina incrementando la porción de una anfetamina libre no ionizada, y la reabsorción de la anfetamina se incrementa y, otra porción de este fármaco es eliminado por metabolismo hepático.

EVIDENCIA

Las anfetaminas provocan estimulación en el sistema nervioso central y, su efecto es, provocar supresión del apetito (anorexia), confusión y ansiedad. Estos efectos terapéuticos o secundarios de anfetaminas, se pueden intensificar dado que la acetazolamida (diurético inhibidor de anhidrasa carbónica), disminuye la excreción de estos fármacos por la alcalinización de la orina. Los diuréticos inhibidores de anhidrasa carbónica en combinación con anfetaminas provocan que se incremente el efecto de las anfetaminas debido a un aumento en la reabsorción tubular renal sus efectos más frecuentes son vómito o diarrea pueden leves pero también pueden llegar a ser graves (8) (53).

D. I. A. C. /HIPOGLUCEMIANTES

MECANISMO

El mecanismo de interacción entre diuréticos inhibidores de anhidrasa carbónica e hipoglucemiantes no ha sido bien establecido, pero se sugiere que debe ser consecuencia de una disminución en los niveles de potasio y de una posible inhibición de insulina en el páncreas que pueden finalmente conducir a una hiperglucemia severa. Los pacientes diabéticos deben ser monitoreados y de se posible llevar un control para disminuir los posibles efectos (16).

EVIDENCIA

Los inhibidores de anhidrasa carbónica pueden disminuir la respuesta a los hipoglucemiantes orales o insulina y potenciar la posibilidad de toxicidad digitálica asociada con hipopotasemia, debido que provocan un aumento de la glucosa sanguínea en personas diabéticas y en prediabéticos. En insuficiencia renal se prolonga e incrementa la acción hipoglucemiante de manera notable, por lo que deben tener en cuenta las interacciones que incrementen o disminuyan la actividad de éstos fármacos. El mecanismo de esta interacción no es bien conocido, pero ha sido propuesto que se debe a una disminución de los niveles de potasio en donde los diuréticos son particularmente responsables de este efecto y, también la posible inhibición de insulina en las células del páncreas, que puede ser también involucrada (52).

En la tabla 8 se resumen las interacciones farmacológicas de los inhibidores de anhidrasa carbónica con diferentes fármacos.

5.4.1 TABLA 8. RESUMEN DE INTERACCIONES FARMACOLOGICAS DE LOS DIURÉTICOS INHIBIDORES DE ANHIDRASA CARBONICA CON DIFERENTES FÁRMACOS

INTERACTOR	INTERACCION
Salicilatos	Aumenta el efecto de los salicilatos
Nitroglicerina	La nitroglicerina con acetazolamida provocan un incremento del flujo sanguíneo cerebral
Agentes vasoactivos	Aumentan la acción de acetazolamida
Carbonato de Litio	Disminuye el efecto del litio por aumento en la excreción renal
Carbamazepina	Disminuye el efecto de carbamazepina por la inhibición en el metabolismo de carbamazepina
Compuestos de metenammina	Disminuye el efecto de los compuestos de metenammina por aumento en la excreción renal
Quinidina	Aumenta el efecto de la quinidina por aumento en la reabsorción tubular renal
Procainamida	Aumenta el efecto de procainamida por aumento en la reabsorción tubular renal
Nitrofurantoina	Disminuye en efecto de la nitrofurantoina por aumento en la excreción renal
Anfetaminas	Aumenta el efecto de las anfetaminas por aumento en la reabsorción tubular renal
Hipoglucemiantes	La acetazolamida aumenta la glucosa sanguínea en los prediabéticos bajo tratamiento con hipoglucemiantes orales

5.4.2 REACCIONES ADVERSAS DE LOS DIURÉTICOS INHIBIDORES DE ANHIDRASA CARBONICA

Los inhibidores de anhidrasa carbónica pueden provocar acidosis metabólica hiperclorémica como resultado de la reducción crónica de las reservas corporales de bicarbonato y, que son consecutivas a la alcalinización urinaria o la acidosis metabólica. También el desgaste de bicarbonato limita la eficacia diurética de estos fármacos por 2 ó 3 días. Las reacciones adversas más comunes que pueden presentar son:

TRASTORNOS ELECTROLÍTICOS.

Puede ocurrir desgaste de potasio debido a que el bicarbonato de sodio que se presenta al túbulo colector causa un incremento del potencial eléctrico negativo de la luz en ese segmento, y aumenta la excreción de potasio, efecto que puede contrarrestarse con la administración de cloruro de potasio. La pérdida de potasio lleva a la hipopotasemia y, producir somnolencia y parestesias. La acidosis metabólica caracterizada por disuria, náuseas, mareos, adormecimiento de labios y manos, fatiga, somnolencia, cefalea, resequedad de la boca, irritabilidad, diarrea, tinnitus, desorientación, ataxia, pérdida de peso y hipersensibilidad (6) (54).

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD.

Son raras el eritema, depresión de médula ósea, fiebre, eritema.

HEMATOLÓGICAS

Como los demás fármacos pueden producir discrasias sanguíneas, erupciones cutáneas y fiebre. Sus reacciones adversas pueden estar relacionadas con la dosis y a menudo se alivian disminuyendo la dosis (8) (17).

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

Ataxia, parestesias de extremidades y boca. Anorexia, náusea, vómito, tinnitus depresión confusión, insuficiencia hepática, cólicos renales.

TRASTORNOS RENALES

Durante la respuesta bicarbonaturia a la inhibición de anhidrasa carbónica ocurren fosfaturia e hipercalciuria. El nivel bajo de citrato que acompaña a la orina alcalina puede conducir a la precipitación de los cristales de fosfato de calcio o a cálculos. La excreción renal de factores solubilizantes (ejemplo: citrato) también puede declinar con el uso crónico. Las sales de calcio son relativamente insolubles al pH alcalino, lo cual significa que está aumentando el potencial de formación de cálculos renales de estas sales (2). La insuficiencia renal aguda causada por nefrolitiasis (acetazolamida puede cristalizarse en la orina ácida), con el uso crónico de acetazolamida Se recomienda ingesta alta de fluidos para reducir cristaluria (17) (54).

En la tabla 9 se resumen las reacciones adversas de los diuréticos inhibidores de anhidrasa carbónica.

5.4.3 TABLA 9. RESUMEN REACCIONES ADVERSAS DE LOS DIURETICOS INHIBIDORES DE ANHIDRASA CARBONICA

FÁRMACO	REACCIÓN ADVERSA
Acetazolamida	<p>Frecuentes: trastornos electrolíticos, uremia.</p> <p>Poco frecuentes: somnolencia, sedación, fatiga, mareos, desorientación, ataxia, parestesias de extremidades y boca insuficiencia hepática.</p> <p>Raras: dermatitis, depresión de médula ósea (15) (18).</p>
Dorzolamida	<p>Frecuentes: visión borrosa, reacciones de Hipersensibilidad, erupciones cutáneas,</p> <p>Poco frecuentes: fiebre, discracias sanguíneas (18).</p>
Diclorofenamida	<p>Frecuentes: Trastornos electrolíticos (acidosis metabólica, náuseas, mareos, fatiga, somnolencia, cefalea, resequedad de la boca, diarrea, ataxia, disuria (18).</p>

5.5 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS DIURETICOS OSMÓTICOS

OSMOTICOS/BLOQUADORES DE CALCIO/SODIO

MECANISMO

En los diuréticos osmóticos el manitol es considerado como un diurético hiperosmótico y es comúnmente usado vía i. v. aplicado junto con soluciones hiperosmóticas conocidas en el ámbito hospitalario y que tienen ciertos efectos en el cerebro. Cooling ha reportado recientemente que estas soluciones tienen un efecto potencial en el flujo sanguíneo cerebral.

EVIDENCIA

Estudios in situ en una técnica de perfusión cerebral con sucrosa fue usada primero para cuantificar la permeabilidad del flujo sanguíneo cerebral (FSC) en ratas después de una inyección cerebral de manitol al 1.1 mol, el cual es menos hiperosmótico, comúnmente el manitol es utilizado a 4 grados c produciendo una apertura en el FSC pero la duración de la perfusión fue menor a 30 min. En éste estudio se observaron los efectos del intercambio de los bloqueadores de calcio/sodio sobre el FSC produciendo una hipotermia. La manipulación simple a una temperatura puede cambiar los efectos y ser irreversibles en el FSC provocando en el manitol una manipulación farmacológica en el trabajo dinámico del calcio sinérgicamente, induciendo una hipotermia debida al manitol (16).

OSMOTICOS/INMUNOSUPRESORES

MECANISMO

En estudios recientes se ha encontrado que en la administración de ciclosporina y altas dosis de manitol puede potenciar la toxicidad tubular e inducir una diuresis osmótica que pueden terminar u con una nefrotoxicidad potencial. Los diuréticos osmóticos como el manitol pueden ser utilizados en diversas situaciones clínicas, con el fin de tener una protección renal en pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda, en depresión intracraneal, trauma intracraneal y en la prevención de diálisis, en transplantes, en cirugías cardiovasculares y en pacientes expuestos a medios de contraste (25) y (31).

EVIDENCIA

En un estudio reciente se revisó un caso en cual durante un transplante renal por largo tiempo se recibió una terapia concomitante de ciclosporina y manitol a altas dosis en la cual se desarrolló una insuficiencia renal aguda después de la administración de éstos fármacos en un intento para inducir una diuresis osmótica. El diagnóstico de nefrosis osmótica fue confirmado por medio de una biopsia, y la situación fue reservada por esta causa. En estudios experimentales con animales han indicado que la ciclosporina puede potenciar la toxicidad tubular del manitol, pero esta asociación no fue verificada en humanos. En numerosos estudios se ha confirmado la potencial nefrotoxicidad altas dosis de manitol, especialmente en pacientes con insuficiencia renal aguda. La utilidad clínica de la clara osmolaridad provocada por el manitol y de prevenir nefrotoxicidad son intentados constantemente (25).

OSMOTICOS CON CARBONATO DE LITIO

MECANISMO

En terapias tratadas con diuréticos osmóticos y carbonato de litio el puede dar como resultado una alteración en la filtración glomerular por intercambio de electrolitos en la nefrona y puede influenciar en la disposición farmacocinética del litio. El litio es considerado como un tratamiento de elección para desórdenes bipolares, pero a ciertas concentraciones en suero pueden incrementarse e inducir serias secuelas adversas y en rangos terapéuticos pueden resultar reacciones tóxicas.

EVIDENCIA

En estudios de terapias concomitantes con el uso de diuréticos y litio se ha observado el desarrollo de toxicidad causada por el litio, y el riesgo de tener varias interacciones significativas con el sitio de acción farmacológica de los diuréticos en el túbulo renal las cuales han sido asociadas. Los diuréticos osmóticos y las metilxantinas parecen tener un efecto opuesto al de eliminación del litio la cual ha sido históricamente defendida como un antídoto para la prevención de toxicidad aguda por litio (37).

OSMOTICOS CON ANTICOAGULANTES

MECANISMO

Por su actividad osmótica el manitol retiene agua dentro del túbulo proximal, no permitiéndole que acompañe el sodio en su reabsorción y al permanecer mas agua en el túbulo, Por lo que, al agregar un anticoagulante a la terapia de un osmótico el efecto del anticoagulante es incrementado debido a un aumento del flujo sanguíneo.

EVIDENCIA

En estudios realizados se observó que pueden aumentar el efecto de los anticoagulantes debido al aumento del flujo sanguíneo renal que por presencia de las prostaglandinas y sumado al efecto del diurético su acción es más rápida, por lo que afecta su capacidad de concentrar al aumentar la osmolaridad del plasma, estimulando el desplazamiento del agua de los tejidos al plasma que después se normaliza, además se impide la formación de gradientes que facilitan la difusión pasiva de ciertos iones (como calcio, fósforo, magnesio), así como ácido úrico y urea, aumenta también la eliminación de potasio y provocar hipopotasemia. En consecuencia, si se da rápido éste efecto puede producir una sobrecarga circulatoria, riesgosa en una insuficiencia renal o insuficiencia cardiaca (31) (33).

En la tabla 10 se resumen las interacciones farmacológica de los diuréticos osmóticos con diferentes fármacos.

5.5.1 TABLA 10. RESUMEN DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS DIURÉTICOS OSMÓTICOS CON DIFERENTES FÁRMACOS

INTERACTOR	INTERACCION
Bloqueadores de Calcio/Sodio	Provocan un aumento del flujo sanguíneo cerebral
Inmunosupresores	Aumentan la acción de los osmóticos y causar toxicidad
Carbonato de litio	Disminuye el efecto de litio por aumento en la excreción renal
Anticoagulantes	Aumenta el efecto de los anticoagulantes

5.5.2 REACCIONES ADVERSAS DE DIURETICOS OSMOTICOS

Los diuréticos osmóticos están distribuidos en el líquido extracelular y contribuyen a la osmolalidad extracelular. El manitol se distribuye rápidamente en el componente extracelular y extrae agua del compartimiento intracelular. Puede causar la expansión del volumen del líquido extracelular y causar hiponatremia. Este efecto puede complicar la insuficiencia cardiaca congestiva y producir edema pulmonar (11) (54).

TRASTORNOS ELECTROLITICOS

Los efectos más intensos con manitol son los desequilibrios electrolíticos por sobrecarga circulatoria en pacientes con diuresis inadecuada. El principal de peligro de toxicidad se relaciona con la carga de soluto administrado y su efecto en el volumen y la distribución de los líquidos corporales. La expansión transitoria del volumen sanguíneo puede conducir a una sobrecarga circulatoria y a la posibilidad de edema pulmonar o de una crisis cardiaca. El uso excesivo de manitol sin una reposición adecuada de agua puede llevar a deshidratación grave, pérdida de agua libre e hipernatremia. Esta complicación puede evitarse mediante atención cuidadosa de la composición iónica del suero y el equilibrio hídrico (11) (54).

TRASTORNOS EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Edema local en el sitio de inyección, hipotensión, psicosis aguda, confusión mental, hipertermia, nerviosismo, taquicardia, deshidratación, dolor, irritación cutánea, trombosis venosa y flebitis en el sitio de inyección. Los efectos adversos más frecuentes es el rebote de la presión intracraneal 8 a 12 horas después de la diuresis se produce náusea, vómito, cefalea, fiebre, confusión, vértigo, escalofríos (2).

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

Náuseas, vómito, cefalea, desequilibrio electrolítico, intoxicación hídrica, edema pulmonar. El manitol provoca congestión nasal, sed y un ligero dolor torácico del tipo anginoso (2).

REACCIONES ALERGICAS

Hay presencia de visión borrosa, erupción cutánea, irritación cutánea local, hemorragias intraoculares (15).

TRASTORNOS RENALES

Hay dificultad para orinar los diuréticos osmóticos están contraindicados en pacientes con anuria debida a nefropatía grave, la urea no se administra en pacientes con función hepática alterada debido al riesgo de incremento de concentraciones sanguíneas de amoniaco, también están contraindicados en hemorragia intracraneal, la glicerina se metaboliza y puede causar hiperglucemia (15).

En la tabla 11 se muestran las reacciones adversas más frecuentes de los diuréticos osmóticos.

5.5.3 TABLA 11. RESUMEN DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS DIURETICOS OSMOTICOS

FÁRMACO	REACCIÓN ADVERSA
Manitol	<p>Frecuentes: rebote de la presión intracraneal, náuseas, vómito, cefalea, fiebre, confusión, vértigos, escalofríos.</p> <p>Poco frecuentes: visión borrosa, erupción cutánea, hipotensión, hipertensión, edema pulmonar, insuficiencia cardiaca.</p> <p>Raras: congestión pulmonar, desequilibrio hidroeléctrico, dolor torácico, tromboflebitis en el sitio de erupción, dificultad para orinar (15) (16).</p>
Urea	<p>Frecuentes: La urea puede causar trombosis o dolor si hay extravasación</p> <p>Poco frecuentes: dolor, hipotensión, confusión mental, hipertermia, nerviosismo, flebitis, taquicardia, deshidratación, irritación cutánea, trombosis (15) (18).</p>
Glicerina	<p>Frecuentes: náuseas vómito, edema,</p> <p>Poco frecuentes: congestión pulmonar, hipercalemia, insuficiencia cardiaca (18).</p>

DISCUSION

El riesgo y beneficio de prescribir un tratamiento farmacológico ayuda tanto a predecir como a anticipar reacciones adversas graves e identificarlas a tiempo y sobrepasar cualquier riesgo de efectos adversos.

Para evaluar las complicaciones que puede sufrir un paciente durante un tratamiento farmacológico con diuréticos es necesario conocer las reacciones adversas, así como las interacciones farmacológicas de los medicamentos, también es importante valorar el estado de salud del paciente, las concentraciones plasmáticas eficaces de los fármacos y los efectos tóxicos, que determinaran el beneficio y la seguridad del tratamiento, por tanto evitar el riesgo de provocar una reacción grave.

El riesgo puede aumentar al consumir varios fármacos suministrados simultáneamente y, presentar una interacción farmacológica. Los principales factores que indican el riesgo potencial en la administración de los fármacos son: la gravedad del estado del paciente, la intensidad de la reacción adversa y la capacidad del paciente para ajustarse al tratamiento farmacológico.

Los diuréticos pueden provocar varios cambios bioquímicos indeseables. Ciertos efectos pueden ser predecibles y dependen del volumen sanguíneo circulatorio, del transporte de agua y solutos en los túbulos renales. Los diuréticos se emplean en diversas situaciones clínicas como hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal aguda y crónica, así como en el síndrome nefrótico, en el tratamiento de glaucoma, edema pulmonar y cirrosis (54).

Los diuréticos tiacidas debido a su potencial de ototoxicidad no deben administrarse con diuréticos de asa ya que tienen una acción similar y potencian su efecto. Los efectos graves de las tiacidas se relacionan con anormalidades del equilibrio electrolítico y metabólico que incluyen la hiponatremia, hipotensión, hipopotasemia e hipocloremia.

La hipopotasemia puede sensibilizar el corazón a las arritmias inducida por digitales en tratamientos prolongados y, a dosis altas la posibilidad de intoxicación digitálica, y las tiacidas producen un aumento en la eliminación de magnesio y una deficiencia corporal de magnesio total en tratamientos prolongados y a dosis altas y en presencia de digitálicos pueden aumentar la amenaza de vida del paciente debido a que el magnesio mejora la eficacia de los digitálicos y estas deficiencias pueden ser acumulativas y volverse complejas para el paciente (36). Estos fármacos también reducen la tolerancia a la glucosa y producir alteraciones en el metabolismo de la glucosa, provocar un incremento de glucosa en suero y agravar la diabetes, por lo tanto, deben ser usados limitadamente en estos pacientes (43).

Con antiinflamatorios no esteroideos producen una reducción de la respuesta diurética, por la inhibición de la actividad diurética como consecuencia de la acción inhibitoria de la síntesis de prostaglandinas (8). La tiacidas con warfarina compiten por la unión a proteínas y hacen decrecer su efecto que da como resultado inhibición de hipoprotobinemia debido a la diuresis aguda que puede ayudar a disminuir el efecto de la warfarina. La diuresis puede aseverarse y ser aguda (25). Las tiacidas aumentan el riesgo de toxicidad con la presencia de litio por que hacen decrecer la excreción renal de litio en pacientes que sufren hemodiálisis, edema cerebral, terapias con vacunas o alopurinol (22).

Cuando se dan antihipertensivos con tiacidas puede ocurrir hipercalcemia grave en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes con deficiencia cardiaca congestiva o hipertensión pueden llevar a una reducción excesiva de la presión sanguínea y una hipotensión asintomática grave (20). Los efectos de la actividad vascular de agentes vasopresores de noradrenalina, adrenalina y angiotensina se ve incrementada la actividad después del tratamiento con tiacidas por la modificación de la actividad vascular de agentes vasoconstrictores o se cree que puede ser un efecto directo sobre los canales de calcio. Por ejemplo como indapamina que reduce la actividad de noradrenalina y angiotensina (19).

La acción de los tiacídicos puede ser estimulada en la combinación con anticolinérgicos debido a un retraso sobre el efecto máximo de los diuréticos. En combinación con anfetaminas éstos fármacos pueden potenciar su efecto (8). Los tiacídicos junto con la administración de inmunosupresores pueden llegar a causar la deficiencia de magnesio y provocar grave magnesuria (28). La cabamazepina en tratamientos concomitantes con diuréticos tiacídicos pueden provocar grave hiponatremia y deben ser discontinuados uno de los dos fármacos o modificar la dosis. El riesgo de provocar efectos adversos puede ser aumentado al combinar amantidina con diuréticos y que resultan más graves en pacientes con alteraciones renales o en pacientes de edad avanzada (22).

Los diuréticos tiacídicos son los más afectados al ser combinados con colestiramina, en un estudio se reportó un caso de hidroclorotiazida con colestiramina que provocaron acidosis medicamentosa. En tratamientos concomitantes con tiacidas y corticosteroides pueden llegar a potenciar su efecto causando grave hipocalcemia debido a la disminución de potasio que ambos fármacos provocan y debido a las acciones farmacológicas de los corticosteroides estos efectos pueden verse aumentados. Las tiacidas con guanetidina provocan un efecto hipotensor aditivo y pueden llegar a provocar grave hipotensión. La quinidina en presencia de diuréticos tiacídicos puede provocar la disminución de potasio y debido a la hipocalcemia aumentar el riesgo de causar taquicardia que puede llegar a ser de potencia letal. Las tiacidas con tubocurarina incrementan la acción farmacológica de tubocurarina aumentando el efecto de relajamiento muscular, se observó que pueden tener interacciones importantes pero el mecanismo no es claro (17).

El diazóxido de acción antihipertensiva tiene efecto antagónico al sumarse a la terapia de tiacidas y juntos provocan un incremento en su efecto hipotensor, además pueden provocar un desequilibrio electrolítico, producir enema, causar trastornos gastrointestinales que son característicos de su acción farmacológica (18). En la tabla 12 se resumen las interacciones farmacológicas y las reacciones adversas que

causan los diuréticos tiacídicos exponiendo el riesgo potencial al manejarse en terapias concomitantes con diferentes fármacos.

Tabla 12. Riesgo potencial y reacciones adversas de los diuréticos tiacídicos con diferentes fármacos

FARMACO	RIESGO POTENCIAL	REACCION ADVERSA
Anfetaminas	Moderado	Anorexia, euforia
Anticoagulantes	Moderado	Hipoprotombinemia
Hipoglucemiantes	Grave	Hiperglucemia
Salicilatos	Moderado	Disminuye la acción terapéutica
Glucósidos digitálicos	Grave	Intoxicación digitálica
Anticolinérgicos	Leve	Disminuye la acción terapéutica
Litio	Grave	Toxicidad
Inmunosupresores	Moderado	Magnesuria
Carbamazepina	Grave	Hiponatremia
Amantidina	Grave	Toxicidad
Antihipertensivos	Grave	Aumento de la hipotensión
Colestiramina	Moderado	Acidosis medicamentosa
Corticosteroides	Grave	Hipocalemia
Guanetidina	Moderado	Aumento de la hipotensión
Quinidina	Grave	Taquicardia ventricular
Tubocurarina	Moderado	Aumenta de sedación
Dióxido	Grave	Aumento de la hipotensión
Vasopresores	Leve	No hay evidencia
RIESGO POTENCIAL		
<p>Graves: La hipocalemia, hiperglucemia, hiponatremia y la hipotensión es factor de alto riesgo en pacientes con insuficiencia hepática, hipertensión e insuficiencia renal.</p> <p>Moderado: En pacientes normo y prediabéticos o con leve o moderado daño renal.</p> <p>Leve: En leve o moderado daño renal.</p>		

Se ha encontrado que el principal efecto tóxico de los diuréticos de asa es el desequilibrio hidroelectrolítico y trastornos metabólicos causados por la diuresis excesiva de estos fármacos que pueden llevar a causar hipovolemia, hiponatremia, hiperglucemia e hipopotasemia.

Debido a su potencial de ototoxicidad no deben coadministrarse con aminoglucósidos que pueden producir fenómenos de nefrotoxicidad, se ha encontrado que a dosis elevadas, la furosemida puede ser responsable de toxicidad auditiva pudiendo producir sordera que puede llegar a ser permanente. En la presencia de sulfonamidas incrementan el flujo urinario, las cuales producen un efecto negativo y presentar una inhibición en la absorción de iones cloruro. Los salicilatos combinados con diuréticos de asa reducen la actividad diurética o interfieren en la acción de las prostaglandinas, por lo tanto inhiben la actividad diurética (25) (27).

La asociación de los diuréticos de asa con digitálicos es el riesgo de causar la presencia de arritmias y potenciar la actividad (20). Debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas los hipoglucemiantes pueden ser desplazados a dosis altas de furosemida, pueden inhibir la liberación de insulina y causar hiperglucemia (23).

En pacientes que son tratados con antihipertensivos para reducir la presión arterial y al agregar un diurético de asa pueden presentar una reducción excesiva de la presión arterial y causar hipotensión que en pacientes con alteración renal este efecto puede agravarse y causar insuficiencia renal aguda (25). La administración de narcóticos con diuréticos de asa y debido a las propiedades farmacológicas de estos medicamentos pueden causar un aumento de la hipotensión ortostática (17).

Se encontró en estudios realizados que los diuréticos de asa administrados con anticoagulantes pueden causar hipoprotinemia debido a la particularidad de unirse al mismo sitio de acción de los anticoagulantes los diuréticos, es por eso que el efecto se ve aumentado, además pueden causar una diuresis excesiva (43). La combinación de fluoxetine con diuréticos de asa puede ser fatal al desarrollar grave

hiponatremia, el mecanismo se desconoce (22). El alcohol con diuréticos puede provocar hipotensión ortostática debido a la diuresis provocada por ambos fármacos (8). En la combinación de barbitúricos con furosemida pueden llegar a causar toxicidad grave debido a la reducción del efecto diurético (26). La toxicidad por litio puede llegar a ser grave cuando se administra con diuréticos de asa debido a la propiedad de estos fármacos y al disminuir la eliminación de litio en riñón (22).

Un caso reportado de pacientes tratados con hidrato de cloral y furosemida presentaron efectos que fueron relacionados a una posible interacción al competir con albúmina plasmática entre estos fármacos y que, en consecuencia provocan cuando existe una disminución de albúmina (22). Los corticosteroides agregados a la terapia de diuréticos de asa pueden causar mayor pérdida de potasio y causar severa hipopotasemia o alcalosis hipopotasémica (17).

La combinación de diuréticos de asa como furosemida con enalapril o captopril (antivasoconstrictores) inducen a una reducción máxima de angiotensina II y potenciar el efecto de los diuréticos (42). Las cefalosporinas aumentan el riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad al ser agregados a la terapia de diuréticos de asa, sus efectos han sido relacionados aún con dosis terapéuticas que dan como resultado daño renal (42).

En la tabla 13 se muestra el riesgo potencial y las reacciones adversas que pueden causar los diuréticos de asa cuando son administrados en terapias concomitantes.

Tabla 13. Riesgo potencial y reacciones adversas de los diuréticos de asa con diferentes fármacos

FARMACO	RIESGO POTENCIAL	REACCION ADVERSA
Aminoglucósidos	Grave	Ototoxicidad y nefrotoxicidad
Sulfonamidas	Moderado	Natriuresis
Tiacidas	Moderado	Hipocalemia
Salicilatos	Leve	Disminución terapéutica de los diuréticos de asa
Antihipertensivos	Grave	Aumento de hipotensión
Narcóticos	Moderado	Hipotensión ortostática
Hipoglucemiantes	Grave	Hiper glucemia
Digitálicos	Grave	Toxicidad digitálica
Anticoagulantes	Grave	Hipoprotobinemia
Fluoxetine	Grave	Hiponatremia
Alcohol	Moderado	Hipotensión ortostática
Barbitúricos	Moderado	Hipotensión ortostática
Litio	Grave	Toxicidad
Hidrato de cloral	Leve	Parestesias
Corticosteroides	Grave	Hipocalemia
Antivasoconstrictores	Moderado	Hipotensión
Cefalosporinas	Grave	Ototoxicidad y nefrotoxicidad

RIESGO POTENCIAL
<p>Grave: La hiperglucemia, hipocalemia e hiponatremia son factores de riesgo en síndrome nefrótico, en insuficiencia renal aguda o crónica, pacientes con desórdenes bipolares, en insuficiencia cardiaca, en pacientes con antecedentes de ototoxicidad e hipertensión.</p> <p>Moderado: En pacientes con moderado o leve daño renal.</p> <p>Leve: En pacientes normo y prediabéticos.</p>

El uso crónico de los diuréticos ahorradores de potasio tienen el potencial de producir reacciones adversas en el sistema nervioso central, trastornos gastrointestinales, músculo, esqueléticos, hematológicos. Pueden causar hipopotasemia grave que se asocia con su mecanismo de acción, o bien, desarrollar hipercalemia que se desarrolla por los desórdenes del equilibrio externo (la absorción de potasio y su rendimiento) así como el equilibrio interior (la distribución de potasio en los compartimientos de fluidos extracelulares e intracelulares) (54).

El uso concomitante antihipertensivos, aumentan la probabilidad de hiperpotasemia resultando una hipercalemia en pacientes con insuficiencia renal. La hipercalemia ocurre en pacientes con insuficiencia renal aguda, en pacientes dializados, con diabetes, en insuficiencia suprarrenal (la enfermedad de Addison, en el hipoalderismo, pseudo-hipoalderismo), en acidosis tubular renal y/o con la coadministración de varios fármacos (diuréticos ahorradores de potasio, anticoagulantes, inhibidores de angiotensina) (36).

En tratamientos con diuréticos ahorradores de potasio y digitales, se ha reportado que hay un incremento de riesgo de arritmia cardíaca en pacientes con hipertensión, se induce que es por una perturbación de electrolitos que conducen a una arritmia mortal en pacientes con deficiencia ventricular (27). Los diuréticos ahorradores de potasio con aminoglucósidos pueden reducir significativamente la velocidad de absorción de éstos fármacos por una inhibición, que puede ser inducida en el intestino por un intercambio de iones sodio y de iones hidroxilo que puede ser asociada a un efecto inhibitorio adicional (5).

Los diuréticos ahorradores de potasio combinados con glucocorticoides resulto ser una factor de riesgo significativo por los eventos presentados de hipocalcemia, y se mostró la importancia del riesgo de desarrollar hipocalcemia grave (35). En un estudio realizado con diuréticos ahorradores de potasio y tetraciclina se observó que hay un aumento en los niveles de creatinina y urea en plasma debido a la presencia de creatinina pero este aumento puede modificarse si se da como postratamiento un

diurético y pueden normalizar estos valores (31). Se ha encontrado el riesgo de hipercalemia e hiperglucemia y aumenta cuando se administra diuréticos ahorradores de potasio junto con hipoglucemiantes y, puede ser peligroso en pacientes con insuficiencia renal aguda y crónica, en personas dializadas o en personas con insuficiencia suprarrenal (39). El riesgo de provocar toxicidad puede aumentar al administrar litio con diuréticos ahorradores de potasio ya que se conoce que los niveles de litio aumentan y pueden causar daño. Se describe un caso de hipoprotobinemia que fue asociada a espironolactona y warfarina debido a una diuresis forzada por estos fármacos lo que indica una inhibición del efecto de warfarina (40).

Los salicilatos pueden disminuir el efecto de los diuréticos ahorradores de potasio lo que provoca el riesgo de causar hipopotasemia debido a la propiedad de estos fármacos de conservar el potasio (17). La combinación de suplementos de potasio con diuréticos ahorradores de potasio pueden provocar severa hipercalemia y, por lo tanto, la función renal se ve disminuida (29). Al combinar diuréticos ahorradores de potasio con norepinefrina, la respuesta de norepinefrina es disminuida y, en consecuencia su efecto es disminuido (17).

En la tabla 14 se muestra el riesgo potencial y las reacciones adversas que pueden causar los diuréticos ahorradores de potasio cuando se emplean en tratamientos concomitantes con diferentes fármacos.

Tabla 14. Riesgo potencial y reacciones adversas de los diuréticos ahorradores de potasio

FARMACO	RIESGO POTENCIAL	REACCION ADVERSA
Aminoglucósidos	Moderado	Disminuye la acción terapéutica
Antihipertensivos	Grave	Hiperpotasemia
Digitálicos	Grave	Arritmia cardiaca
Tetraciclina	Grave	Hipercreatininaemia
Glucocorticoides	Grave	Hipopotasemia
Hipoglucemiantes	Grave	Hiperpotasemia
Litio	Moderado	Parestesias
Anticoagulantes	Moderado	Hipoprotobinemia
Salicilatos	Grave	Hiperpotasemia
Sales de Potasio	Grave	Hipocalcemia
Norepinefrina	Leve	Disminuye la acción terapéutica

RIESGO POTENCIAL
<p>Grave: La hipercalemia, hipopotasemia o el incremento de creatinina sanguínea, puede ser de alto riesgo potencial en pacientes con insuficiencia renal, en diabéticos, en personas dializadas y en insuficiencia cardiaca congestiva.</p> <p>Moderado: En pacientes normo y prediabéticos, en pacientes con leve o moderado daño renal pueden ocurrir eventos depresión de médula ósea, toxicidad y lesiones renales aún a dosis terapéuticas.</p> <p>Leves: En pacientes hipertensos y en pacientes con síndrome nefrótico.</p>

Los diuréticos inhibidores de anhidrasa carbónica son muy utilizados en algunos tipos de glaucoma, son agentes natriuréticos muy leves y debido a su sitio de acción no provoca alteraciones drásticas en la reabsorción de sodio o agua en la nefrona estos diuréticos limitan la reabsorción de sodio. Sus efectos más frecuentes son la hipopotasemia y la acidosis metabólica.

Algunos datos clínicos indican un caso de salicilismo causado por la presencia de ácido acetilsalicílico que debido a la propiedad que tienen estos diuréticos de provocar acidosis y, en tratamiento simultáneos con dosis altas puede aumentar el riesgo de intoxicación (44). La nitroglicerina con acetazolamida provocan un incremento del flujo sanguíneo cerebral que puede resultar letal (33). Se encuentran evidencias de que agentes vasoactivos como nicotina pueden potenciar la acción de acetazolamida e inducir la pérdida de la sensación del cuerpo que puede llegar a ser grave (48). La acetazolamida también afecta la reabsorción de iones litio, lo cual aumenta la excreción de litio, esta excreción afecta la respuesta terapéutica del litio y puede provocar intoxicación por litio (19).

La acetazolamida inhibe el metabolismo de carbamazepina y debido a la elevación de las concentraciones del metabolito activo de carbamazepina puede resultar altamente tóxico es por eso que, estas interacciones han resultado ser de las más importantes cuando se combinan estos fármacos (52). Se ha observado que los efectos de metanamina se ven disminuidos en presencia de diuréticos inhibidores de anhidrasa carbónica causados por un aumento en la reabsorción tubular (17).

La quinidina puede incrementar sus niveles cuando es sumada al tratamiento de acetazolamida debido a la alcalinización de la orina, pero esta acción puede resultar altamente tóxica y provocar arritmias ventriculares peligrosas (17). Al agregar procainamida a la terapia de diuréticos su efecto se ve alterado y pueden producir arritmia ventricular además de ser de vital importancia cuando el paciente presenta falla renal (16).

También en tratamientos concomitantes de nitrofurantoina con inhibidores de anhidrasa carbónica hacen disminuir el efecto de nitrofurantina, al aumentar su eliminación pero aunado a una insuficiencia renal puede aumentar la toxicidad debido a un aumento en la concentración de este fármaco (53).

La acetazolamida tiene la propiedad de alcalinizar la orina, lo cual permite incrementar la concentración de anfetamina libre y, debido a la reabsorción de este fármaco provocan que su efecto sea aumentado (53). Cuando se administran diuréticos inhibidores de anhidrasa carbónica con hipoglucemiantes los diuréticos disminuyen la acción hipoglucemiante y potencian el efecto tóxico, además pueden provocar hiperglucemia en pacientes diabéticos, pero en presencia de una insuficiencia renal puede causar un incremento en la acción hipoglucemiante (52).

En la tabla 15 se muestra el riesgo potencial y reacciones adversas que pueden provocar los diuréticos inhibidores de anhidrasa carbónica.

Tabla 15. Riesgo potencial y reacciones adversas de los diuréticos inhibidores de anhidrasa carbónica

FARMACO	RIESGO POTENCIAL	REACCION ADVERSA
Salicilatos	Grave	Acidosis metabólica
Nitroglicerina	Grave	Arritmia
Agentes vasoactivos	Moderado	Pérdida psicomotriz
Carbonato de litio	Grave	Toxicidad
Carbamazepina	Grave	Toxicidad
Metenamina	Leve	No hay evidencia
Quinidina	Grave	Arritmia
Procainamida	Grave	Arritmia
Nitrofurantoina	Grave	Toxicidad
Anfetaminas	Moderado	Anorexia
Hipoglucemiantes	Grave	Hipocalemia

RIESGO POTENCIAL
<p>Grave: La acidosis metabólica y la hipocalemia son factores de alto riesgo en pacientes con glaucoma, en pacientes con tratamientos para alcalinizar la orina, en insuficiencia renal y diabéticos.</p> <p>Moderado: En pacientes con leve o moderado daño renal y glaucoma.</p> <p>Leve: No hay evidencia.</p>

Los diuréticos osmóticos elevan la presión osmótica del filtrado glomerular por tanto obstruyen la resorción tubular de solutos y de agua, promoviendo el flujo urinario que aumenta al igual que la excreción de sodio y otros elementos. Los efectos adversos más severos es el desequilibrio hidroelectrolítico, debido a una sobrecarga circulatoria en pacientes con diuresis excesiva (6).

En estudios recientes se encontró que la administración de ciclosporina un inmunosupresor con altas dosis de manitol puede potenciar la toxicidad tubular y terminar con una nefrotoxicidad potencial debido a una diuresis osmótica especialmente en pacientes con insuficiencia renal (25).

En presencia de bloqueadores de calcio con diuréticos osmóticos se observó hipotermia se encontró que existe un cambio dinámico en el trabajo del calcio que lleva a una hipotermia debida al manitol, los efectos sobre el flujo sanguíneo pueden producir hipotermia y causar un efecto potencial en el flujo sanguíneo (16).

En terapias tratadas con diuréticos osmóticos y litio pueden dar como resultado una alteración en la filtración glomerular por un intercambio de electrolitos en la nefrona influenciando la farmacocinética del litio que aún en rangos terapéuticos puede aumentar y producir reacciones adversas y resultar toxicidad (37).

Por su actividad osmótica el manitol retiene agua dentro del túbulo proximal, que no permite la reabsorción de sodio y aumenta la eliminación de potasio, con anticoagulantes puede aumentar el efecto de los anticoagulantes debido al incremento del flujo sanguíneo renal y el efecto del diurético es más acelerado afectando su capacidad de concentrar y aumenta la osmolaridad del plasma, produce hipopotasemia o una sobrecarga circulatoria riesgosa en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia cardiaca (33).

Se encontró que en estudios realizados, los diuréticos osmóticos en presencia de antihipertensivos pueden conducir a una constricción arteriolar aferente al mismo

tiempo de un desequilibrio glomerular debidos al manitol, y una dilatación eferente debido a los antihipertensivos que provocaron una marcada reducción en la filtración glomerular y el manitol puede afectar células tubulares con una obstrucción luminal y causar toxicidad grave (34).

En la tabla 16 se muestran las reacciones adversas de los diuréticos osmóticos exponiendo el riesgo potencial que pueden causar en tratamientos concomitantes con diferentes fármacos.

Tabla 16. Riesgo potencial y reacciones adversas de los diuréticos osmóticos con diferentes fármacos

FARMACO	RIESGO POTENCIAL	REACCION ADVERSA
Bloqueadores de Calcio	Grave	Hipotermia
Inmunosupresores	Grave	Hiponatremia
Carbonato de litio	Grave	Toxicidad
Anticoagulantes	Moderado	Hipopotasemia

RIESGO POTENCIAL
<p>Grave: En pacientes con depresión intracraneal, edema cerebral, en trauma intracraneal y en trasplantados que pueden tener el riesgo de tener insuficiencia renal debido a toxicidad o hiponatremia severa.</p> <p>Moderado: La hipopotasemia puede llevar al paciente a una deshidratación, pérdida de agua con la posibilidad de edema pulmonar en pacientes con insuficiencia cardiaca.</p> <p>Leve: No hay evidencia.</p>

CONCLUSIONES

- Para evaluar el riesgo potencial de los fármacos diuréticos se realizó una amplia revisión bibliográfica de las interacciones farmacológicas y reacciones adversas de los diuréticos.
- La importancia de conocer el riesgo y beneficio que causan los diuréticos en un paciente que está sujeto a diversos tratamientos, es con la finalidad de prevenir efectos graves y alcanzar su beneficio terapéutico.
- Los diuréticos tiacídicos son los más utilizados debido a su eficacia y potencia pero, pueden causar efectos graves asociados con el desequilibrio metabólico y electrolítico, el más común es la hipopotasemia. En los diuréticos de asa, su principal efecto es la hipotensión ortostática y debido a su potencial de ototoxicidad no deben emplearse con fármacos de potencial similar.
- Los inhibidores de anhidrasa carbónica provocan desgaste de bicarbonato que limita su eficacia diurética y, se han observado pocos efectos tóxicos relacionados con las dosis como acidosis metabólica e hipopotasemia. En los diuréticos osmóticos sus efectos adversos mas severos son debido a una sobrecarga circulatoria en pacientes con diuresis inadecuada y pueden causar hipernatremia o hiponatremia grave.
- Los diuréticos ahorradores de potasio son poco utilizados debido que, provocan mayor riesgo potencial grave como hiperpotasemia, ginecomastia y acidosis hiperclorémica.
- La participación del Químico Farmacéutico Biólogo en el ámbito del diagnóstico clínico es importante porque puede apoyar investigaciones que den a conocer la farmacoterapia de los medicamentos.

BIBLIOGRAFIA

1. Meyer Frederik, Ernest Jametz, Alan Goldfien, Manual de Farmacología Clínica, 4ª. Edición 1985, Editorial el Manual Moderno, S. A., México 11, D. F., pág. 685-705.
2. Bertran G. Katzung, Farmacología Básica y Clínica, 7ª Edición 1999, Editorial el Manual Moderno, Impreso en México, pág. 287-307.
3. Gerard J. Tórtora, Principios de Anatomía y Fisiología, 9ª Edición 2002, Impreso en México, pág. 864-894.
4. Arthur C. Guyton, M. D., Fisiología y Fisiopatología, 5ª. Edición, 1994, Interamericana Mc Graw Hill, Impreso en México, pág. 215-221, 357-371.
5. Mabel E Valsecia, Epidemiología, Farmacovigilancia y Mecanismos de Reacciones Adversas a Medicamentos, 2002 Argent, Cap 13, pág. 135-144.
6. Cedric M. Smith, Alan M. Reynard, Farmacología, 1997, Editorial Médica Panamericana, Impreso en México, pág. 27-52, 533-563.
7. Mutschler Ernst M. D., H. Derendorf, Drug Actions, Basic Principles and Therapeutic Aspects, Ed. 1995, Wedpharm Scientific Published, Printed in Germany, pág. 459-469.
8. Louis S. Goodman Gilman, Alfred Gilman, Joel G. Herdman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Volumen 1, 10ª Edición 2001, Mc. Graw hill, Editorial Interamericana, Impreso en México, pág. 765-819.
9. Robert Barkow, El Manual Merk de Diagnóstico y Terapéutica, 7ª Edición, 2002, Editorial Interamericana, N, J., pág. 2872-2943.
10. Jhon A. Bevan, Et. Al, Fundamentos de Farmacología, 2ª. Edición 1982, Editorial Harla, Impreso en México, pág. 656-605.
11. Suzanne Loebel, George Spratto, Manual de Farmacología, Edición 1991, Editorial Orientación, S. A. de C. V., Impreso en México, pág. 661-683.
12. Bárbara Mc Van, Referencias Farmacéuticas, Edición 1996, Editorial el Manual Moderno, S. A. de C. V., Impreso en México, D. F., pág. 1-22, 47-68.

13. Roberto Pelta Fernández, Enrique Vivas Rojo, Reacciones Adversas a Medicamentos, Valoración Clínica, Edición 1992, Ediciones Díaz de Santos, S. A., Madrid España, pág. 3-17, 618-627.
14. Alfonso Remington, Grafton D. Chase, Pharmaceutical Sciences, Edition 17th 1995, Mac Publishing Company, Easton Pennsylvania, pág. 933-945, 1276-1291.
15. Rodolfo Rodríguez Carranza, Vandemecum Académico de Medicamentos, 3a Edición, 2000, Mc Graw Hill Interamericana, Impreso en México, pág. 7-9, 115-117, 217-219, 337, 415-417, 587, 625-627.
16. Drug Evaluations, Edition 1993, American Medical Association, Chicago, pág. 122-128
17. Harold Kalant, Walter H. E. Roschlau, M. D., Principles of Medical Pharmacology, Fifth Edition, 1998, Toronto Philadelphia, pág. 402-413.
18. Jane Rice, Principles of Pharmacology for Medical, Third Ed., 1999, Delmar Published, Printed in Canada, pág. 412-440.
19. Griffin J. P., Manual of Adverse Drug Interactions, Fourth Edition, Publishers 1988, Edit. Wright, Germany, pág. 321-329.
20. Jesús Flores, Farmacología Humana, 3a Edición, 2000, Barcelona, Editorial Masson, Impreso en España, pág. 815-830.
21. Enrique Cárdenas Peña, Terminología Medica, 2^a Edición 1985, Editorial Interamericana, Impreso en México. Pág. 60-288.
22. Alicia Wolfert, Steven Kolpak, Hiperlipidemia, Article, División of Internal Medicine, 2000, Denver Healt Medical Center, pg. 3-20
23. George Pierfranceschi, Crippa G. Sversellati; Magnesium and cardiovascular drugs: interactions and therapeutic, Ann Med Int 1999, Jan-Mar; 14(1): 40-45.
24. Beamon T S. J., Baylis B. W., Ototoxicity induced by gentamicin and furosemide, Ann Pharmacother 2002, Mar; 36(3): 446-451.
25. Yohko Akiyama, Evaluation of oral Mucoadhesive Microspheres in man on the basis of the pharmacokinetics of Furosemide, J. of Pharm. and Pharmacol, 1998, 50: 159-166.

26. Yamamoto K, Masubuchi Y, Toxicity of ethacrynic acid in isolated rat hepatocytes, *Toxicol In vitro* 2002 Apr; 16(2): 151-158.
27. Tom B, Vree and André J. A. M., Clinical Consequences of the Biphasic Elimination Kinetics for the Diuretic, *J. Pharm. Pharmacol.* 1999, 51: 239-248.
28. Arthur jm, Shamim s., Interacción de coclosforina y FK 506 y diuréticos en pacientes con transplantes, *El riñón Int.* 2000 Jul 58(1): 325-333.
29. Widmer P, Maibach R., Diuretic-related hypokalaemia: the role of diuretics, potassium supplements, glucocorticoids and, *Eur. J Clin Pharmacol* 1995; 49(1-2): 31-36
30. Ikeda M, Bhattacharjee AK, Kondoh T., Synergistic effect of cold mannitol and Na(+)/Ca(+) exchange blocker on blood-brain barrier opening, *Biochem Biophys Res. Commun* 2002 Mar 1-29(3): 669-674.
31. Touvy C, Chapelat M. Effects of different diuretics on tetracycline- induced hyperuraemia and hypercreatininaemia in rat, *Arch Int Pharmacol Ther* 1982 Jun; 257(2): 307-318.
32. Viswerwaran Pimash E., Mannitol-Induced acute renal Failure, *J. AM Soc Nephrol* 1997 Jun; 8(6): 1028-1033.
33. Oliver DW, Dormehl IC., Cerebral blood flow effects of the nitric oxide donor, nitroglycerin and its drug combinations in the non-human primate model, *Arzneimitt* 1999 Sep; 49(9): 732-739.
34. Nakhoul F., Better OS., Acute renal Following massive mannitol infusion and enalapril treatment, *Clin Nephrol* 1995 Aug; 44(2): 118-120.
35. Prichard BN, Owens CW, Woolf AS., Adverse reactions to diuretics, *Eur Heart J* 1992 Dec; 13 Suppl G: 96-103.
36. Mignat C, Unger T., ACE inhibitor. Drug interactions of clinical significance, *Drug Saf* 1995 May; 12(5): 334-347.
37. Finley PR, Warner MD., Clinical Relevante of drug interactions with lithium, *Clin Pharmacokinet* 1995 Sep; 29(3): 172-191.
38. Yoshinaga K, Drug-interactions and adverse effects of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, *Nippon Rinsho* 1999 May 57(5): 1194-1197.
39. Rado J, Haris A., Hyperkalemias, *Nephrol* 1999 Nov 21; 140(47): 2611-2618.

40. Vries PL., Lithium intoxication due to simultaneous use of trimethoprim, *Sociale Psychiatric Centrum* 2001 Mar 17; 145(11): 539-540.
41. Conlon BJ, McSwain SD, Smith DW., Topical gentamicin ethacrynic acid effects on cochlear function, *Laryngoscope* 1998 Jul; 108(7): 1087-1089.
42. Stanke F, Devillier P., Furosemide inhibits angiotensin II-induced contraction on human vascular smooth muscle, *J Clin Pharmacol* 1998 Dec 46(6): 571-575.
43. Laizure SC, Madlock L., Decreased hipoprothrombinemic effect of warfarin associated with furosemide, *Ther Drug Monit* 1997 Jun; 19(3): 361-363.
44. Hazouard E. Grimbert M., Salicylism and glaucoma: reciprocal augmentation of toxicity of acetazolamide and acetylsalicylic acid, *J Fr Ophtalmol* 1999 Feb; 22(1): 73-75.
45. Cooper H, Daniel L, Diuretics and Risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction, September 21, 1999, *Circulation* 100(12): 1311-1315.
46. Wesphal JF, Jehl F., Amoxicillin intestinal absorption reduction by amiloride: possible role of the Na(+) /H(+) exchanger, *Clin Pharmacol Ther* 1995 Mar; 57(3): 257-264.
47. Wesphal JF, Brogard JM., Assessment of the role of enterocyte ion exchange in the intestinal absorption of amoxicillin, based on a study of the interaction with amiloride, *Phatol Biol (Paris)* 1995 Sep; 43(7): 590-595.
48. Ugen KE, Scout WJ., Potentiation of acetazolamide induced ectrodactyli in wistar rats by vasoactive agents and physical clamping of the uterus, *Teratology* 19985, Apr;31(2):273-278.
49. Maghiar T, Puscas I, Domuta G., Indomethacin activates carbonic anhydrase and antagonizes the effect of the specific carbonic anhydrase inhibitor acetazolamide, by a direct mechanism of action, *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001 Jun; 39(6): 265-270.
50. Pasnani JS, Gulati OD., Modification of the antihypertensive effect of indapamide by indomethacin, *Indian J Physiol Pharmacol* 1989 Jul-Sep; 33(3): 146-150.

51. Gay C, Plas J Granger B,. Lithium poisoning, 2 unpublished interctions: acetazolamide an acid niflumic, Encephale 1985 Nov-Dec; 11(6):261-261.
52. Spina E, Pisan F, Perucca E., Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine, Clin Pharmacokinet 1996 Sep;31(3):198-214.
53. Foster R. W., Farmacología Básica, 3ª Edición 1991, Editorial Acribia, S. A., Zaragoza España, pág. 55-580
54. Greenber, Arturo Md, Complicaciones Diuréticas, Enero 2000, Volumen 319 (1), pág.10-24

GLOSARIO

Acidosis metabólica. Resulta del aumento de ácidos diferentes al carbónico por la posible ingestión excesiva de ácidos o sales ácidas, cetosis, deshidratación grave, diarrea, vómitos, enfermedades renales o alteración de la función hepática (8).

Asa de Henle. Pequeña parte del sistema tubular que se compone de un segmento delgado de la rama descendente y de un segmento grueso de la rama ascendente (8).

Ataxia. Falta de coordinación muscular sobre antagonistas y agonistas, manifestadas por trastorno del equilibrio (21).

Anuria. Ausencia de orina que puede presentarse, o cuando el enfermo está en choque. Es la excreción urinaria diaria menor de 50 ml (21).

Angiotensina. Sustancia vasopresora que es producida cuando se libera renina del riñón (3).

Angiotensina I. Precursor de angiotensina II, forma biológicamente activa de angiotensina (3).

Angiotensina II. Es un vasoconstrictor muy potente que contrae tanto las arteriolas aferentes como las eferentes y reduce el flujo sanguíneo renal, con lo cual disminuye la filtración glomerular (3).

Anorexia. Pérdida del apetito (21).

Arritmia. Ritmo cardíaco anormal (21).

Aldosterona. Hormona mineralocorticoide que regula el metabolismo de sodio cloruro y potasio que, por su parte estimula las células principales de los conductos colectores a fin de reabsorber más sodio y cloro (3).

Aldosterismo. Trastorno en el cual la sangre contiene valores altos de aldosterona que origina retención de sodio, pérdida de potasio. El paciente puede desarrollar hipertensión debilidad, parálisis, poliuria, episodios de tetania y polidipsia (3).

Cápsula de Bowman. Denominada cápsula glomerular. Consta de una capa visceral formada por células epiteliales escamosas simples modificadas llamadas también podocitos, la capa parietal de la cápsula glomerular se compone de epitelio escamoso simple y forma la pared externa (3).

Cirrosis. Enfermedad del hígado caracterizada por degeneración de la celdilla hepática (21).

Disuria. Es la dificultad para orinar (3).

Diuresis. Es un aumento en el volumen de orina (21).

Diálisis. Consiste en separar solutos grandes de otros más pequeños por medio de una membrana con permeabilidad selectiva y conservar el equilibrio de líquidos, electrolitos, ácidos y bases, en casos de deterioro de la función renal o falta de riñones (3).

Diurético. Son sustancias que reducen la reabsorción renal de agua y en consecuencia causan diuresis, o sea, aumentan el flujo urinario y el cual acelera la pérdida de agua en el cuerpo (8).

Edema. Expansión del espacio extracelular, que es aquél que queda fuera de las células se divide en intersticial -entre los tejidos- e intravascular -el que ocupa el interior de los vasos (21).

Edema pulmonar. Acumulación de líquido en pulmones por insuficiencia cardiaca, llega más sangre a la circulación pulmonar que la que se elimina (21).

Equilibrio electrolítico. Estado en el cual se conservan los electrolitos, en especial sodio y potasio, en concentraciones adecuadas para los procesos celulares y metabólicos (3).

Filtración glomerular. Es la cantidad de filtrado que se forma en un minuto en todos los corpúsculos renales de ambos riñones (3).

Glaucoma. Presión intraocular anormalmente aumentada (21).

Glomérulo. Es una red de capilares que se ramifican, cubiertos de células epiteliales encerrados en la cápsula de Bowman (21).

Glomerulonefritis. Es la inflamación del riñón que afecta los glomérulos (3).

Glucosuria. Es una parte de la glucosa que permanece en la orina que se origina cuando la concentración de glucosa en sangre es superior a 200 mg/ml, los cotransportadores renales no pueden trabajar con la suficiente rapidez para reabsorber toda la glucosa que entra al filtrado glomerular (3).

Hiperuricemia. Exceso de ácido úrico en la sangre (21).

Hiperglucemia. Es el aumento de glucosa que pueden producir fármacos a dosis excesivas (21).

Hipertensión. Aumento de la tensión arterial. Estado en el cual el paciente tiene presión arterial alta que la que se considera normal (21).

Hiperpotasemia. Aumento de potasio en la sangre. Sinónimo de hipercalemia (21).

Hipopotasemia. Disminución de potasio en la sangre. Sinónimo de hipocalemia(21).

Hipercalcemia. Aumento del calcio de la sangre (21).

Hipercreatininaemia. Aumento de creatinina en la sangre (21).

Hipotensión. Disminución de la presión arterial sistólica y diastólica (21).

Hiponatremia. Disminución de sodio en la sangre (21).

Hipocloremia. Disminución de cloruros en la sangre (21).

Hipovolemia. Disminución del volumen sanguíneo (21).

Insuficiencia renal aguda. Es un fallo en los mecanismos de secreción o filtración, además que puede existir una alteración en la capacidad de unión a proteínas. Es la reducción o interrupción de la filtración glomerular, el flujo urinario se suprime (3).

Insuficiencia cardiaca congestiva. Incapacidad del corazón para expulsar un volumen adecuado de sangre (3).

Insuficiencia renal crónica. Se refiere a una reducción progresiva y casi siempre irreversible en la filtración glomerular. Puede ser resultado de glomerulonefritis crónica, pielonefritis, ó pérdida de tejido renal por traumatismo (3).

Insulina. Hormona secretada por las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas. Regula el metabolismo de glucosa en sangre (21).

Náusea. Sensación desagradable que provoca vómito (21).

Nefrona. Es la unidad básica formadora de orina de los riñones. Se encargan de tres procesos básicos: filtrar la sangre, retornar a la sangre sustancias útiles y retirar de la sangre sustancias que no son necesarias para el cuerpo (3).

Nefrotoxicidad. Efecto de los fármacos que se eliminan por el riñón que alcanzan altas concentraciones en este órgano y causan efecto tóxico (21).

Natriuresis. Es el aumento en la excreción renal de sodio (21).

Ototoxicidad. Efecto causado por fármacos que al alcanzar altas concentraciones pueden causar daño al oído (30).

Oliguria. Es la excreción urinaria diaria menor de 250 ml (3).

Parestesias. Percepción la sensibilidad anormal (21).

Poliuria. Formación y secreción excesiva de orina (3).

Prostaglandinas. Son ácidos grasos no saturados biológicamente activos de 20 carbonos, son precedidos del ácido araquidónico. Actúan en el equilibrio de líquidos, agregación plaquetaria, flujo sanguíneo, función gastrointestinal, función endócrina pancreática y neurotransmisión (8).

Parestesia. Percepción de sensibilidad normal (21).

Renina. Enzima llamada también angiotensina I, la cual es sintetizada por los hepatocitos, con la separación de otros dos aminoácidos la enzima convertidora de angiotensina (ECA) transforma la angiotensina I en Angiotensina II que es la hormona activa (3).

Síndrome nefrótico. Es una enfermedad caracterizada por proteinuria (proteína en orina) e hiperlipidemia (concentración elevada de colesterol, fosfolípidos y triglicéridos) (3).

Tinitus. Sensación subjetiva de campanilleo o retintín (21).

Túbulos. Tubo pequeño, canícula macroscópico, del riñón (21).

Urea. Sustancia sólida que se encuentra en la sangre, linfa y orina. Formada en hígado a partir de amoniaco derivado de aminoácidos por desaminación. Principal constituyente de la orina (21).

Uremia. Estado tóxico producido por la retención en la sangre de sustancias nitrogenadas que normalmente se eliminan por riñón (21).

Vasopresina. La hormona antidiurética o vasopresina regula la absorción facultativa de agua al incrementar la permeabilidad de las células principales a este líquido (3).

Vasopresor. Provoca contracción de los músculos de capilares y arterias. Aumenta la resistencia del flujo sanguíneo y en consecuencia eleva la presión arterial (3).

Vómito. Expulsión de contenido gástrico a través de la boca (3).