

Fármacos diuréticos y antidiuréticos

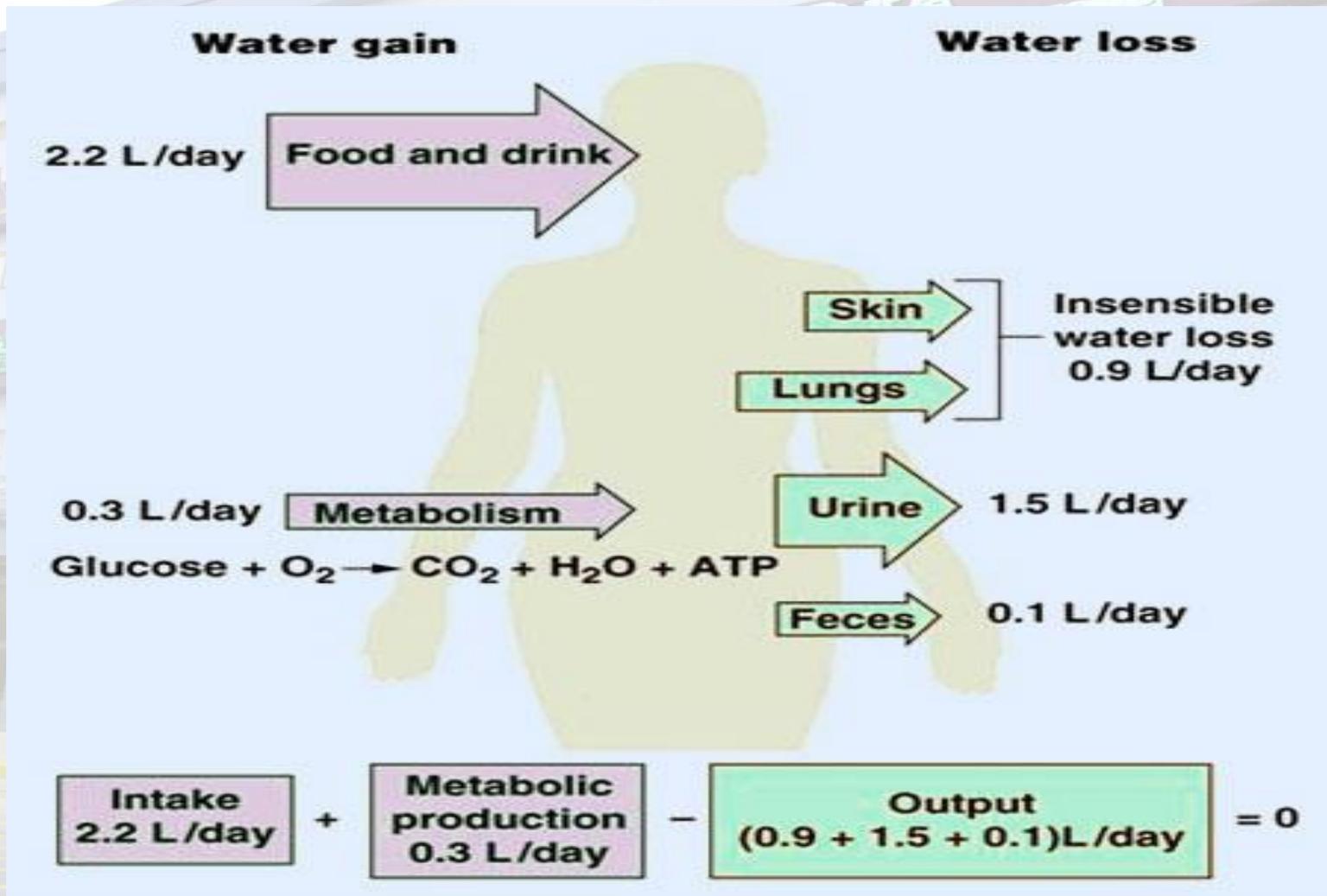
Rafael Porcile

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGÍA
CATEDRA DE FISIOLÓGÍA

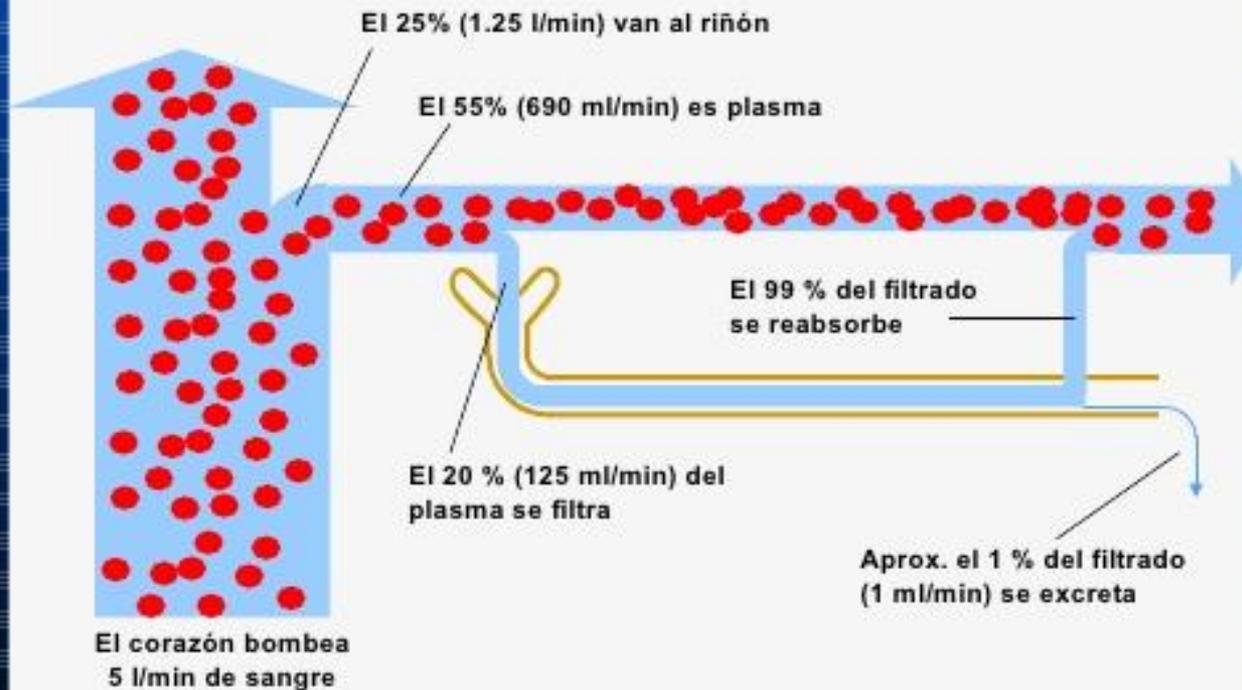
Universidad Abierta Interamericana

Homeostasis Hídrica



Filtración glomerular

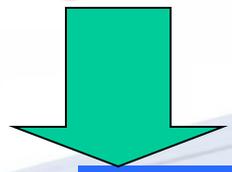
En el glomérulo renal se filtran 125 ml de líquido por minuto. Esto se denomina filtrado glomerular



**PARA PODER ELEGIR
EL DIURETICO
ADECUADO
DEBEMOS SABER
QUE
MECANISMO
INTERFERIR**



ISQUEMIA



Cortex

Medula

Asa de Henle

T colectores

Tiazidas

Inhiben la reabsorción de Cl y Na
segmento de dilution cortical de
As a de Henle

Ahorradores de K

Inhiben la reabsorción de k en los
Tubulos contorneados distales

Diureticos de asa

Inhiben el intercambio Na -Cl-K en
el segmento delgado ascendente del
asa

ACIDEMIA
HIPONATREMIA

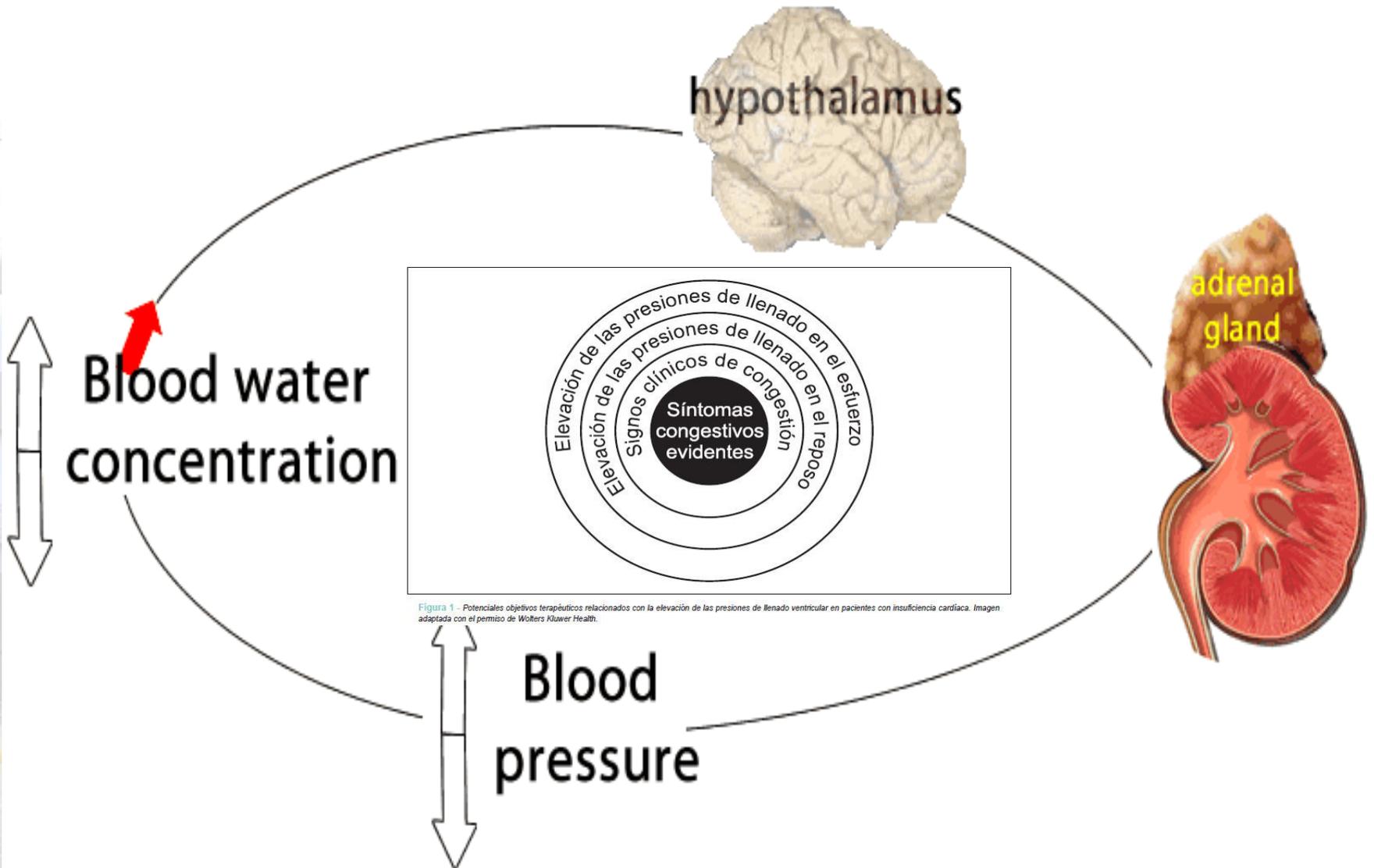
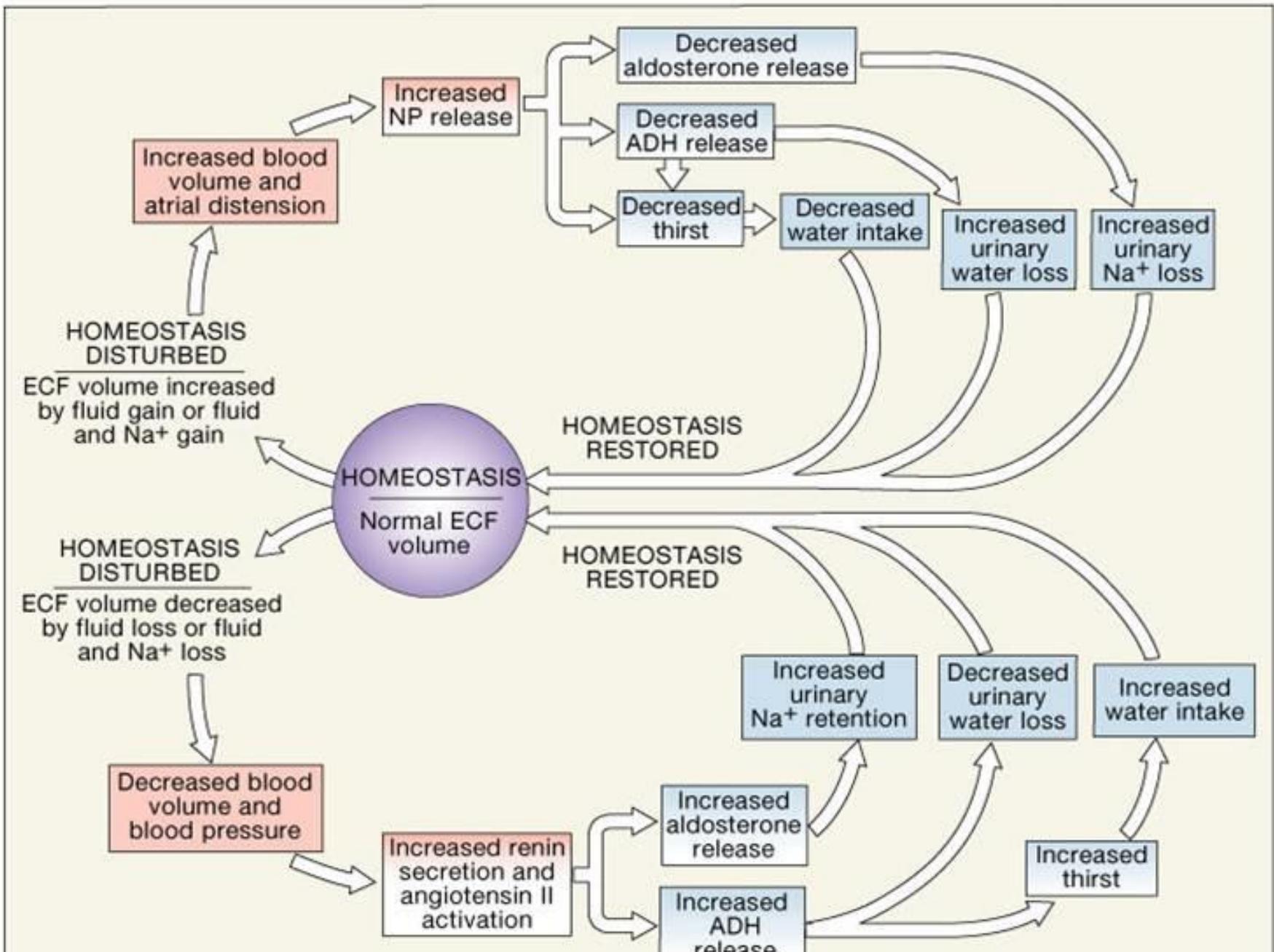
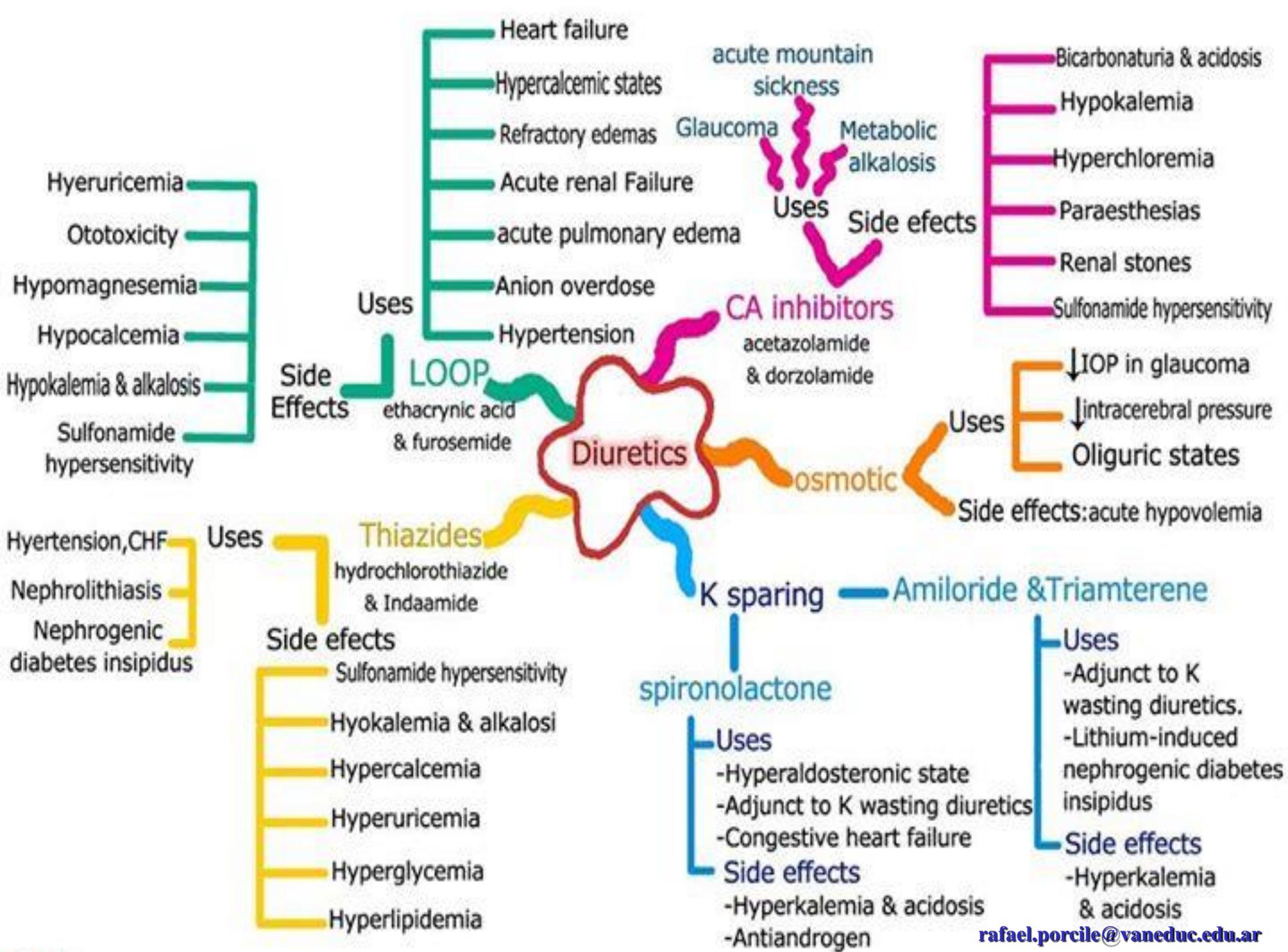


Figura 1 - Potenciales objetivos terapéuticos relacionados con la elevación de las presiones de llenado ventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca. Imagen adaptada con el permiso de Wolters Kluwer Health.





**¿La sobrecarga hidruga,
la natremia, la presión
arteria, la Kalemia , la
función renal de nuestros
pacientes es
siempre la
misma ?**



Diurético de máxima eficacia



**MAXIMA
EFICACIA =
DIFICIL MANEJO**



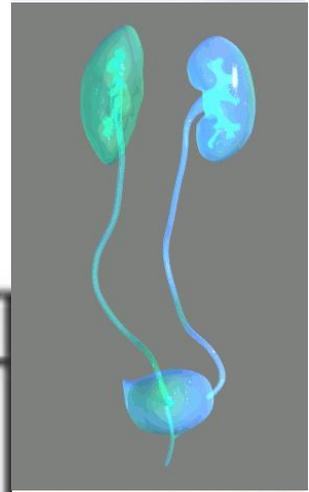
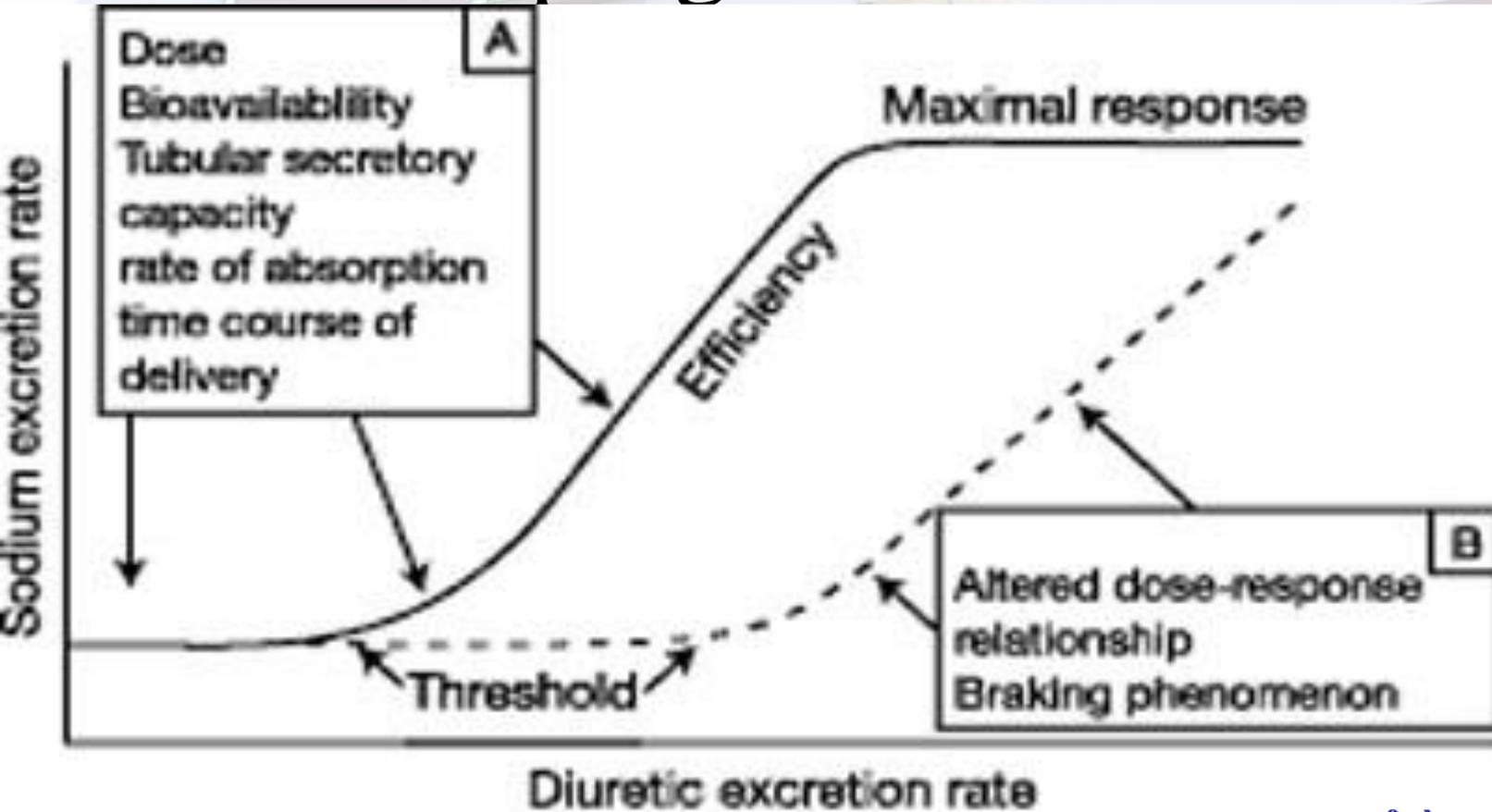
- ***Diuréticos de máxima eficacia.*** Actúan en los segmentos diluyentes; la fracción de eliminación de Na^+ es superior al 15 %.
- Los más importantes son los **sulfamilbenzoatos** : **furosemida, bumetanida y piretanida,**
- **Derivado de la sulfonilurea torasemida** (torsemida),
- **Derivado del ácido fenoxiacético ácido etacrínico**



**¿El efecto del mismo
diurético en el mismo
paciente es siempre el
mismo o se limita en el
tiempo?**



A mayor eficiencia mayor
impacto sobre sodio y potasio
el efecto primera dosis se pierde
progresivamente



*¿Diuréticos de media eficacia?
¿discriminar bien cual es el
problema que
predomina
en el paciente?*



Diuréticos de eficacia mediana.

Actúan en la porción final del segmento diluyente cortical y en el primer segmento del túbulo distal;

la fracción de eliminación de Na^+ es del 5-10 % . Pertenecen a este grupo



Las benzotiadiazinas (tiazidas e hidrotiazidas):

hidroclorotiazida,

Clortalidona

indapamida

¿Diuréticos de baja eficacia?

*¿el paciente necesita un
“poquito” de
diurético?*

*¿Cual es el tamaño
del problema?*



Diuréticos de eficacia ligera.

La fracción de eliminación de Na^+ es inferior al 5 %.
Su sitio de acción es variable:



α) Ahorradores de K^+ : actúan en el último segmento del túbulo distal por inhibición de la aldosterona: **espironolactona** y **canrenoato de potasio**,

○ con independencia de la aldosterona: **amilorida**

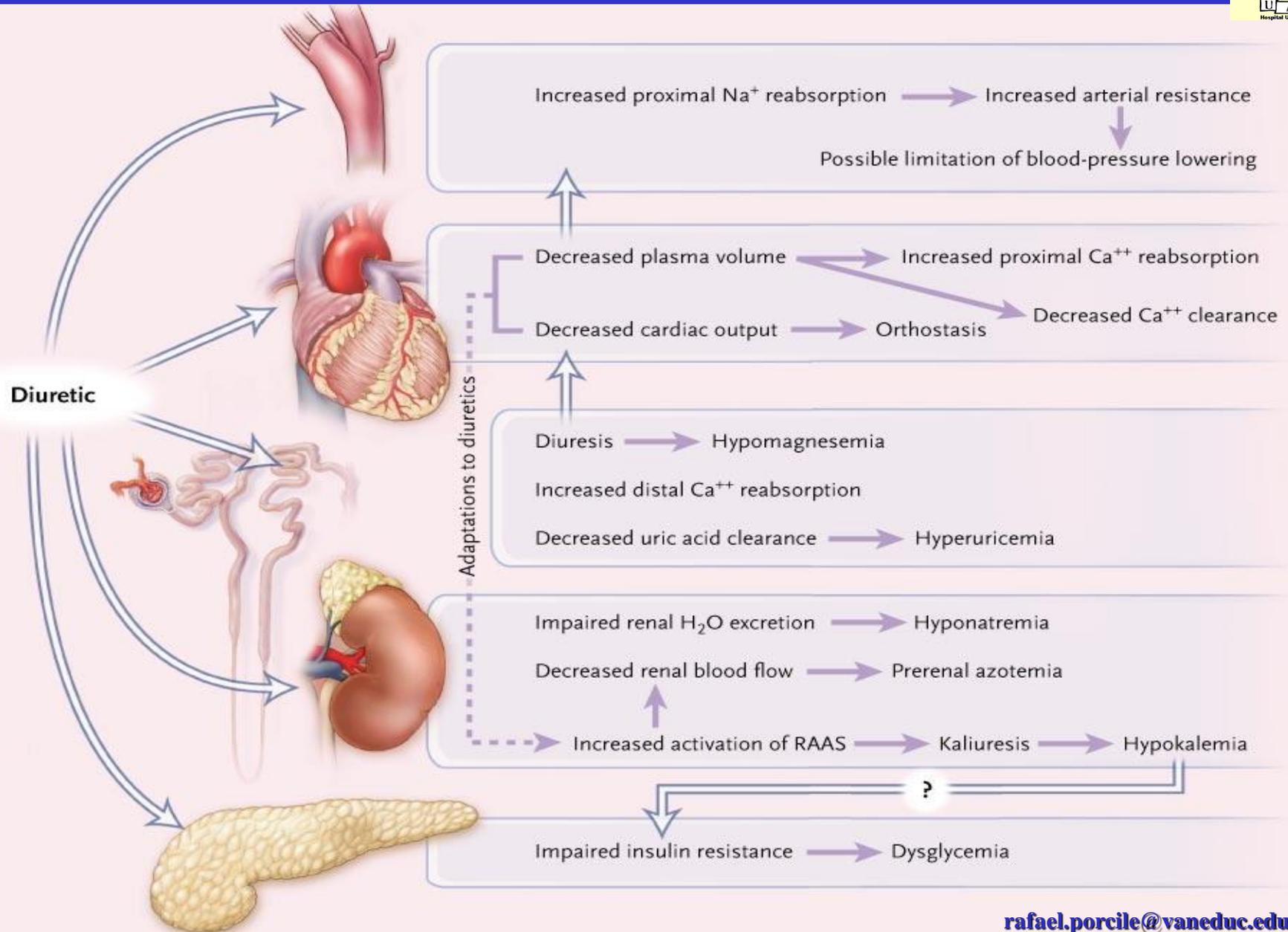
β) Inhibidores de la anhidrasa carbónica: **acetazolamida** **diclorfenamida**

¿Son inocuos?

Table 148. Adverse Effects of Diuretics

Adverse reaction	Comments
Hypotension	Most common after initiation of therapy or increase in dose
Decreased GFR	Highest risk in patients with concurrent ACE inhibitor or ARB therapy or in those with renal artery disease
Electrolyte abnormalities	
Hypokalemia	Occurs with thiazide and loop diuretics Dose and sodium intake-dependent
Hyperkalemia	Occurs with potassium-sparing diuretics and can be prolonged
Metabolic alkalosis	Occurs with thiazide and loop diuretics Dose and sodium intake-dependent and can be refractory to treatment in the presence of hypomagnesemia
Hyponatremia	Occurs with thiazide and loop diuretics.
Hypomagnesemia	Occurs with thiazide and loop diuretics Dose and sodium intake-dependent
Hypercalciuria	Occurs with loop diuretics
Hypocalciuria	Occurs with thiazide-type diuretics
Allergic reactions	No significant cross-reaction with sulfonamide antibiotics, but hypersensitivity to a sulfonamide antibiotic is associated with an increased risk for subsequent allergic reactions for many drugs
Effects on the fetus	Avoid use of spironolactone, other compounds should be used cautiously with electrolyte disturbances to be avoided, a number of diuretics traverse the placenta

Potential Complications of Diuretics and Their Associated Mechanisms.



Potential Complications of Diuretics and Their Associated Mechanisms.

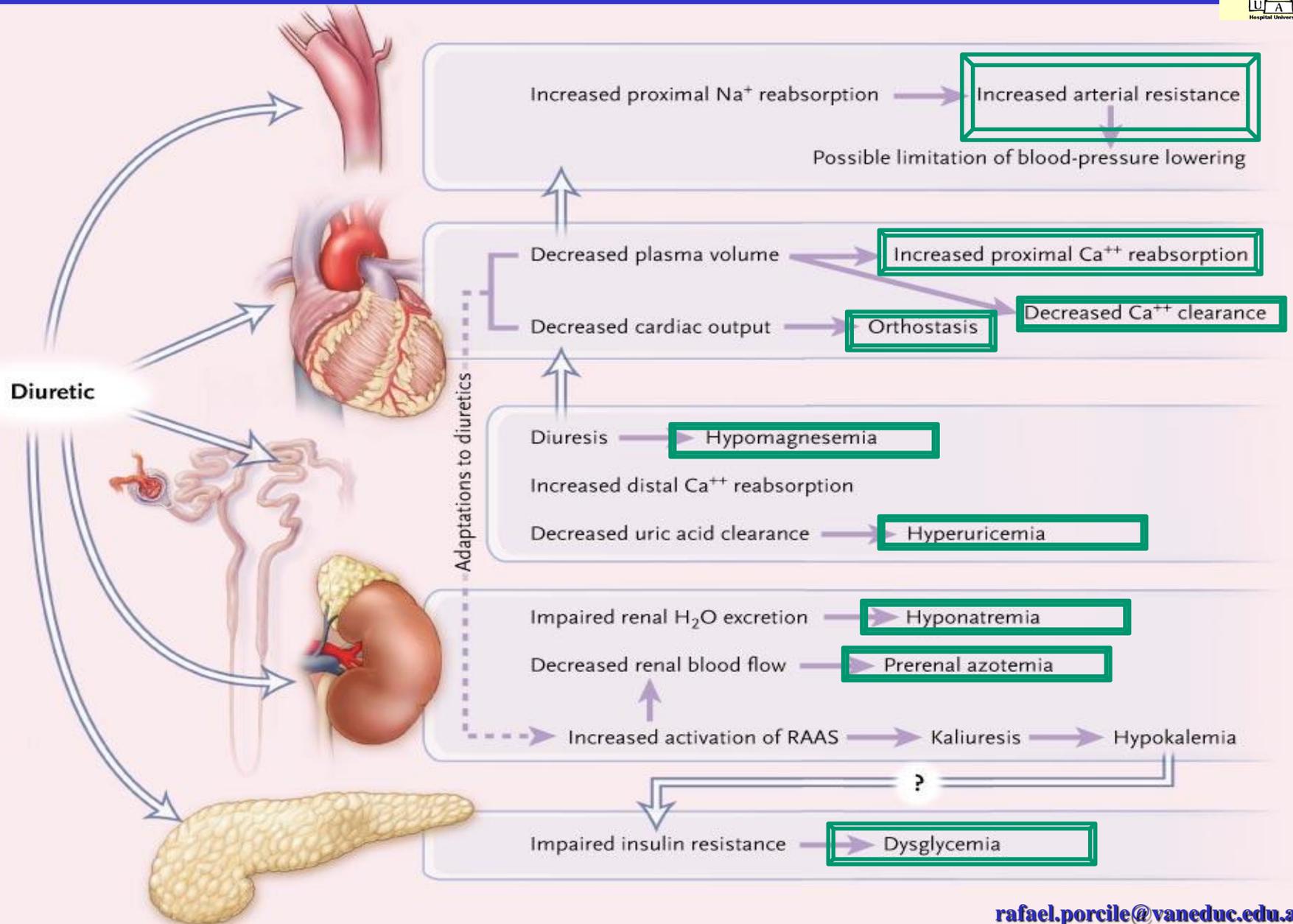


Table 3. Common Clinical Problems Encountered with Thiazides, and Possible Solutions.*

Clinical Problem	Possible Solution
Attack of acute gouty arthritis	Obtain uric acid level, and discontinue thiazide if level is elevated. Recheck level after resolution of the attack, and assess the need for prophylaxis. Use another antihypertensive agent if uricosuric prophylaxis is not tolerated or indicated.
Hypokalemia (serum potassium ≤ 3.5 mmol/liter)	Correct hypomagnesemia if present. Add potassium-sparing agent or supplemental potassium chloride. Advise salt restriction. If blood pressure is not controlled, consider adding a RAAS inhibitor.†
Increase in serum creatinine from baseline level	Assess hydration status and discontinue any concurrent and unnecessary nephrotoxic drugs (e.g., NSAIDs). Recognize that a slight elevation in creatinine may be the result of improved blood-pressure control in patients with microvascular disease, in whom renal function is dependent on blood pressure for adequate perfusion.
No apparent response to hydrochlorothiazide at a dose of 25 mg/day	Assess lifestyle and advise salt restriction if needed. Consider increase in diuretic dose, switch to longer-acting thiazide such as chlorthalidone, or addition of RAAS inhibitor.†
Report of dizziness on standing	Check for orthostasis. Reduce diuretic dose if necessary. Assess hydration status, and insure diuretic is administered in the morning. Instruct the patient to stand up slowly.
Discovery of asymptomatic hyponatremia	Assess concurrent medications (e.g., SSRIs) and determine risks and benefits of continuing thiazide. Evaluate patient for excessive water intake.
Thiazide therapy recommended for patient with documented history of allergy to a sulfa antibiotic	Sulfa antibiotic allergy is not a contraindication to receiving a thiazide. The risk for cross-sensitivity appears to be more dependent on an underlying propensity for atopy than on any specific cross-reactivity among the classes. If true allergy to thiazide is documented, ethacrynic acid (a non-sulfa-containing loop diuretic) can be used.
Report of muscle cramps	Check serum potassium level and normalize if low. Consider another diuretic if electrolyte levels are normal.
Impaired fasting glucose level or diabetes at baseline	Institute appropriate management of cardiovascular risk factors. Thiazide use is not precluded.
Development of diabetes during thiazide therapy	Institute appropriate management of diabetes and related cardiovascular risk factors. The average excess increase in glucose attributed to thiazide use is approximately 3–5 mg/dl (0.2–0.3 mmol/liter). Thiazides will probably be necessary for achieving blood-pressure targets. The addition of a RAAS inhibitor† should be considered, especially if blood pressure is not controlled.
Nocturia or incontinence	Avoid thiazide dosing in the afternoon or evening. Limit evening fluid intake. Consider discontinuing thiazide if symptoms are intolerable.
Baseline GFR <30 – 40 ml/min/1.73 m ² of body-surface area	Substitute furosemide or torsemide. A practical formula for determining the dose of furosemide, in milligrams to be given twice daily, is as follows: (patient age + blood urea nitrogen level) \div 2. Torsemide can be given once daily.
Development of sun sensitivity	Encourage sunscreen use.

* GFR denotes glomerular filtration rate, NSAID nonsteroidal antiinflammatory drug, and SSRI selective serotonin-reuptake inhibitor.

† Examples of renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS) inhibitors are angiotensin-converting–enzyme inhibitors and angiotensin II–receptor blockers.

Diureticos en el

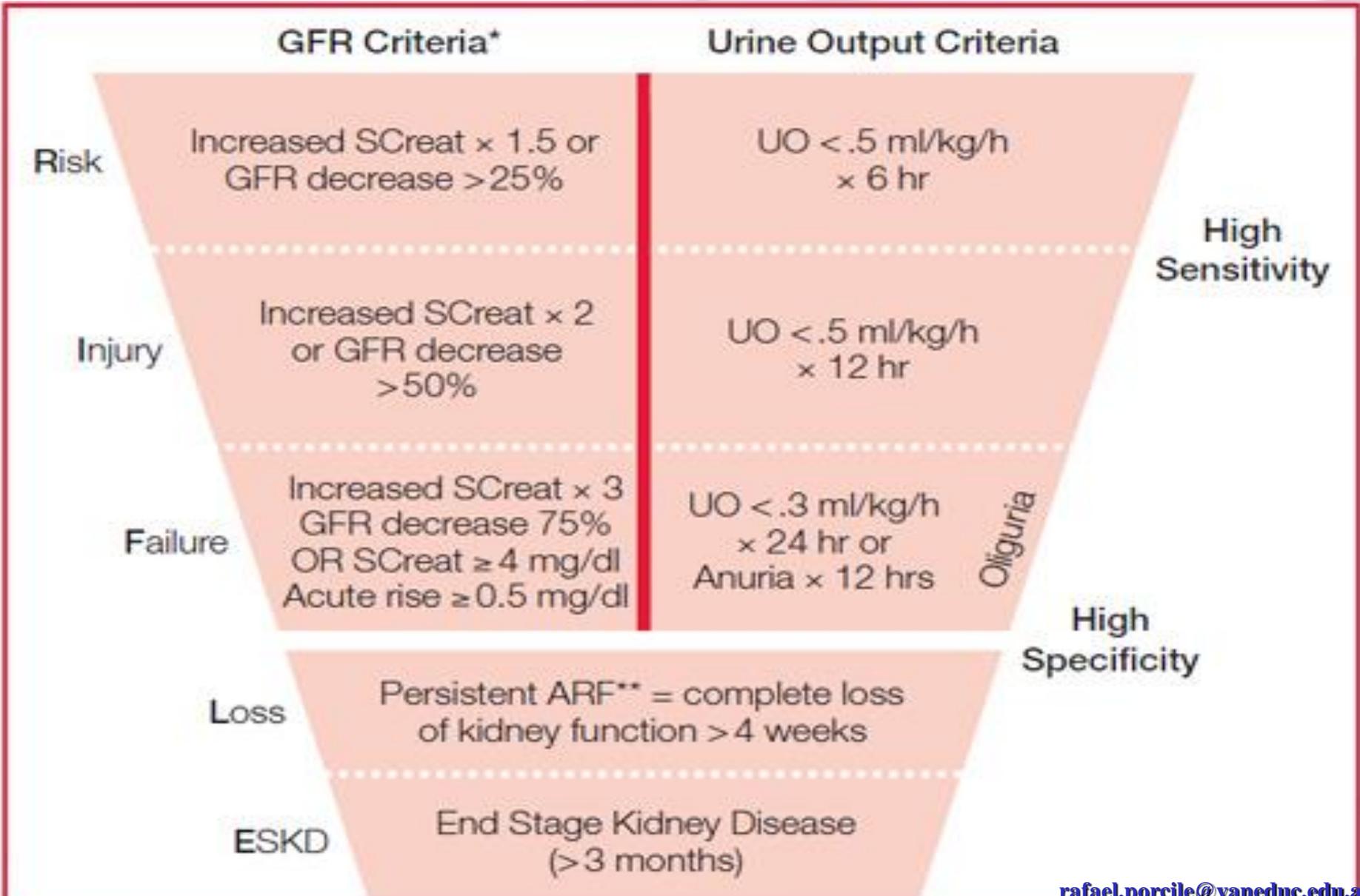
DAÑO RENAL

Función renal

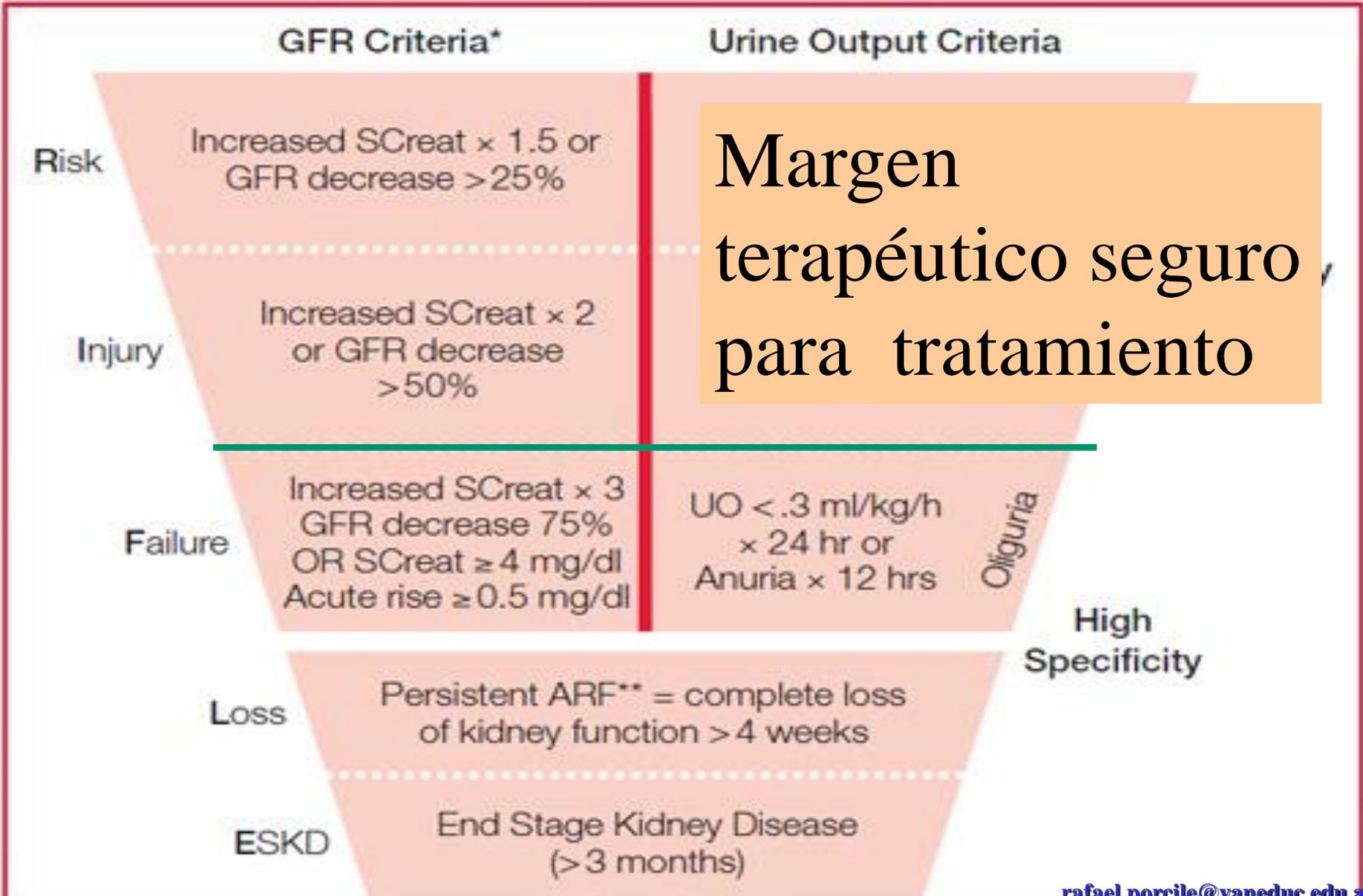
Tratamiento para
ICC

GIFAK.NET

RIFLE



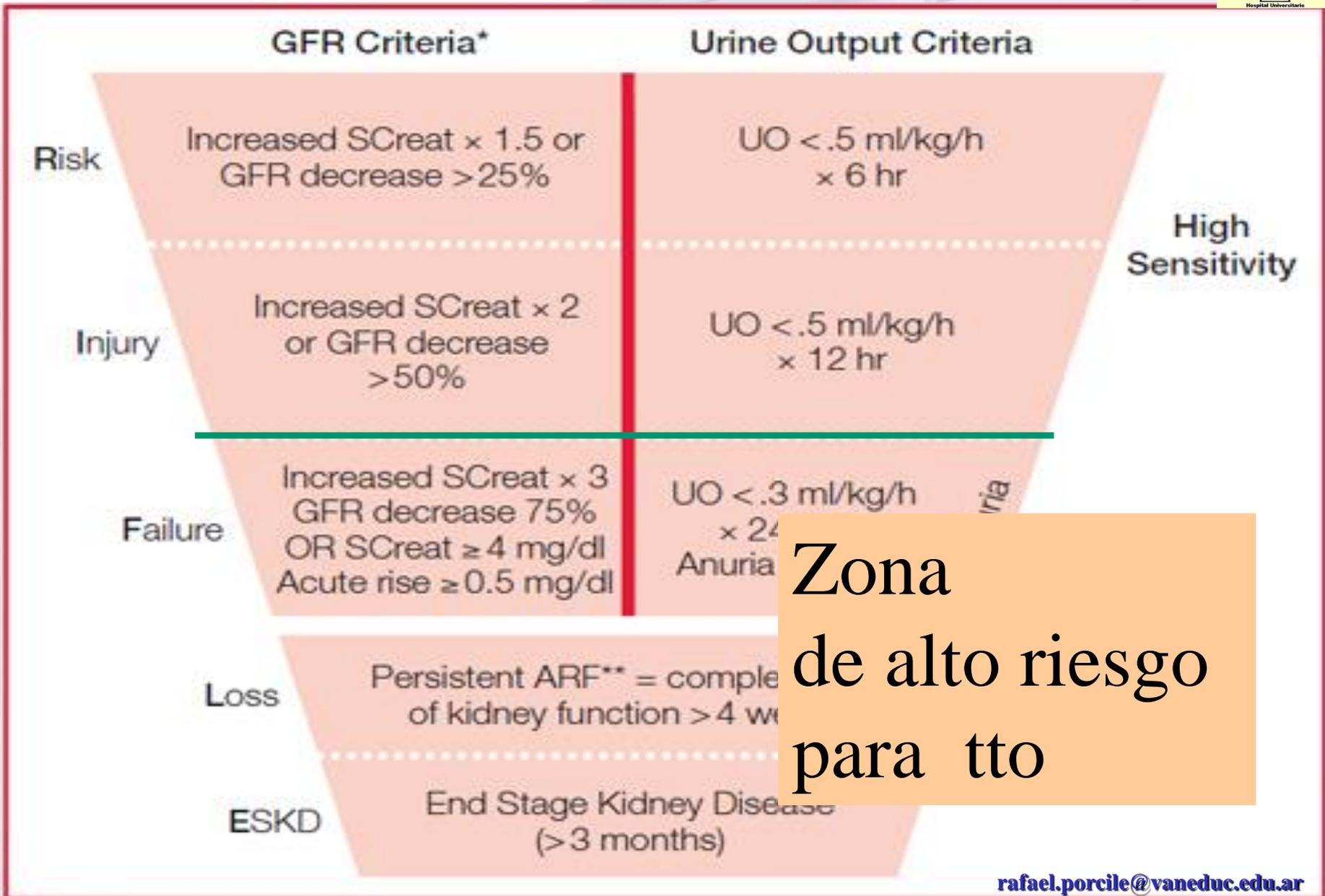
RIFLE



Margen terapéutico seguro para tratamiento

High Specificity

RIFLE



Zona de alto riesgo para tto

EPIDEMIOLOGÍA

Acute Decompensated
Heart Failure National
Registry ADHERE

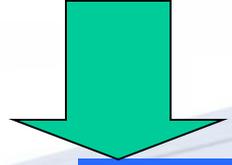
Acute Decompensated Heart Failure National Registry ADHERE Registro de pacientes admitidos por insuficiencia cardíaca aguda

- **30% con historia de disfunción renal**
- **21% con mas 2 mg % de creatinina**
- **17 % de los paciente clearence mayor a 90 ml/mil**
- **9% mas de 3 mg % de creatinina**

**¿Como modificar
mediante la terapéutica el
volumen extravascular de
nuestros pacientes
SIN HACERLES
DAÑO?**



ISQUEMIA



Cortex

Medula

Asa de Henle

T colectores

Tiazidas

Inhiben la reabsorción de Cl y Na
segmento de dilution cortical de
As a de Henle

Ahorradores de K

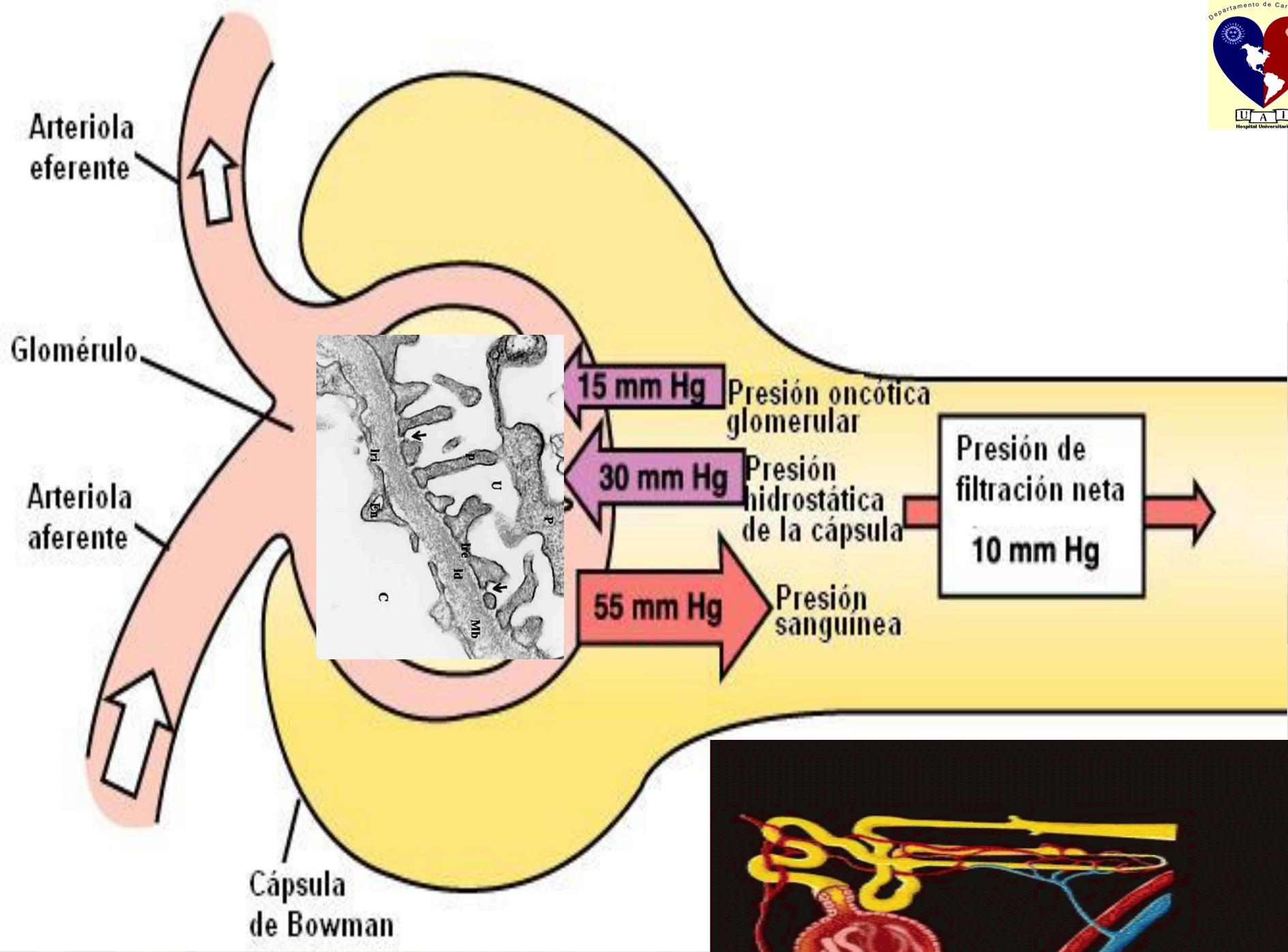
Inhiben la reabsorción de k en los
Tubulos contorneados distales

Diureticos de asa

Inhiben el intercambio Na -Cl-K en
el segmento delgado ascendente del
asa

ACIDEMIA
HIPONATREMIA

CONDICIONAMIENTO DEL FILTRADO GLOMERULAR COMO HERRAMIETA TERAPEUTICA



PROXIMAL CONVOLUTED TUBULE

Reabsorption (into blood) of filtered:

Water	65% (osmosis)
Na ⁺	65% (sodium-potassium pumps, symporters, antiporters)
K ⁺	65% (diffusion)
Glucose	100% (symporters and facilitated diffusion)
Amino acids	100% (symporters and facilitated diffusion)
Cl ⁻	50% (diffusion)
HCO ₃ ⁻	80–90% (facilitated diffusion)
Urea	50% (diffusion)
Ca ²⁺ , Mg ²⁺	variable (diffusion)

Secretion (into urine) of:

H ⁺	variable (antiporters)
NH ₄ ⁺	variable, increases in acidosis (antiporters)
Urea	variable (diffusion)
Creatinine	small amount

At end of PCT, tubular fluid is still isotonic to blood (300 mOsm/liter).

LOOP OF HENLE

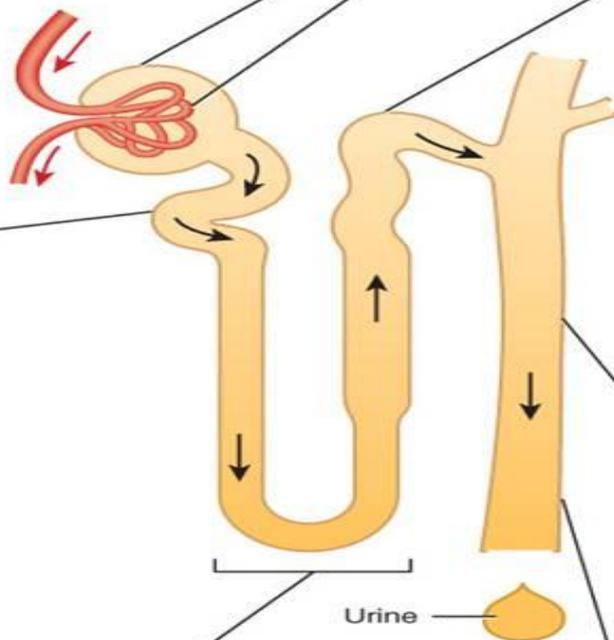
Reabsorption (into blood) of:

Water	15% (osmosis in descending limb)
Na ⁺	20–30% (symporters in ascending limb)
K ⁺	20–30% (symporters in ascending limb)
Cl ⁻	35% (symporters in ascending limb)
HCO ₃ ⁻	10–20% (facilitated diffusion)
Ca ²⁺ , Mg ²⁺	variable (diffusion)

Secretion (into urine) of:

Urea	variable (recycling from collecting duct)
------	---

At end of loop of Henle, tubular fluid is hypotonic (100–150 mOsm/liter).



RENAL CORPUSCLE

Glomerular filtration rate:

105–125 mL/min of fluid that is isotonic to blood

Filtered substances: water and all solutes present in blood (except proteins) including ions, glucose, amino acids, creatinine, uric acid

DISTAL CONVOLUTED TUBULE

Reabsorption (into blood) of:

Water	10–15% (osmosis)
Na ⁺	5% (symporters)
Cl ⁻	5% (symporters)
Ca ²⁺	variable (stimulated by parathyroid hormone)

PRINCIPAL CELLS IN LATE DISTAL TUBULE AND COLLECTING DUCT

Reabsorption (into blood) of:

Water	5–9% (insertion of water channels stimulated by ADH)
Na ⁺	1–4% (sodium-potassium pumps)
Urea	variable (recycling to loop of Henle)

Secretion (into urine) of:

K ⁺	variable amount to adjust for dietary intake (leakage channels)
----------------	---

Tubular fluid leaving the collecting duct is dilute when ADH level is low and concentrated when ADH level is high.

INTERCALATED CELLS IN LATE DISTAL TUBULE AND COLLECTING DUCT

Reabsorption (into blood) of:

HCO ₃ ⁻ (new)	variable amount, depends on H ⁺ secretion (antiporters)
Urea	variable (recycling to loop of Henle)

Secretion (into urine) of:

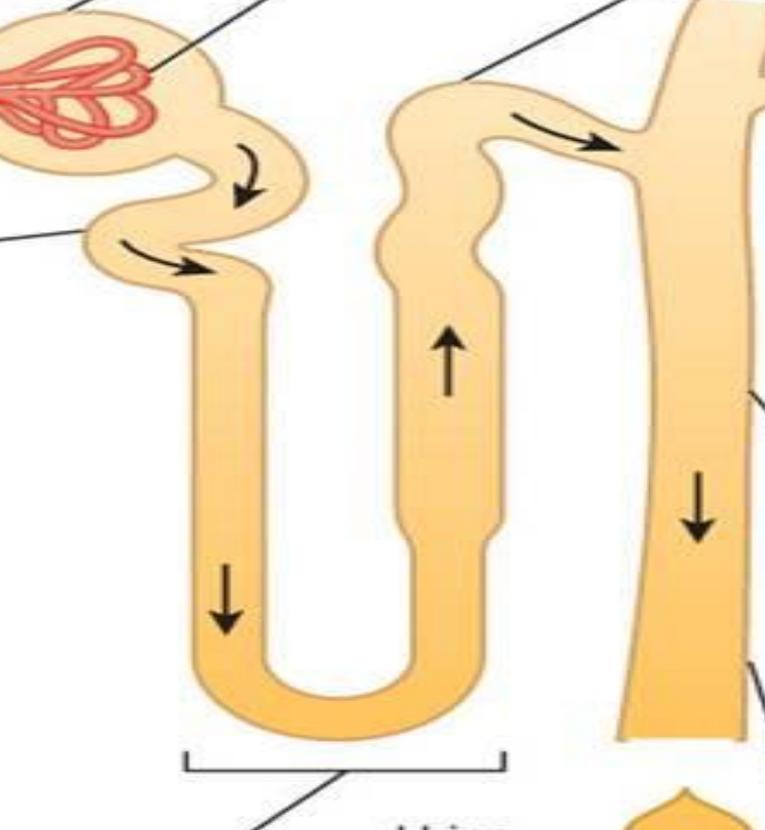
H ⁺	variable amounts to maintain acid-base homeostasis (H ⁺ pumps)
----------------	---

RENAL CORPUSCLE

Glomerular filtration rate:

105–125 mL/min of fluid that is isotonic to blood

Filtered substances: water and all solutes present in blood (except proteins) including ions, glucose, amino acids, creatinine, uric acid



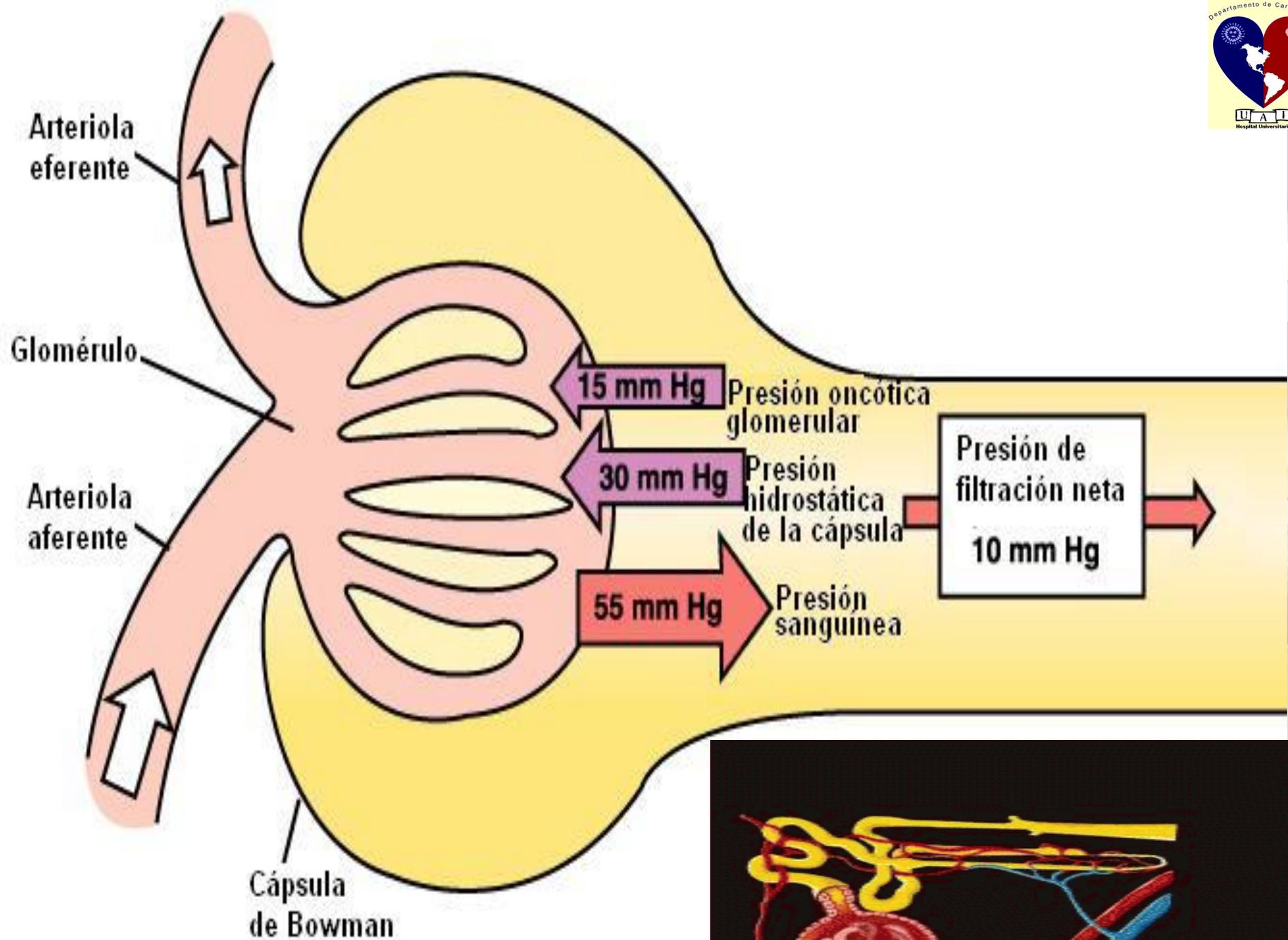
REGULACIÓN DE FLUJO PLASMÁTICO RENAL

SENORGIF.COM

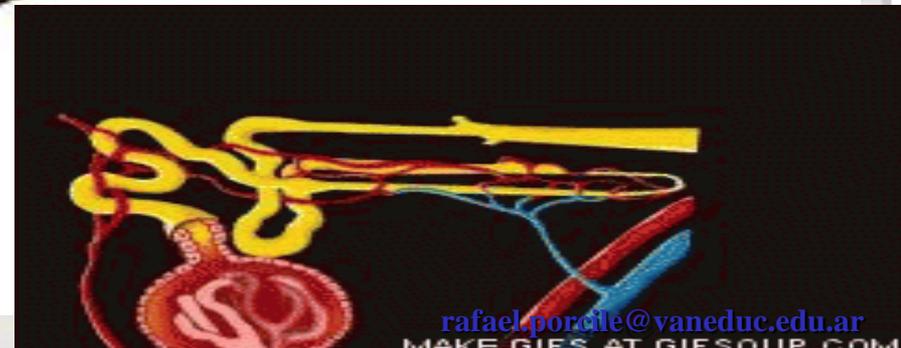
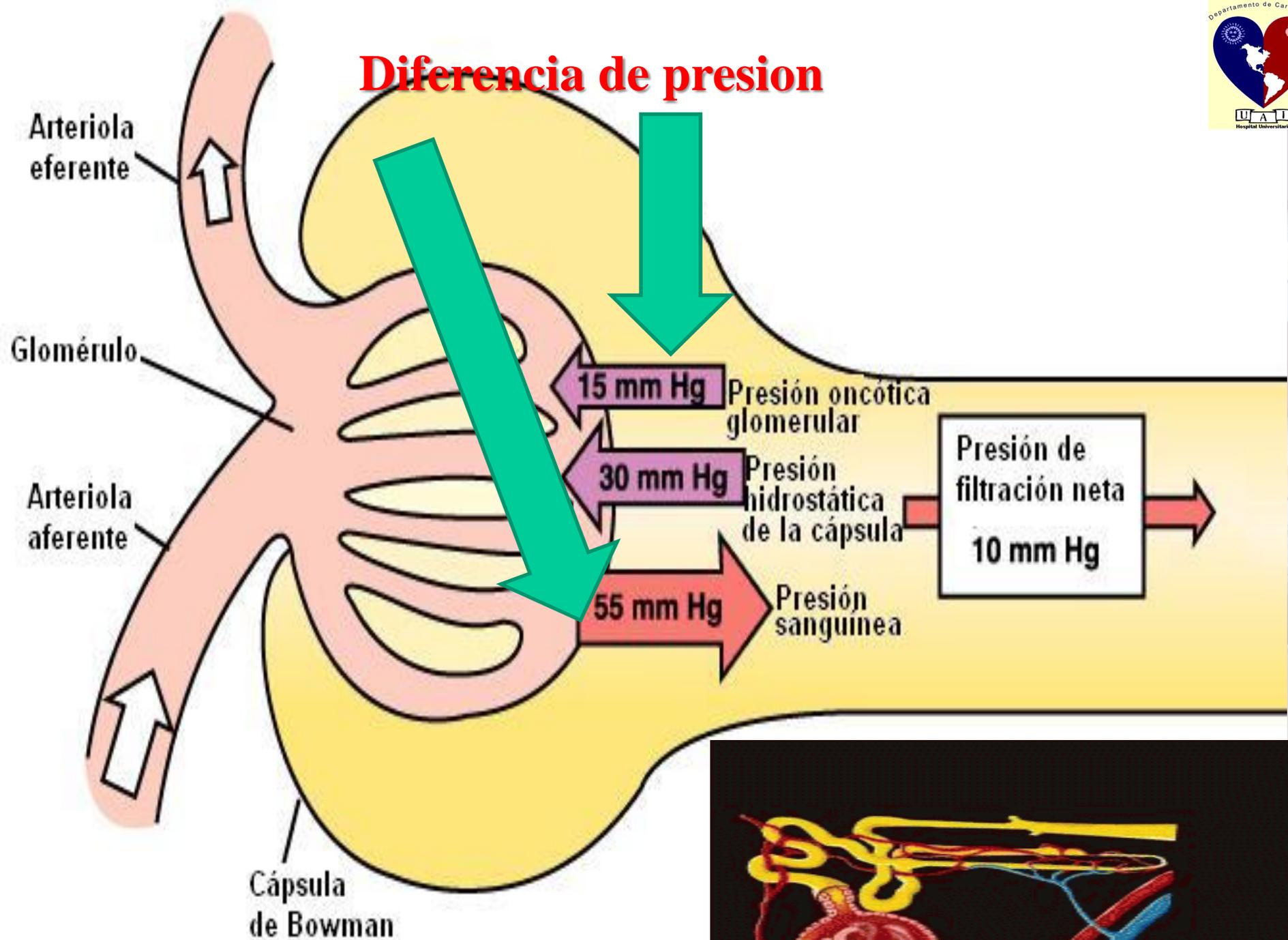


**Se reduce la
diferencia de
presiones**





Diferencia de presión





Mecanismo locales :regulación intrínseca

Factores metabólicos:

feedback túbulo-glomerular

El aumento de la concentración de Cloruro (posiblemente también de sodio) en el túbulo distal genera una señal que produce vasoconstricción arteriolar aferente. La reducción de la concentración de cloruro genera una señal en sentido opuesto.

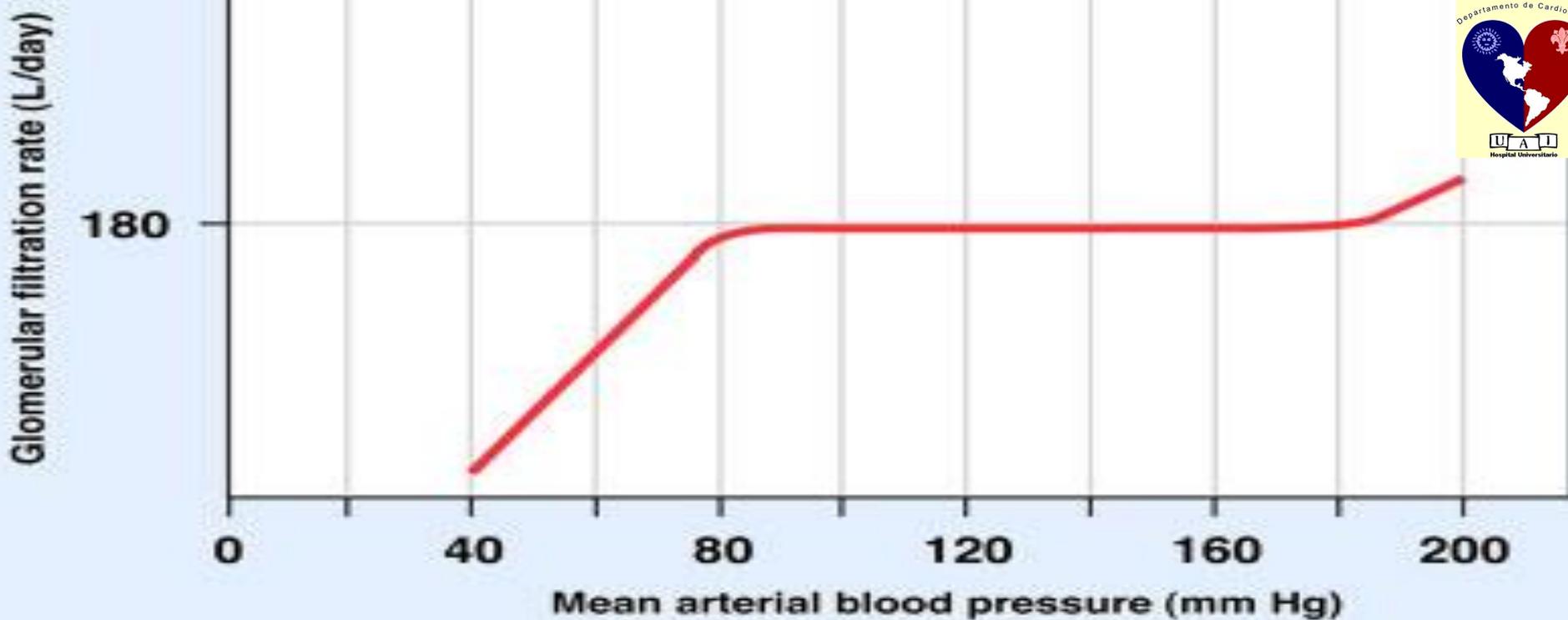
Endotelio óxido nítrico y endotelina

Autorregulación (respuesta miógena) una vasodilatación arteriola aferente frente a la reducción de la presión y una vasoconstricción frente al aumento de la presión de perfusión.

Mecanismos sistémicos: regulación extrínseca

Nerviosos El tono basal simpático es mínimo, por lo que dichos vasos se encuentran dilatados en reposo. El incremento de la actividad simpática supone incremento del tono y disminución del FPR

Humorales Vasoconstricción renal:, AII ADH , Adr, NAdr, TxA2. Adenosina

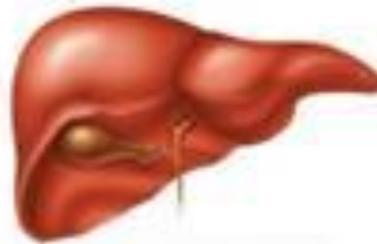
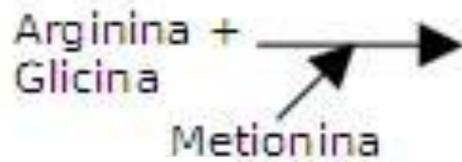


CUALQUIER INTERVENCIÓN TERAPEUTICA QUE LLEVE LA TAM POR DEBAJO DE 80 O POR ENCIMA DE 180 CONDICIONA EL FILTRADO GLOMERULAR . TAM INFERIOR A 50 INTERRUMPE EL FILTRADO GLOMERULAR

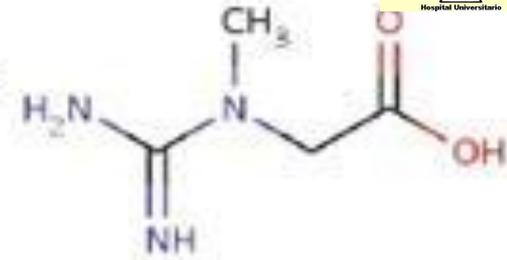
COMO MEDIR EL FILTRADO GLOMERULAR



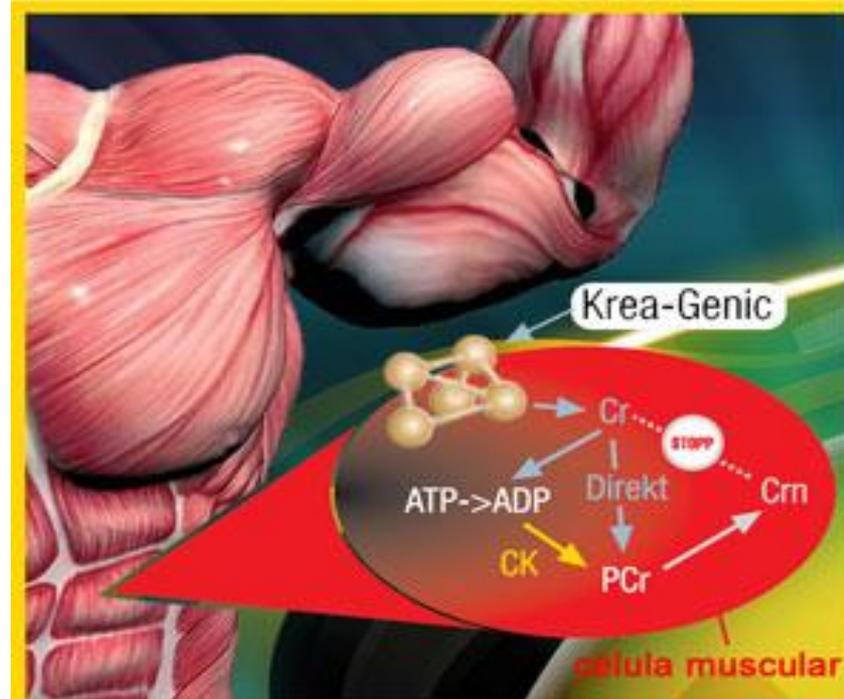
Síntesis de creatinina



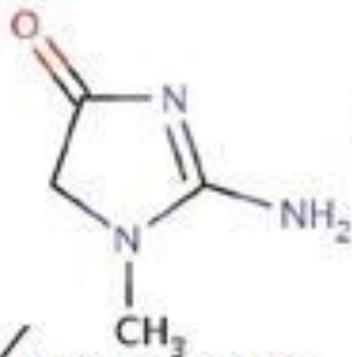
Creatina



Fosfato de Creatina



Creatinina (en sangre)



desfosforilación o hidrólisis

Filtración glomerular

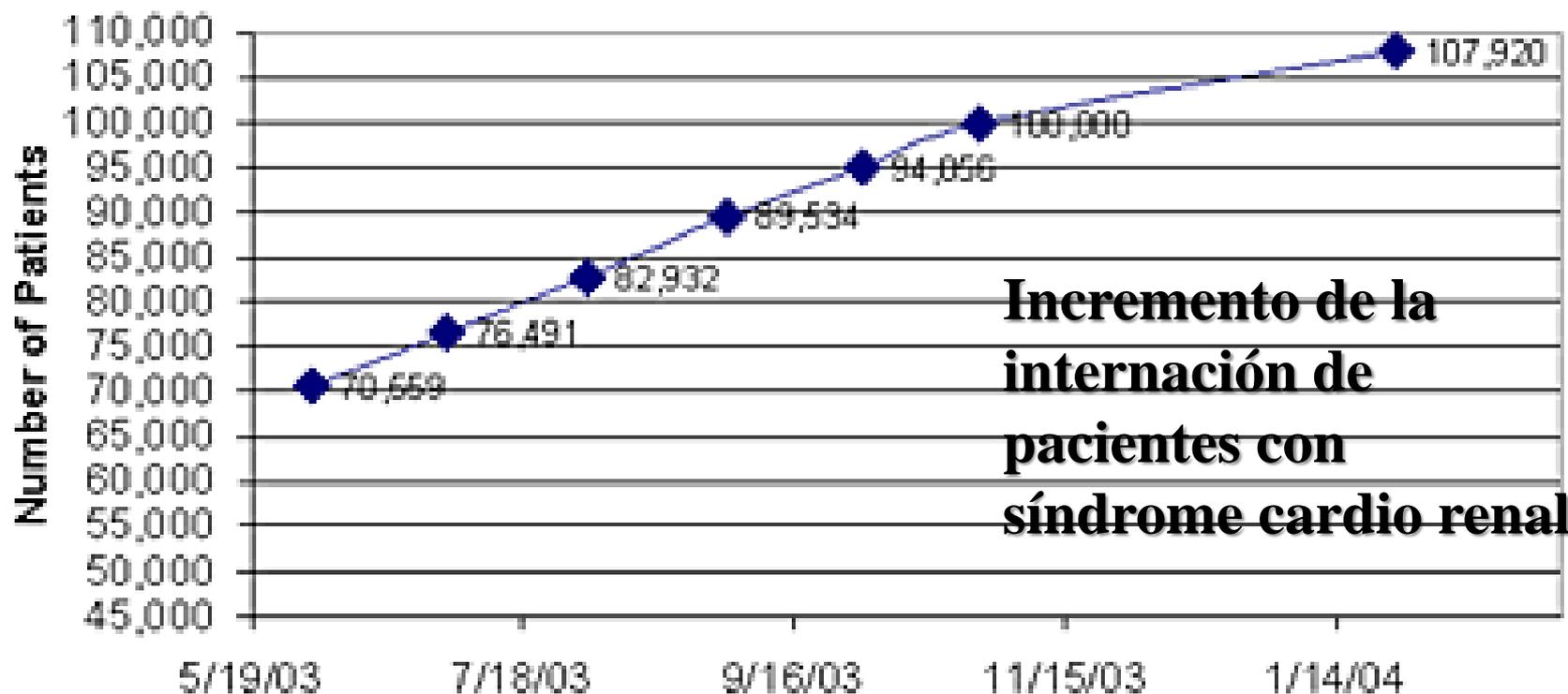


ATENCION!!!!



Patient Hospitalization Episodes in ADHERE End 2003 – Now (> 170,000 end 2004)

Cumulative Patient Episodes Enrolled

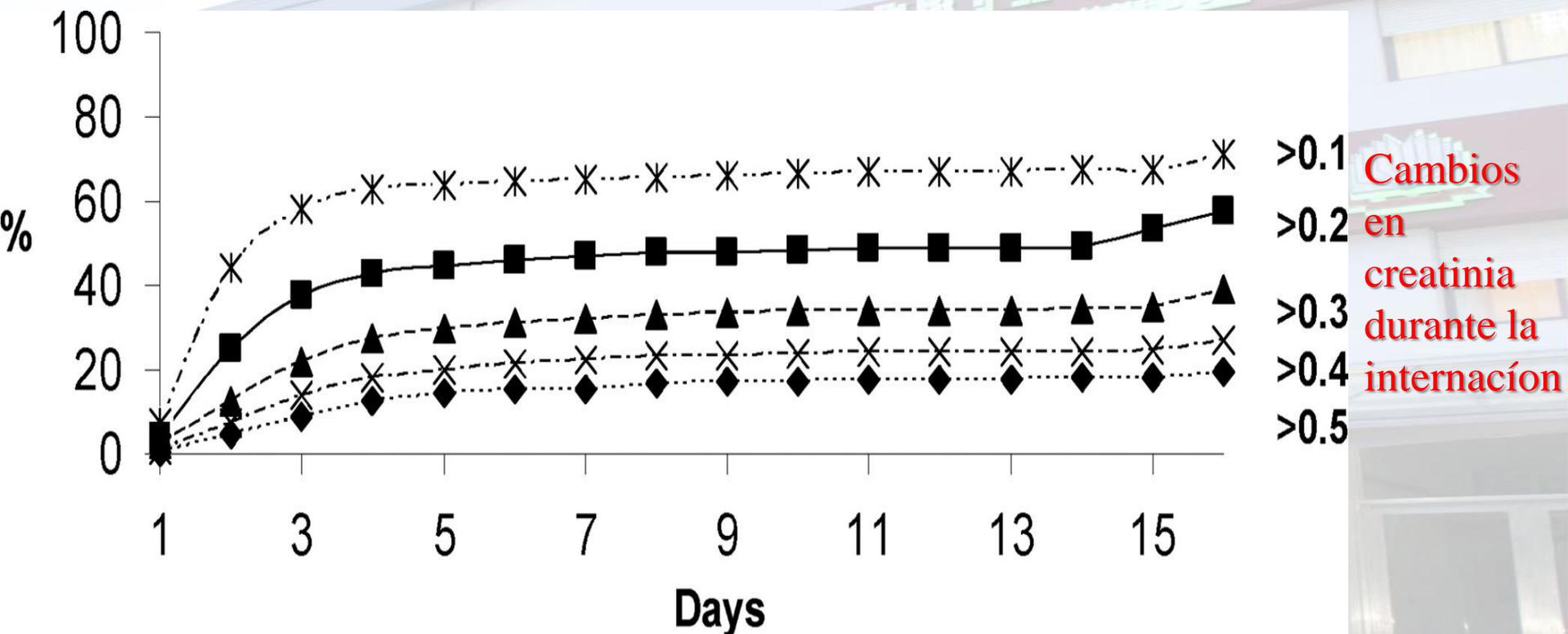


**Incremento de la
internación de
pacientes con
síndrome cardio-renal**

First enrollment 10-1-01

¿Mejoramos la
creatinina de nuestros
pacientes durante la
internación?

The frequency and time course of developing an increase in creatinine in patients hospitalized with HF. The percent of patients with an increase (by that time in the hospitalization) in creatinine of at least the value indicated is shown.



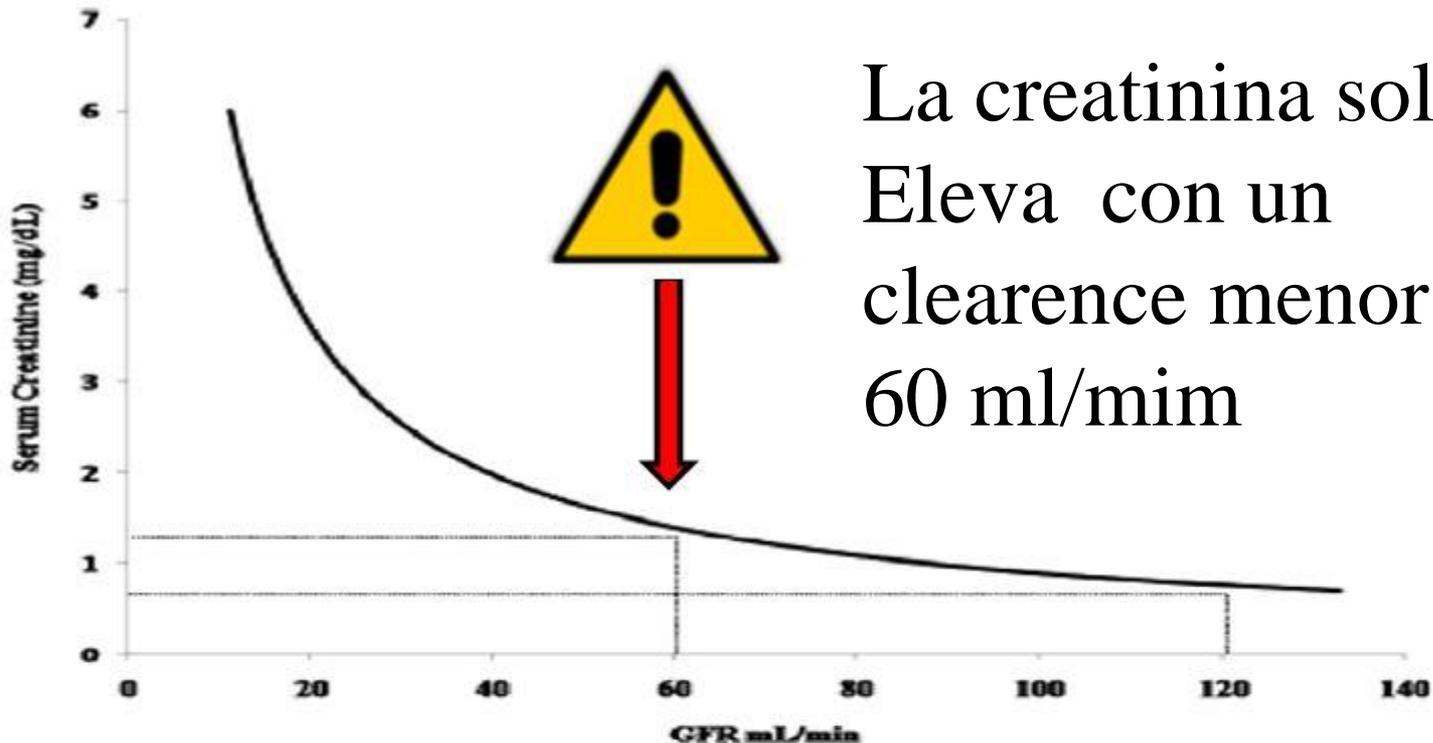
Jeremy S. Bock, and Stephen S. Gottlieb *Circulation*.
2010;121:2592-2600

Entonces con el
dosaje de cretinina
llegamos tarde !!!



La urea y creatinina se elevan cuando el daño renal ya se ha establecido.

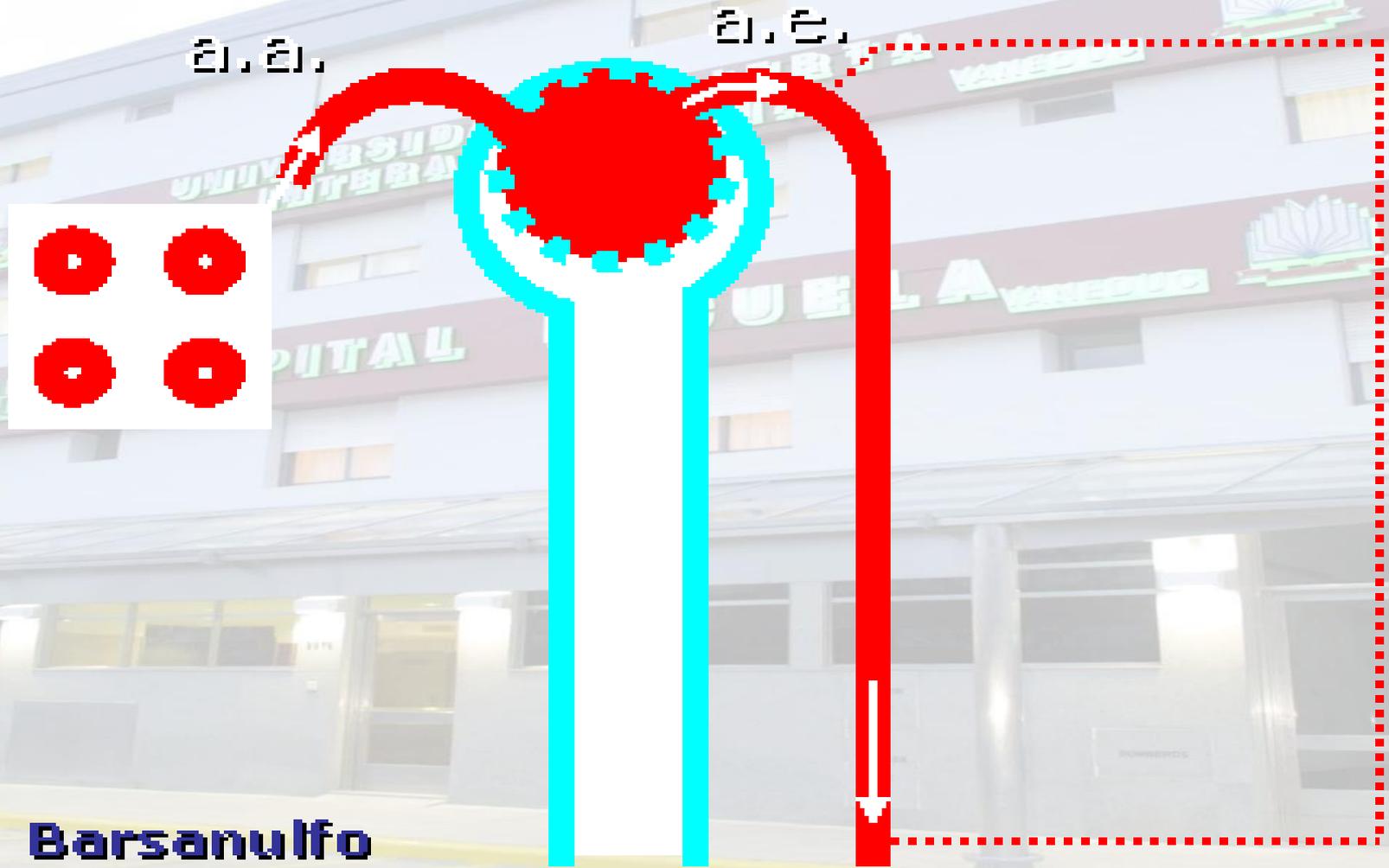
Por tanto, son necesarios parámetros que de una **forma precoz** alerten sobre la existencia de una disfunción renal



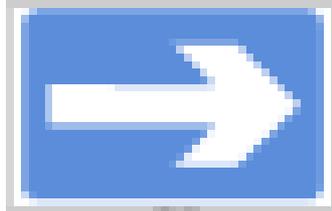
La creatinina solo se Eleva con un clearance menor de 60 ml/min

Figure 1. Relationship between glomerular filtration rate (GFR) and serum creatinine (SCr). Large changes in GFR (e.g., 50% decrease from 120 mL/min to 60 mL/min) are reflected in only small changes in SCr (0.7 mg/dL to 1.2 mg/dL).

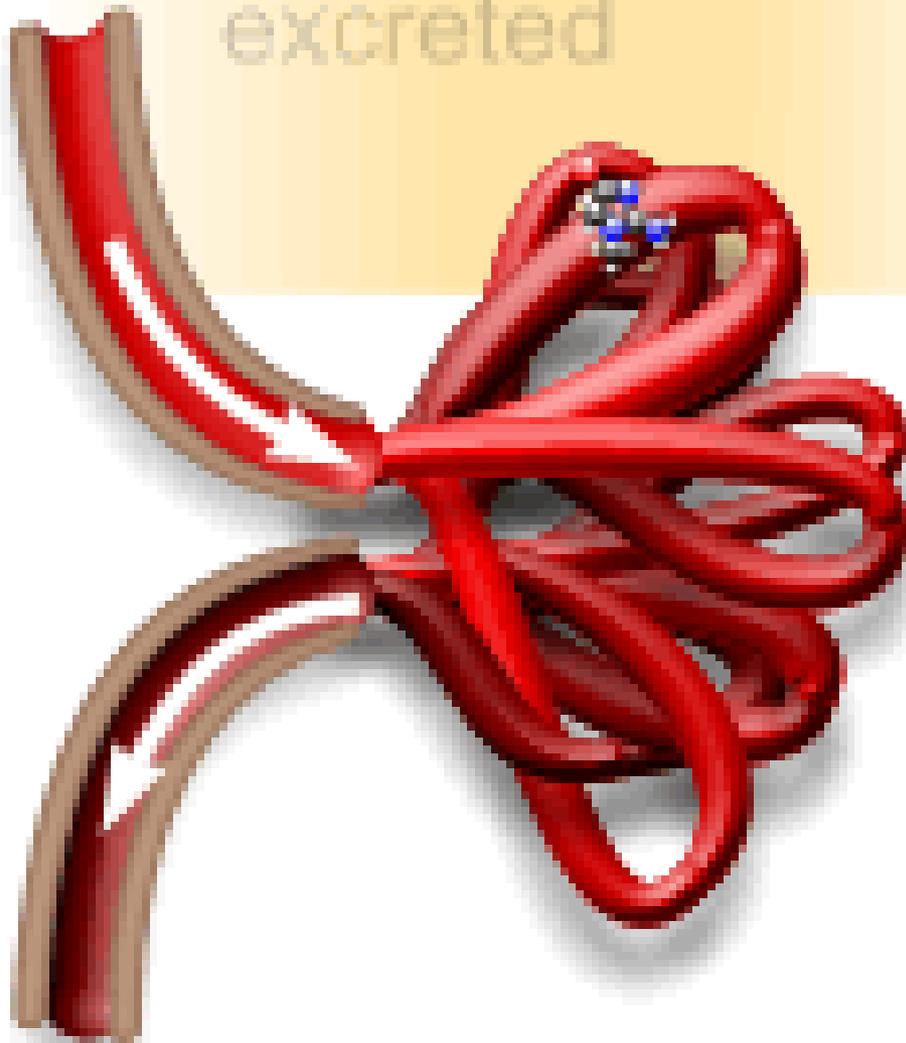
Clearance renal de uma substância



Barsanulfo



excreted



Ucr = Concentración urinaria de creatinina, mg/dl.

V = Volumen del flujo urinario, ml/min.

Pcr = Concentración de creatinina en plasma, mg/dl.

ASC = Área de superficie corporal, m².

$$C_{cr} = \frac{U_{cr} \times V \times 1,73}{P_{cr} \times ASC}$$



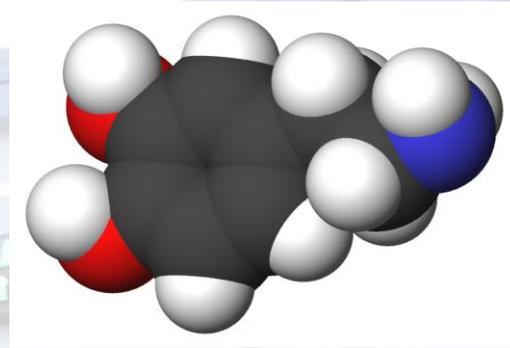


$$\text{Aclaramiento creatinina} = \frac{(140 - \text{Edad}) \times \text{Peso (en kilogramos)}}{72 \times \text{Creatinina en plasma (en mg/dl)}} \times 0.85 \text{ si es mujer}$$

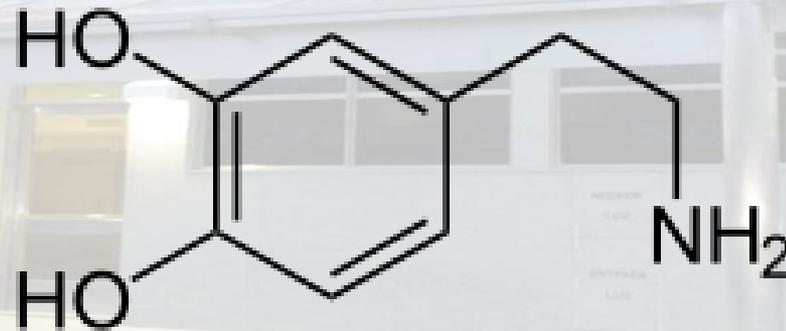




COMO CONDICIONAR TERAPEUTICAMENTE EL FILTRADO GLOMERULAR



Dopamina



DOPAMINE

noradrenaline release

β 1 - receptor

β 1 in ♥

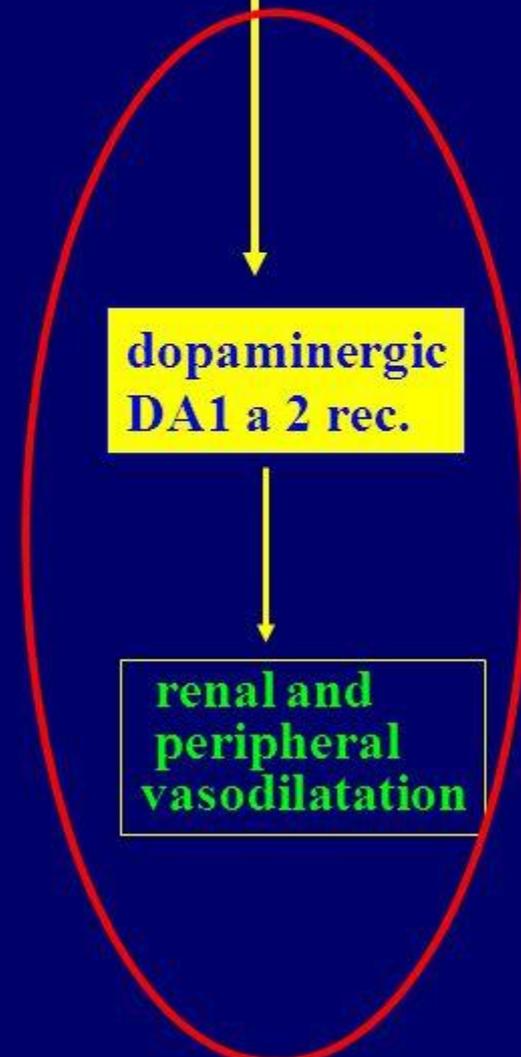
- inotropic
- chronotropic
- arrhythmogenic

α - receptor

vasoconstriction

**dopaminergic
DA1 a 2 rec.**

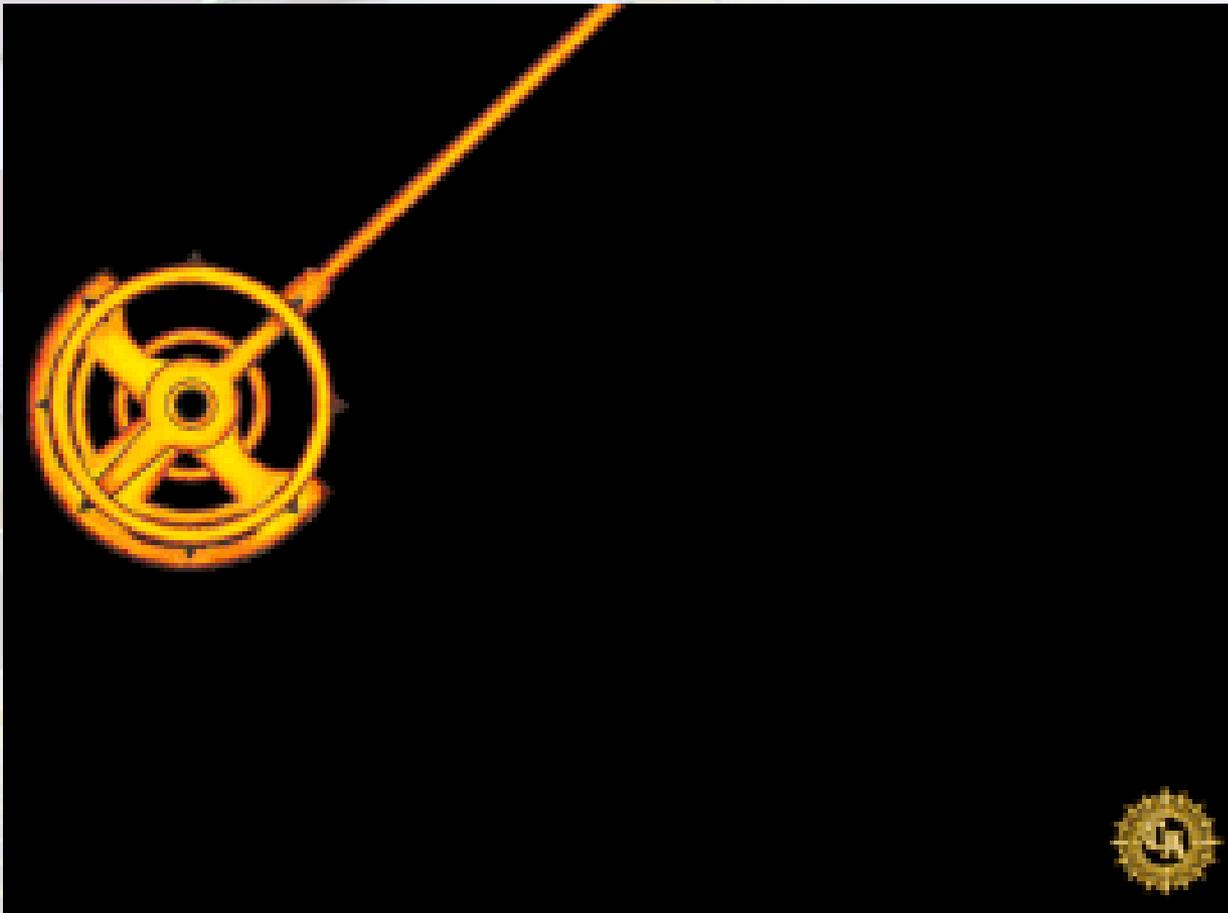
**renal and
peripheral
vasodilatation**



¿Alguien sabe si la dopamina realmente modifica el filtrado glomerular?

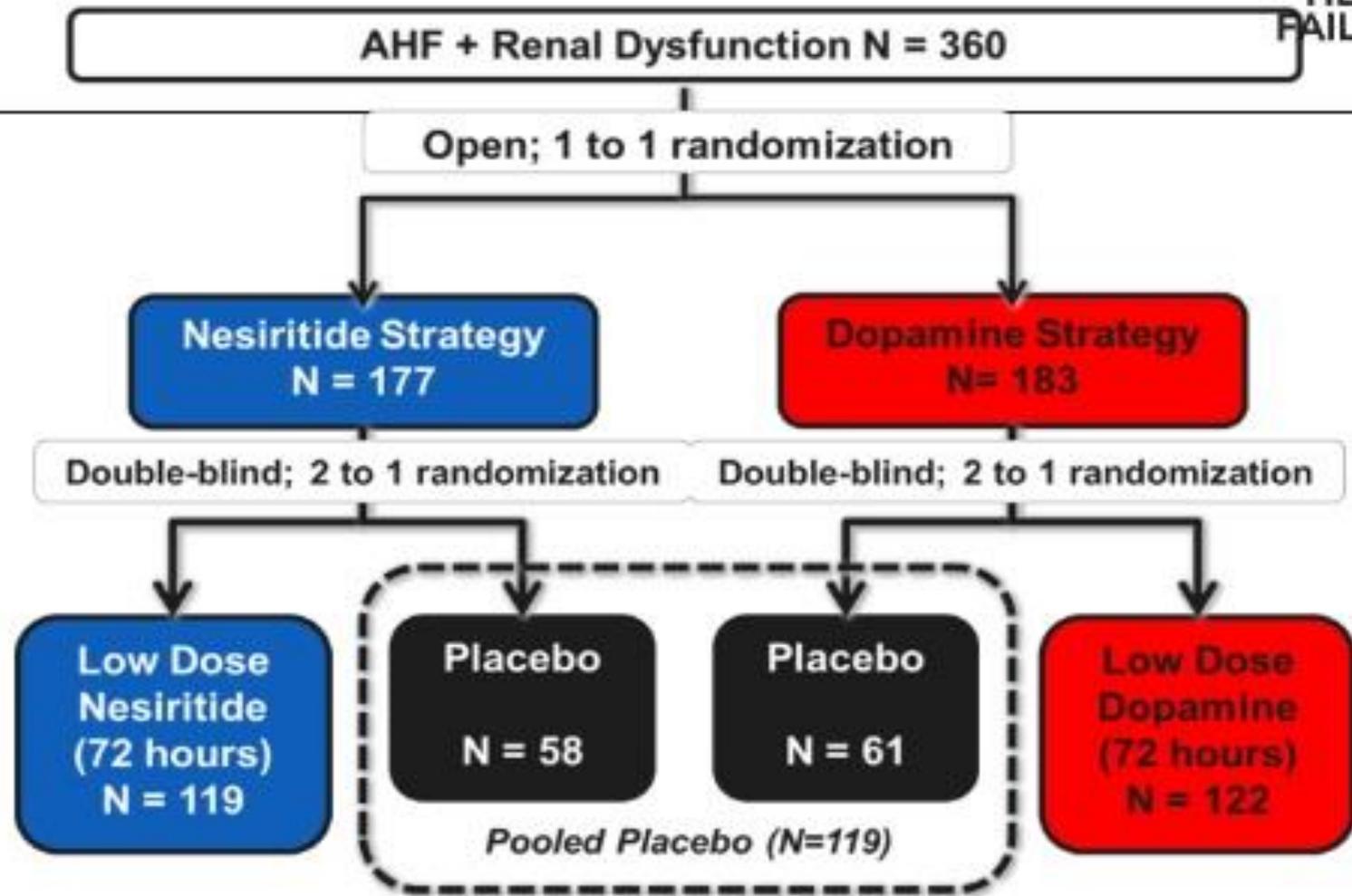


Efecto diurético de la Dopamina ¿verdad o mito?



Que pasa con la dopamina a dosis... “diuréticas”

ROSE Study Design

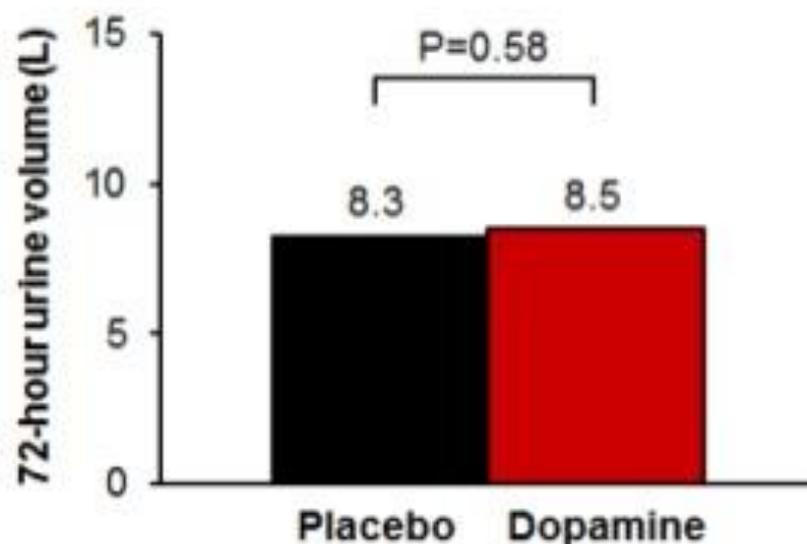


Standardized Diuretic Dosing For 1st 24 hours

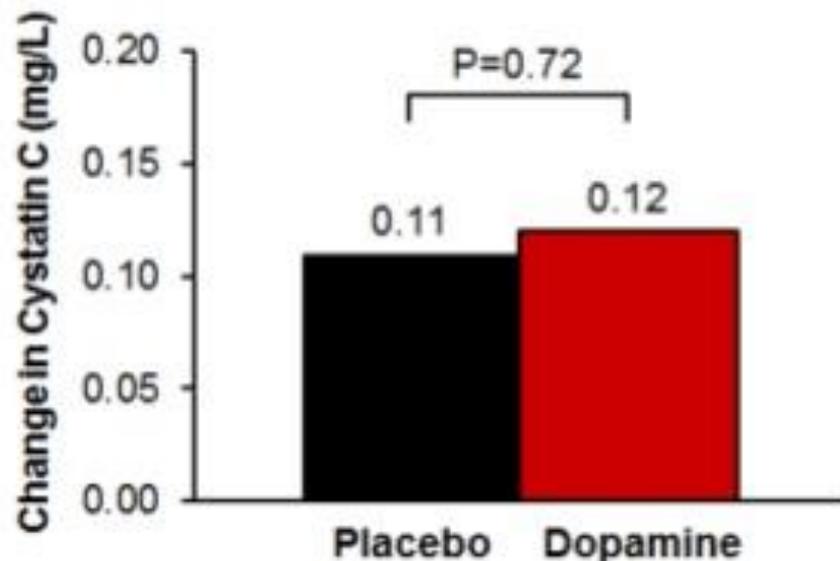
2.5 x Outpt Furosemide Equivalent in Divided (BID) IV Doses

Low Dose Dopamine: *Co-primary End-points*

72 Hour Urine Volume

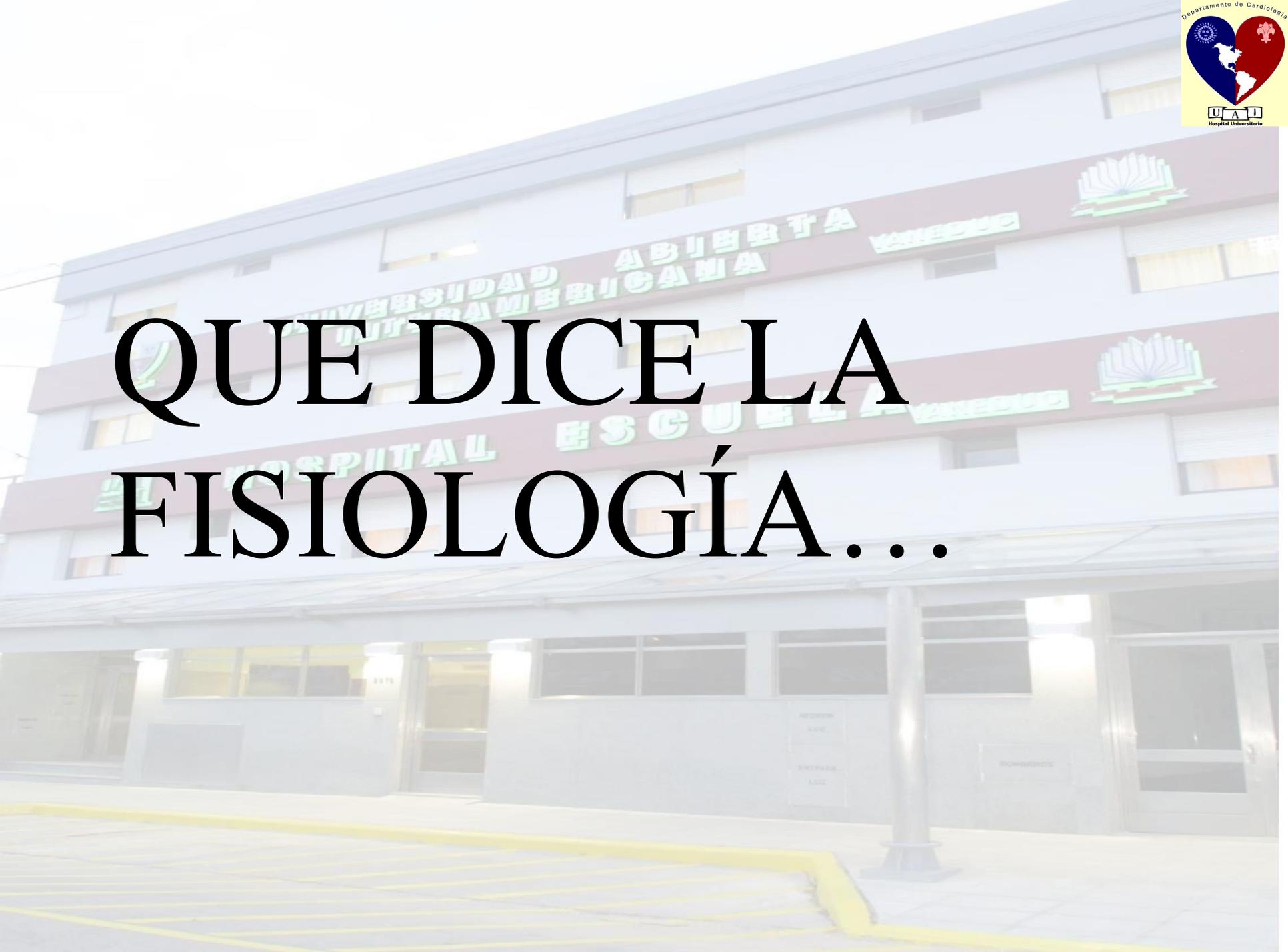


Change in Cystatin-C





QUE DICE LA FISIOLOGÍA...



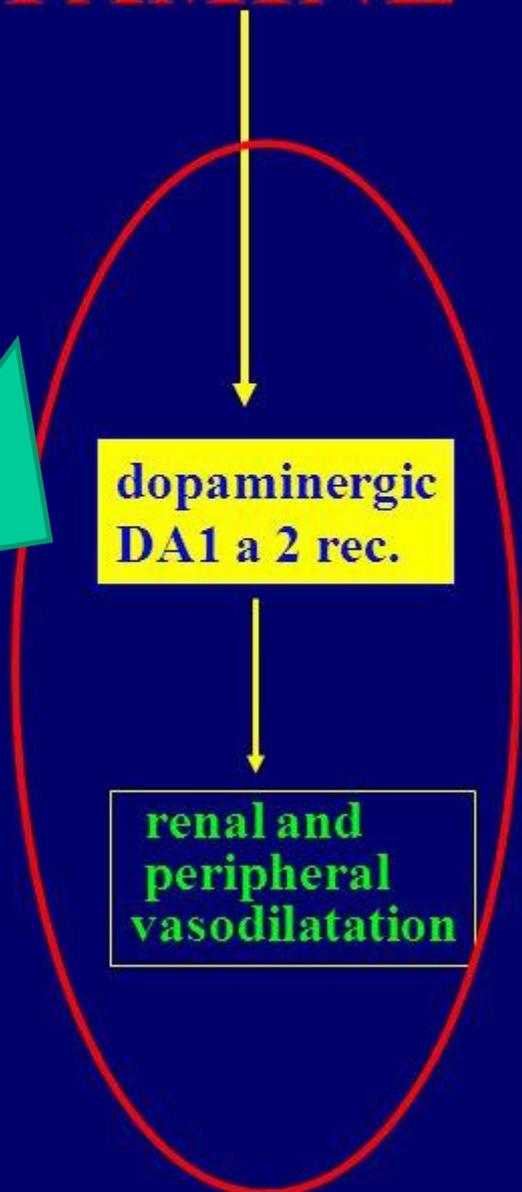
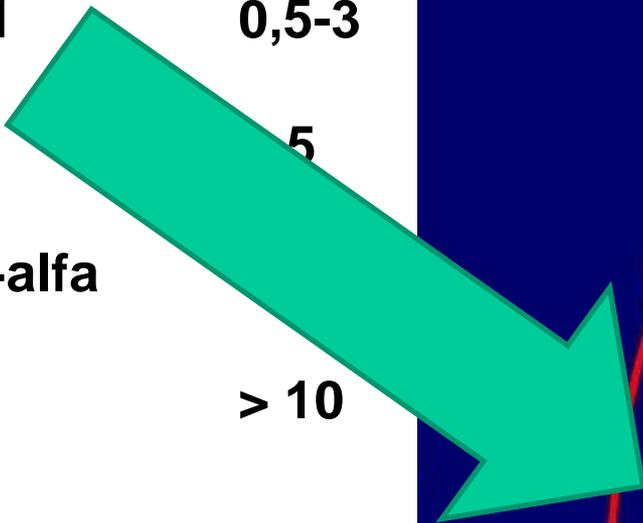
INOTROPICOS Y VASOPRESORES

<u>DROGA</u>	<u>MEC ACCION</u>	<u>PRESENT</u>
<u>DOSIS</u>		
Dopamina mcg/kg/m	Receptor DA1	0,5-3
	Receptor B1 amp	5
"	Receptor B1+alfa 200 mg	
"	Receptor alfa	> 10
Dobutamina mcg/kg/m	Receptor B1 amp Receptor B2? 250 mg	2-20
Isoproterenol mcg/min	Receptor B1 y B2 1-2 mg	1-6
Adrenalina	Receptor B1 y B2	1-2

DOPAMINE

dopaminergic
DA1 a 2 rec.

renal and
peripheral
vasodilatation

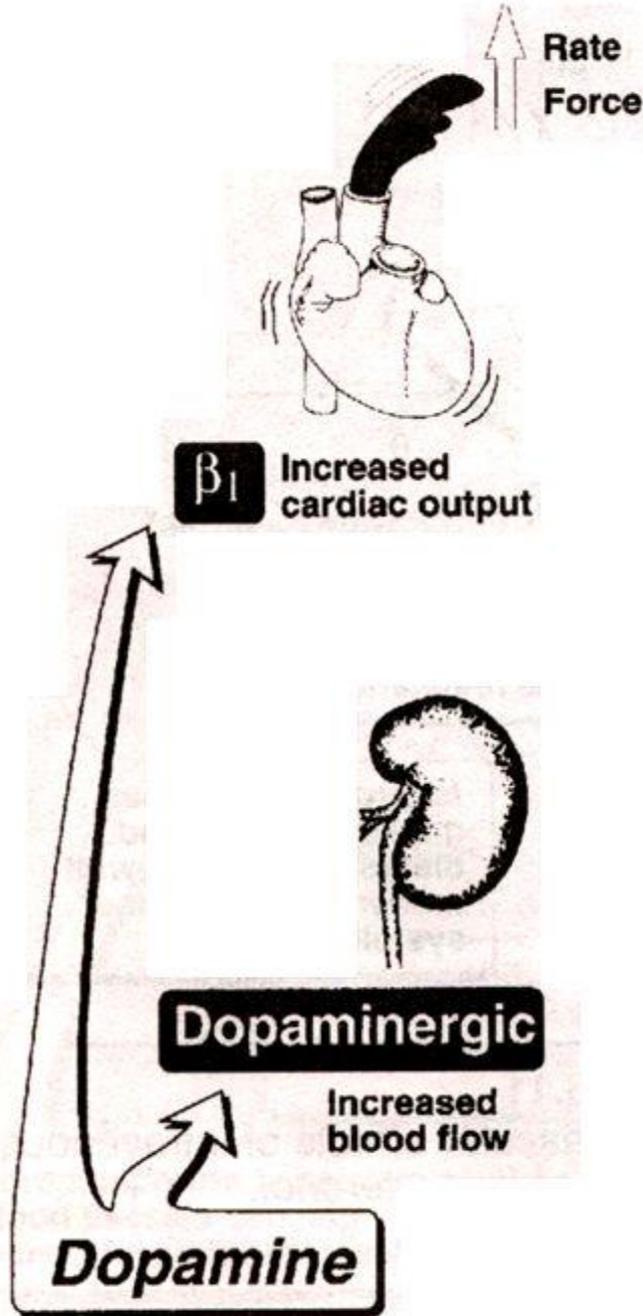


The image shows the exterior of a large, modern building with a light blue facade and a prominent red horizontal band. The red band contains the text 'UNIVERSIDAD AMERICANA' in Spanish and 'AMERICAN UNIVERSITY' in English, along with a logo of an open book. Below this, the text 'HOSPITAL ESCUELA' is visible. The building has several windows and a glass entrance area. A yellow curb is visible in the foreground.

¿Solo

vasodilatación?

Dopamine



Pharmacological effects:

α , β receptor, dopaminergic receptor agonists

(1) Cardiac effects : β_1 receptor, weak

(2) Vascular effects :

DA receptor: vasodilatation of renal, mesenteric arteries (small doses);

α_1 receptor: vasoconstriction of skin, mesenteric/renal vessels (larger doses)

La Biblioteca Cochrane

Barrington K, Brion LP Dopamina versus ningún tratamiento para prevenir la disfunción renal en recién nacidos prematuros tratados con indometacina *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford

La dopamina **mejoró la diuresis**
[DMP: 0,68 ml/kg/hora
(IC del 95%: 0,22; 1,44)],
pero no hubo pruebas del efecto
sobre la creatinina sérica



La Biblioteca Cochrane

Barrington K, Brion LP Dopamina versus ningún tratamiento para prevenir la disfunción renal en recién nacidos prematuros tratados con indometacina *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford

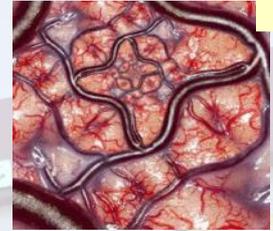
La dopamina **mejoró la diuresis**

[DMP: 0,68 ml/kg/hora
(IC del 95%: 0,22; 1,44)],
pero no hubo pruebas del efecto sobre la creatinina sérica



En Insuficiencia renal aguda

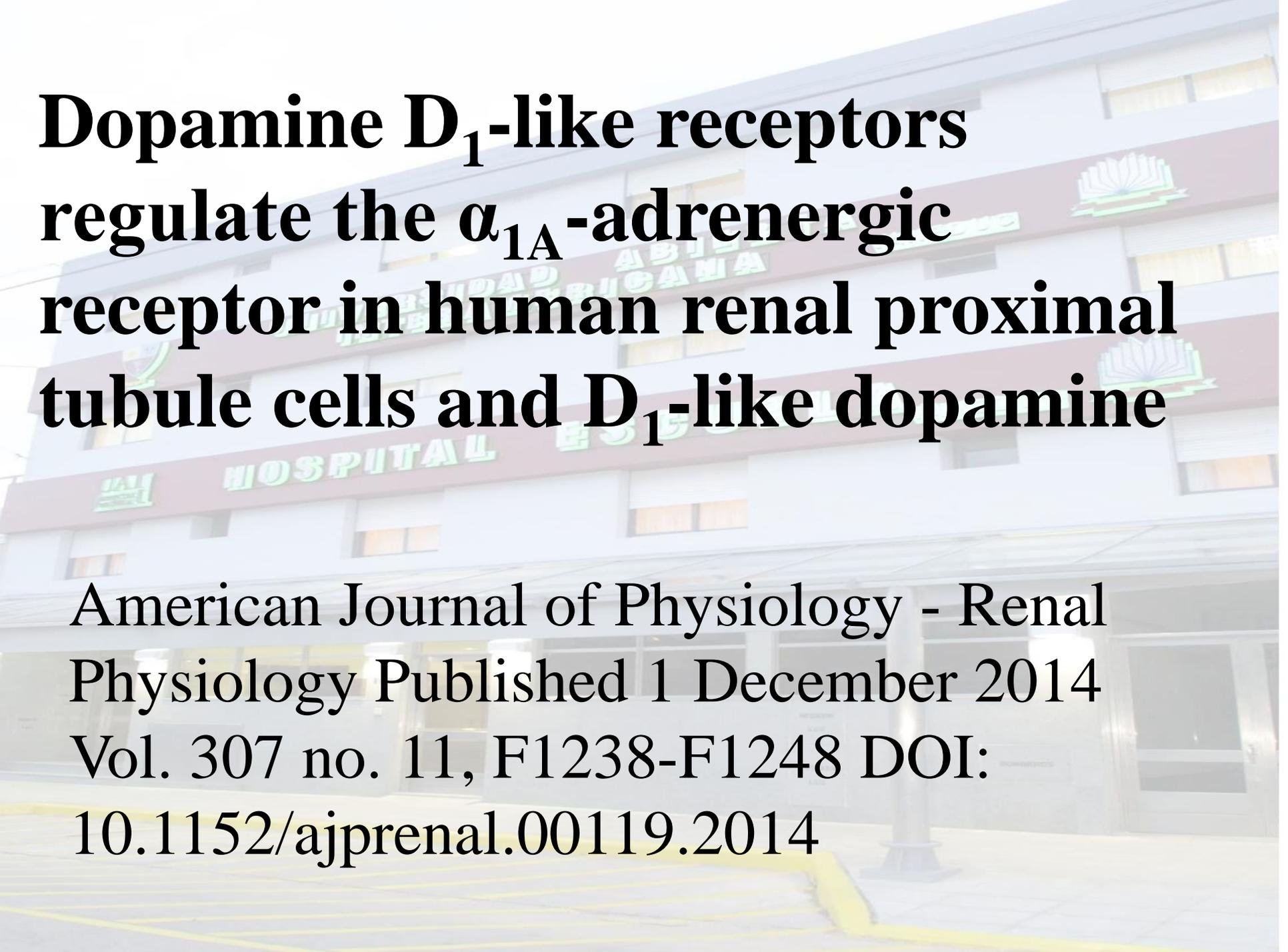
Incrementa el flujo plasmático renal
Filtración glomerular
Flujo urinario y promueve la natriuresis.



Entre 0,5 y 3,0 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$, se produce vasodilatación intrarrenal por activación de receptores específicos DA1

En dosis mayores a 3 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ y hasta 10 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$, dopamina se une a receptores alfa-adrenérgicos vasculares aumentando la frecuencia y el inotropismo cardíaco, elevando el débito cardíaco y secundariamente la perfusión renal.

Dosis superiores, con umbral de 5 y hasta 20 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$, hacen que los efectos beneficiosos tiendan a contrarrestarse por activación de receptores periféricos adrenérgicos alfa-1



Dopamine D₁-like receptors regulate the α_{1A} -adrenergic receptor in human renal proximal tubule cells and D₁-like dopamine

American Journal of Physiology - Renal
Physiology Published 1 December 2014
Vol. 307 no. 11, F1238-F1248 DOI:
[10.1152/ajprenal.001119.2014](https://doi.org/10.1152/ajprenal.001119.2014)

Lumen

D₅R

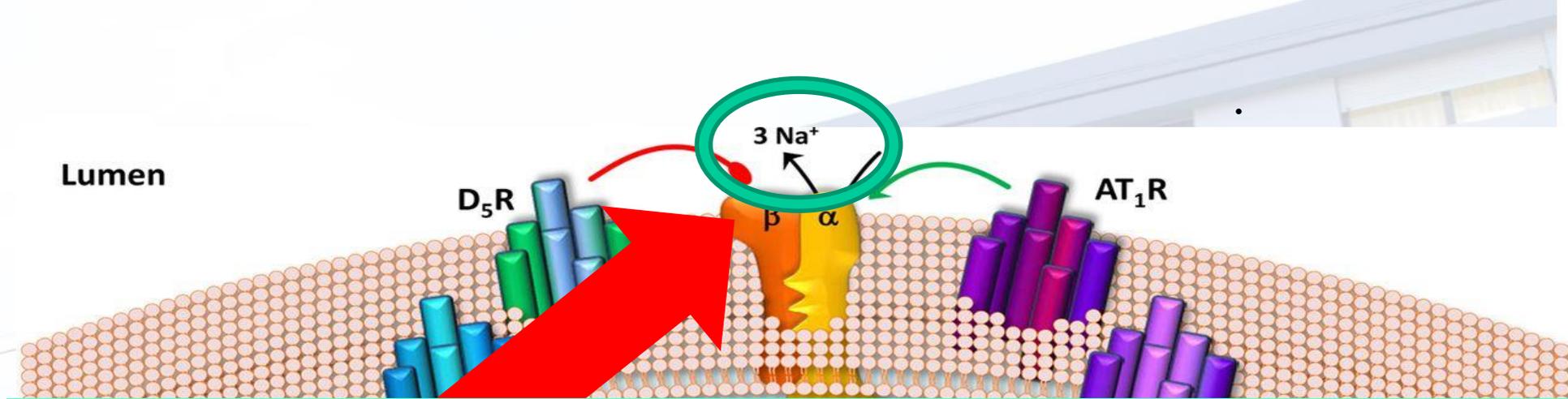
3 Na⁺

β

α

AT₁R

La dopamina reduce la absorción de sodio y agua en el túbulo contorneado proximal





Fármacos que incrementan el flujo plasmático renal

–Serelaxina

–Ularitide

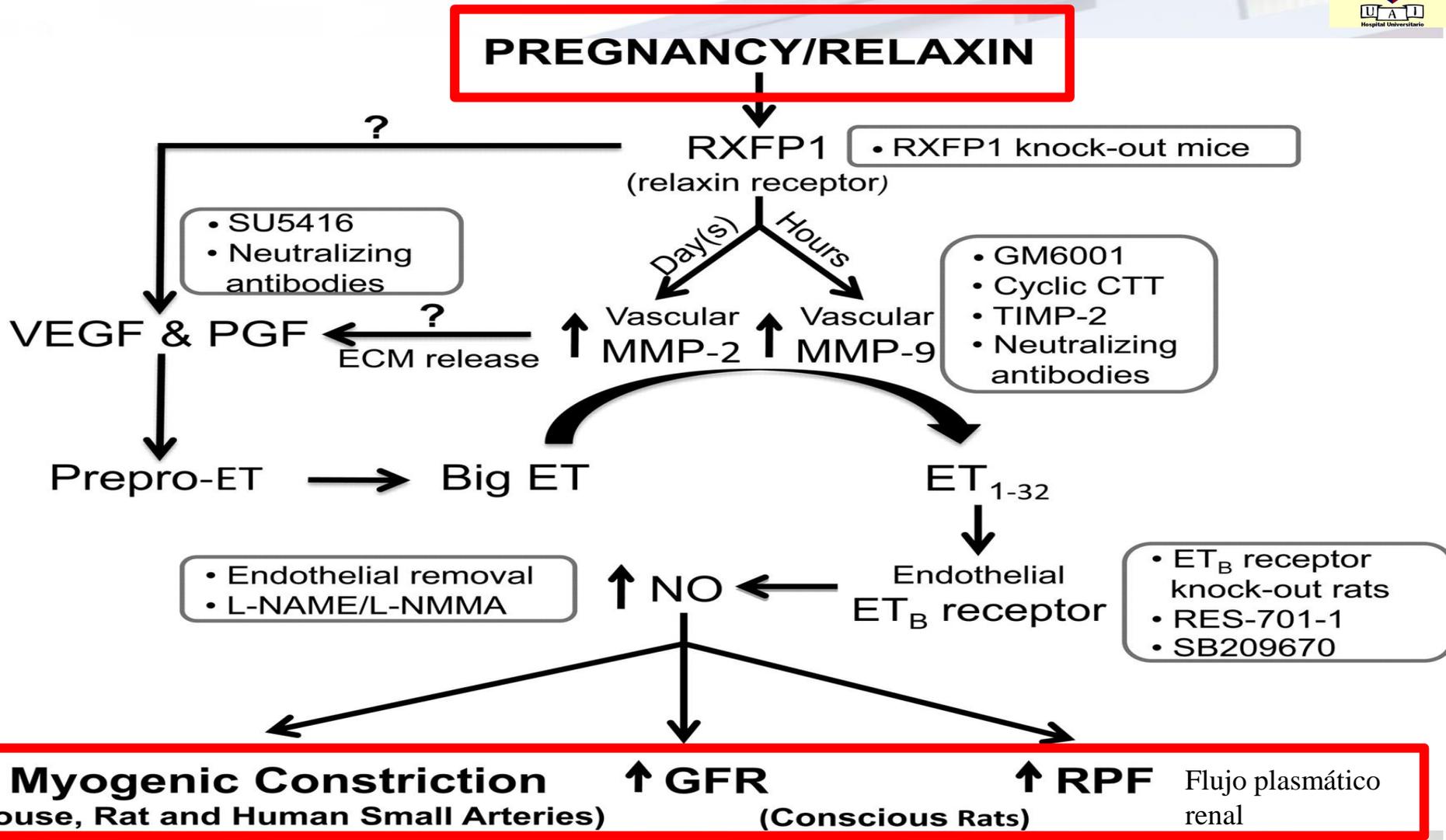
Estimulación y activación de la Guamilato ciclasa soluble En el citoplasma

serelaxina

Se producen en el cuerpo lúteo del ovario, la mama y, durante el embarazo, también en la placenta, corion, y decidua.

- **AUMENTO DEL 20 % VM CARDÍACO A PARTIR DEL PRIMER TRIMESTRE**
- **AUMENTO CLARENE DE CREATININA 30%**
- **AUMENTO DEL FLUJO PLASMÁTICO RENAL 45 %**

Working model of relaxin sustained-vasodilatory response.



Kirk P. Conrad *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*
 2011;301:R267-R275

AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY

Regulatory, Integrative and Comparative Physiology



RELAX

Serelaxin
Trial
Program

Effects of serelaxin in subgroups of patients with acute heart failure: results from RELAX-AHF

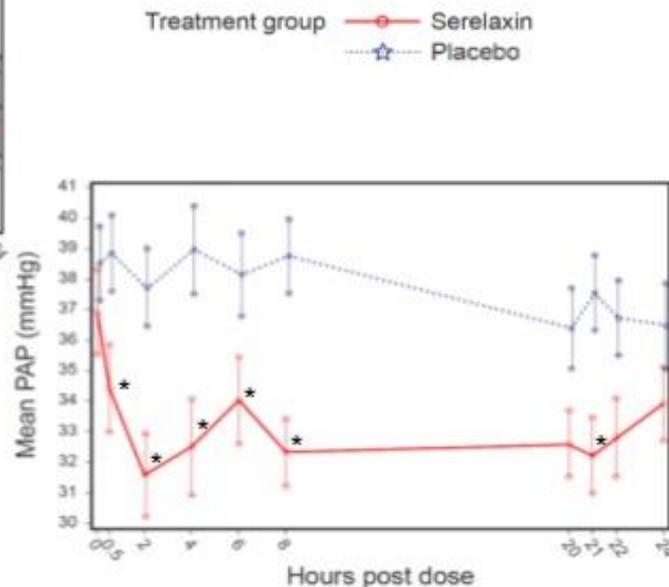
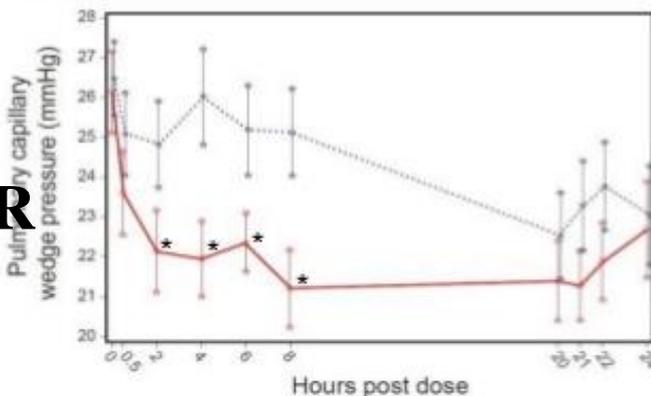
Marco Metra^{1*}, Piotr Ponikowski², Gad Cotter³, Beth A. Davison¹, G. Michael Felker⁴, Gerasimos Filippatos⁵, Barry H. Greenberg⁶, Tsushung A. Hua⁷, Thomas Severin⁸, Elaine Unemori⁹, Adriaan A. Voors¹⁰, and John R. Teerlink¹¹

¹Cardiology, Department of Medical and Surgical Sciences, Pulmonary Division, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, NC, USA; ²DAK Cardiovascular, Greece; ³University of California San Diego, San Diego, CA, USA; ⁴Novo Nordisk Inc., a Member of the Novartis Group of Companies, San Carlos, CA, USA; ⁵San Francisco General Hospital, University of California, San Francisco, CA, USA; ⁶San Francisco General Hospital, University of California, San Francisco, CA, USA; ⁷San Francisco General Hospital, University of California, San Francisco, CA, USA; ⁸San Francisco General Hospital, University of California, San Francisco, CA, USA; ⁹San Francisco General Hospital, University of California, San Francisco, CA, USA; ¹⁰San Francisco General Hospital, University of California, San Francisco, CA, USA; ¹¹San Francisco General Hospital, University of California, San Francisco, CA, USA

Received 1 July 2014; revised 1 August 2014; accepted 1 August 2014



Hemodynamic Effects of Serelaxin in Patients with Acute Heart Failure



**REDUCE LA
PRESION CAPILAR
PULMONAR**

**REDUCE LA
PRESION Arterial
PULMONAR**

EXPEDITED PUBLICATION

Effect of Serelaxin on Cardiac, Renal, and Hepatic Biomarkers in the Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) Development Program

Correlation With Outcomes

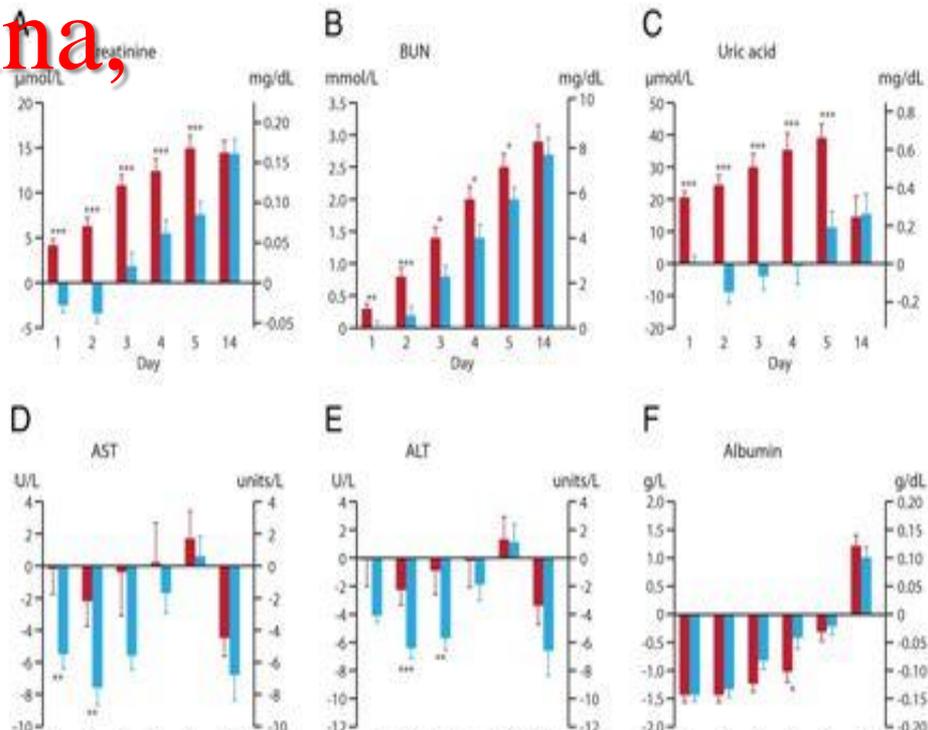
Marco Metra, MD,* Gad Cotter, MD,† Beth A. Davison, PHD,† G. Michael Felker, MD, MHS,‡ Gerasimos Filippatos, MD,§ Barry H. Greenberg, MD,|| Piotr Ponikowski, MD, PHD,¶ Elaine Unemori, PHD,# Adriaan A. Voors, MD, PHD,** Kirkwood F. Adams, JR, MD,†† Maria I. Dorobantu, MD,‡‡ Liliana Grinfeld, MD,§§ Guillaume Jondeau, MD, PHD,||| Alon Marmor, MD,¶¶ Josep Masip, MD,## Peter S. Pang, MD,*** Karl Werdan, MD,††† Margaret F. Prescott, PHD,‡‡‡ Christopher Edwards, BS,† Sam L. Teichman, MD,# Angelo Trapani, PHD,‡‡‡ Christopher A. Bush, PHD,‡‡‡ Rajnish Saini, MD,‡‡‡ Christoph Schumacher, PHD,§§§ Thomas Severin, MD,§§§ John R. Teerlink, MD,||||| for the RELAX-AHF Investigators



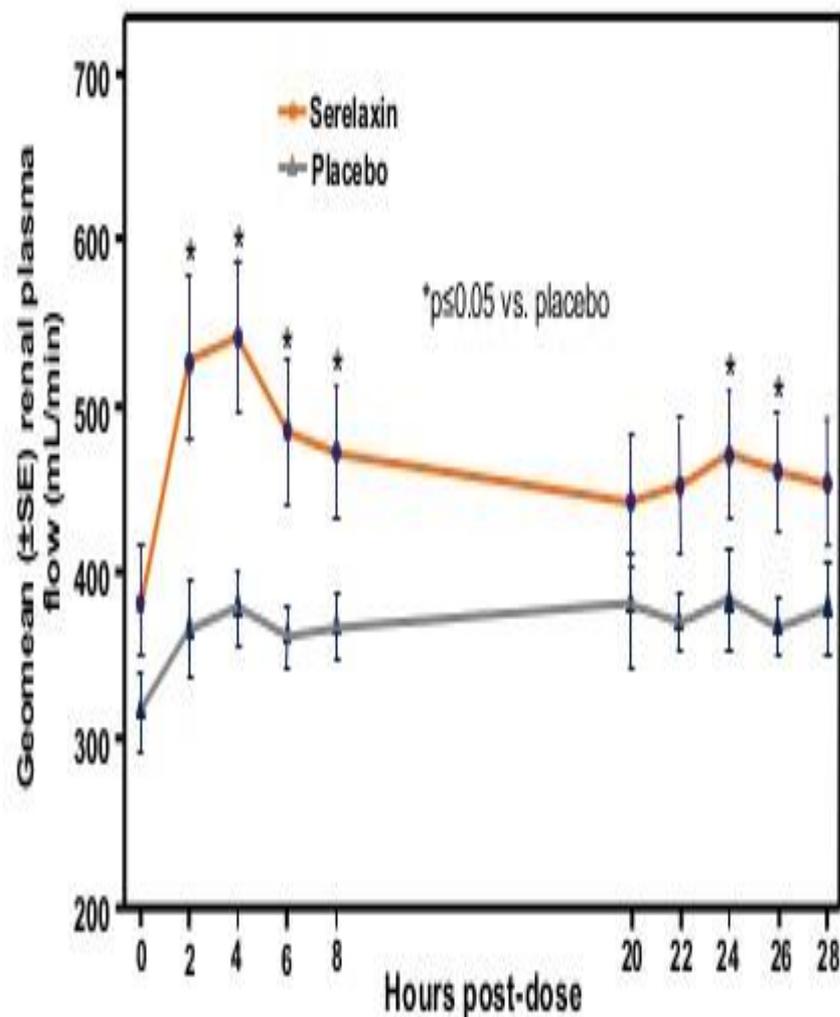
From: Effect of Serelaxin on Cardiac, Renal, and Hepatic Biomarkers in the Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) Development Program: Correlation With Outcomes

J Am Coll Cardiol. 2013;61(2):196-206. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.005

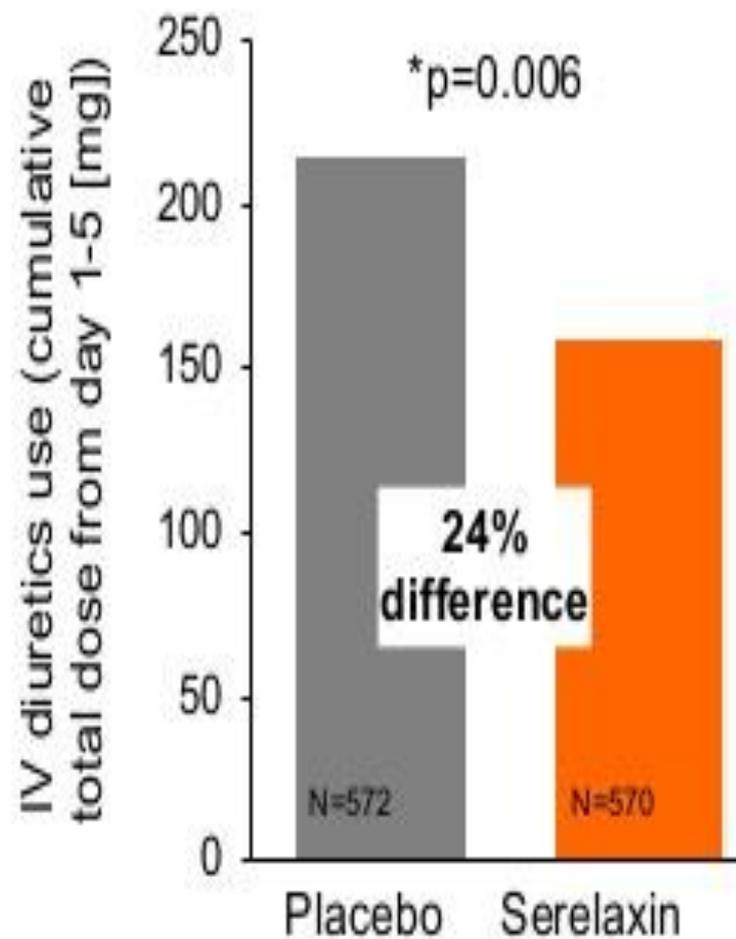
Redujo concentraciones
 de Creatinina,
 Urea,
 TGO
 TGP

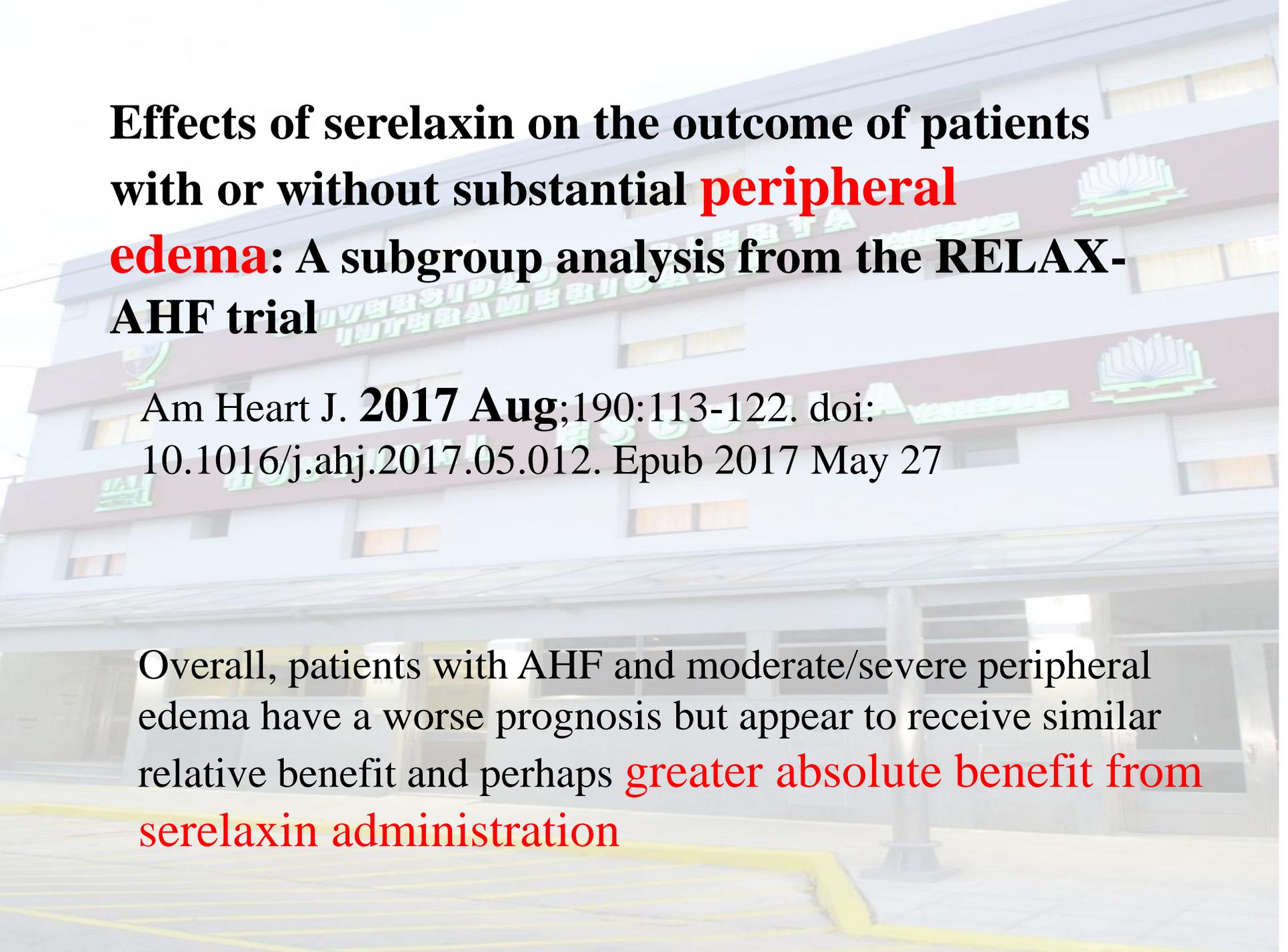


Renal Hemodynamic Effects of Serelaxin in Patients with Chronic Heart Failure



Less use of IV diuretics serelaxin group





Effects of serelaxin on the outcome of patients with or without substantial **peripheral edema: A subgroup analysis from the RELAX-AHF trial**

Am Heart J. **2017 Aug**;190:113-122. doi: 10.1016/j.ahj.2017.05.012. Epub 2017 May 27

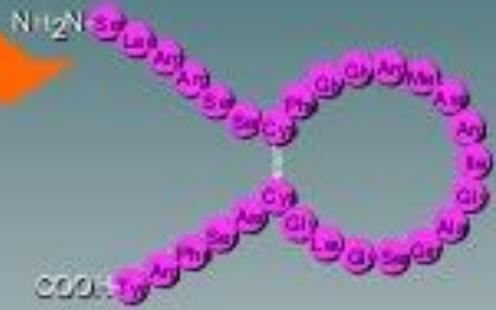
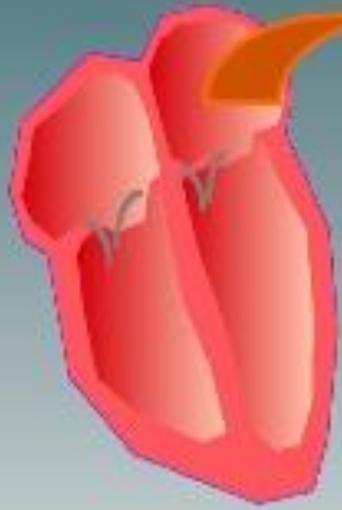
Overall, patients with AHF and moderate/severe peripheral edema have a worse prognosis but appear to receive similar relative benefit and perhaps **greater absolute benefit from serelaxin administration**

Estimulación y activación de la Guamilato ciclasa soluble En el citoplasma

ulatitis



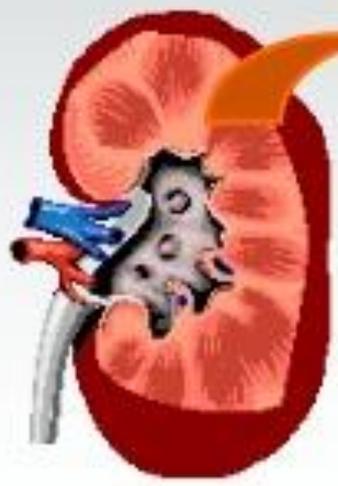
Ulatitide



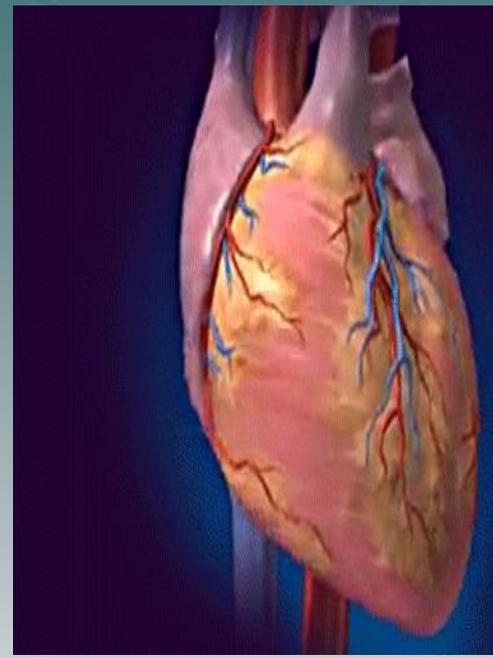
ANP



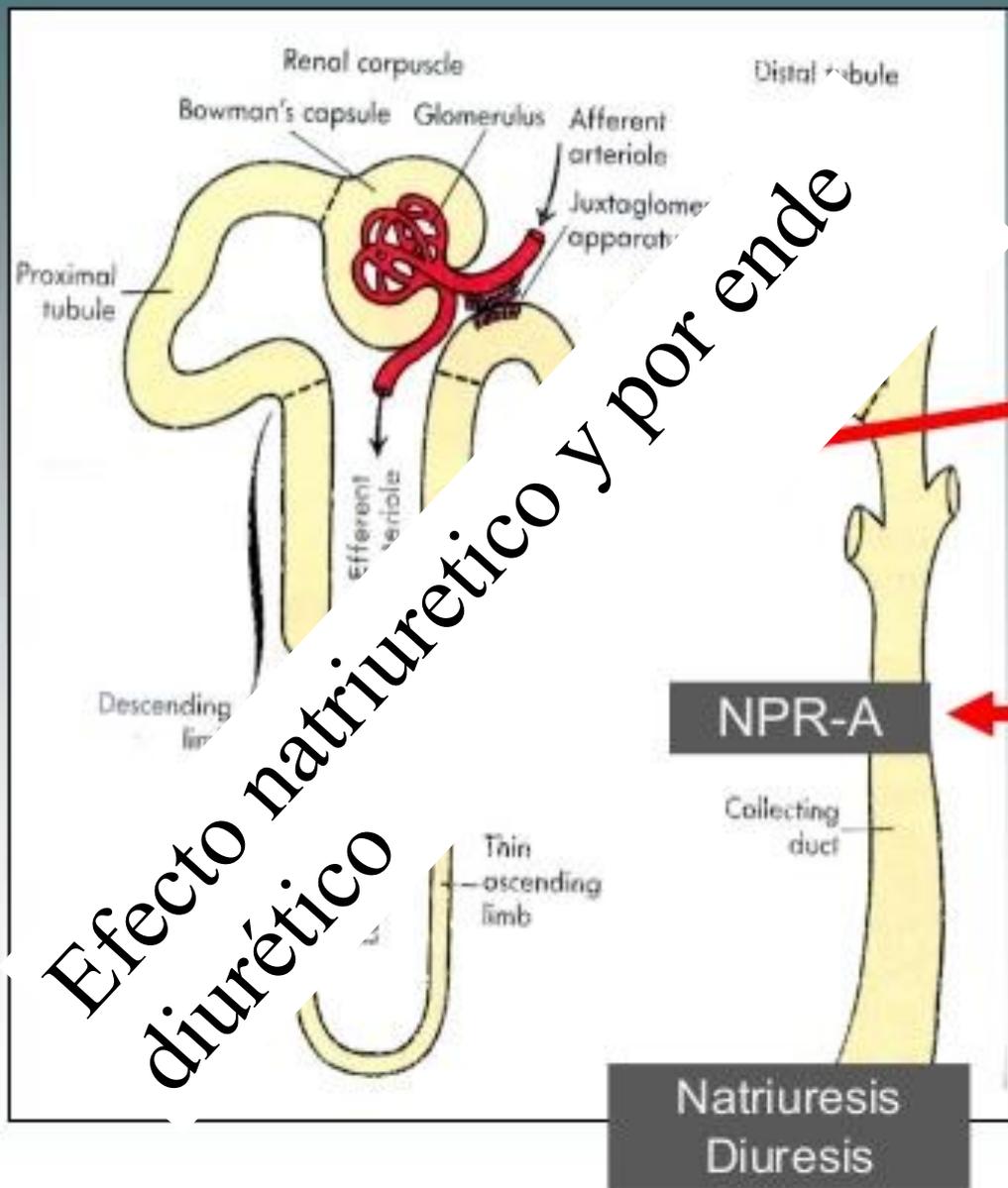
BNP



Urodilatin



Physiology of Urodilatin (INN: Ularitide)



Sintetizado por el túbulo contorneado distal

Excretado al lumen tubular

Inhibe la reabsorción de sodio via gmp cíclico

Clinical update

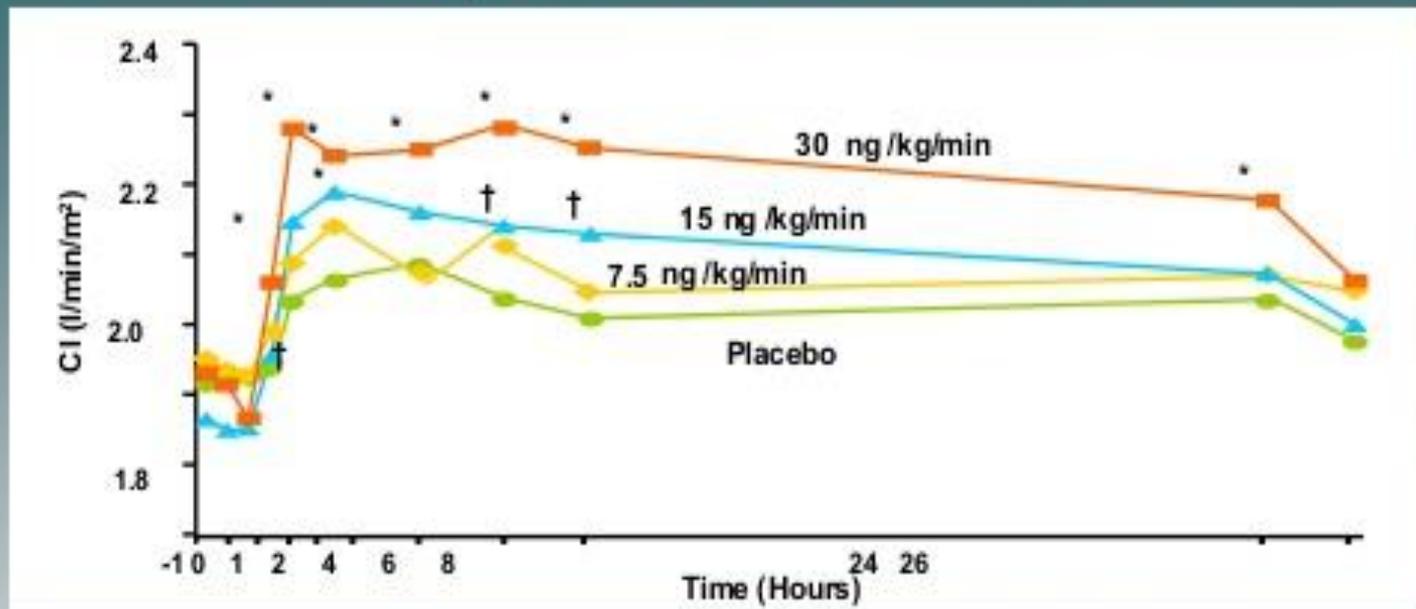
Ularitide for the treatment of acute decompensated heart failure: from preclinical to clinical studies

Stefan D. Anker^{1*}, Piotr Ponikowski², Veselin Mitrovic³, W. Frank Peacock⁴, and Gerasimos Filippatos⁵

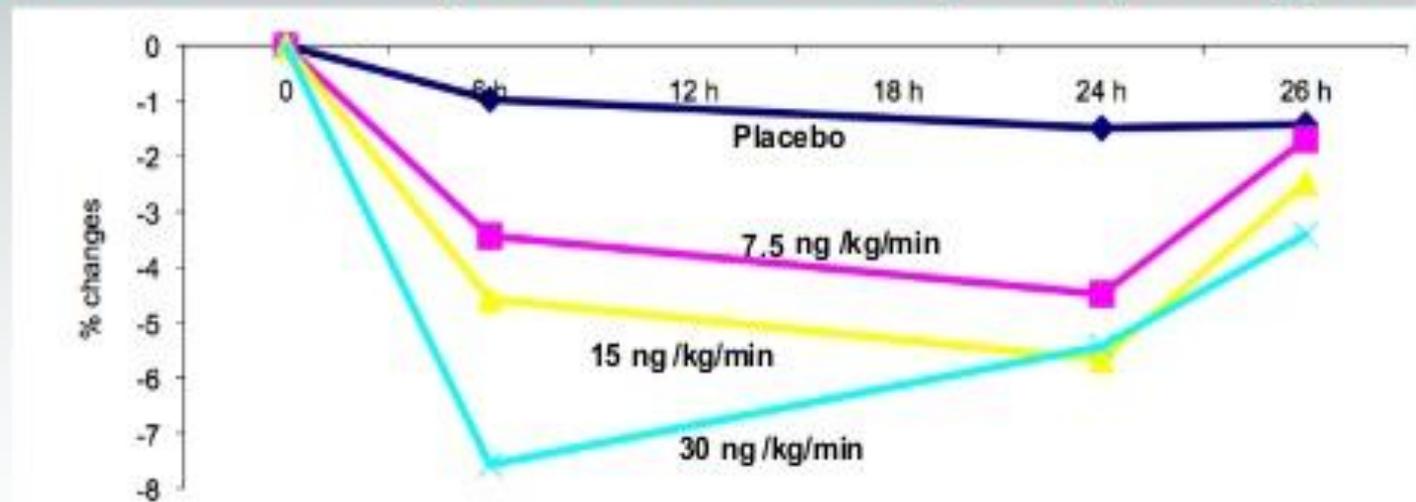
¹Department of Innovative Clinical Trials, University Medical Centre Göttingen, Göttingen, Germany; ²Medical University, Wrocław, Poland; ³Department of Cardiology, Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim, Germany; ⁴Emergency Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA; and ⁵Athens University Hospital Attikon, Athens, Greece

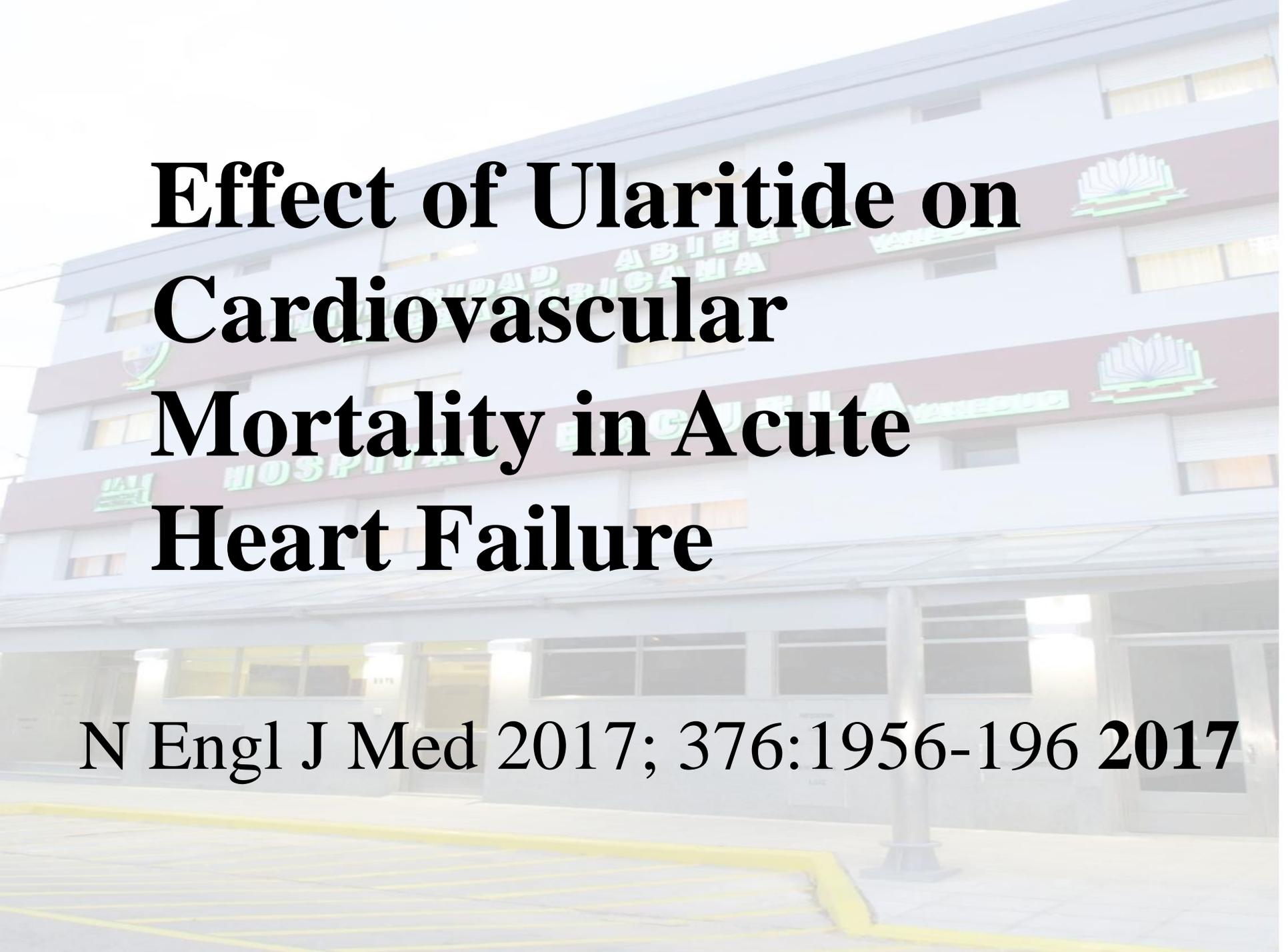
Received 14 July 2014; revised 20 November 2014; accepted 1 December 2014; online publish-ahead-of-print 10 February 2015

Ularitide improves the Cardiac Index



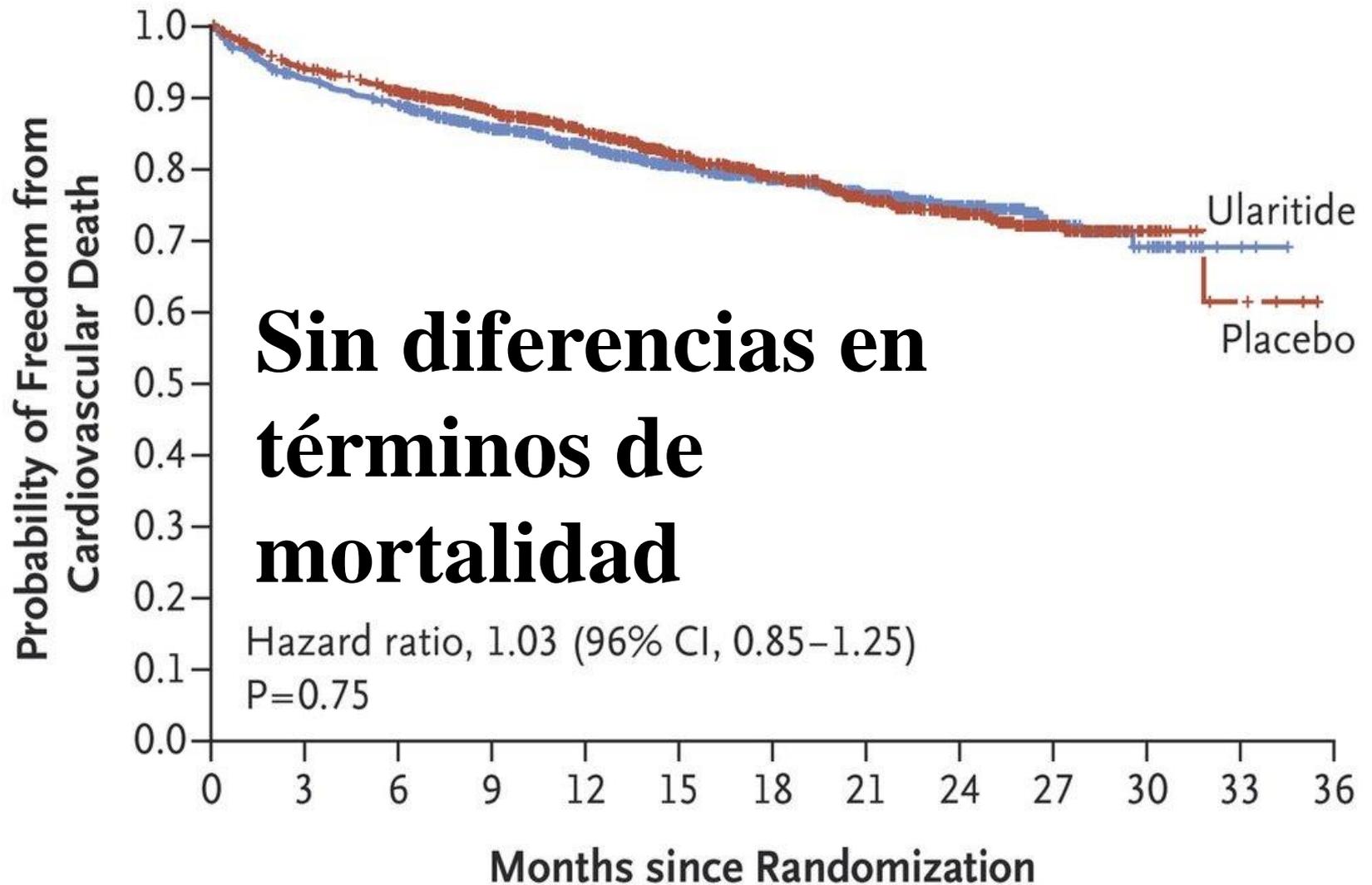
Ularitide Decreases Myocardial Consumption (Change from BL)





Effect of Ularitide on Cardiovascular Mortality in Acute Heart Failure

N Engl J Med 2017; 376:1956-196 2017



No. at Risk

Ularitide	1088	988	942	789	669	546	456	356	234	106	26	2	0
Placebo	1069	987	934	786	668	547	444	338	219	104	19	5	0

TUBULO CONTORNEADO PROXIMAL



TUBO CONTORNEADO PROXIMAL

INHIBIDORES DE LA REABSORCIÓN DE SODIO

DIURETICOS OSMOTICOS

- Manitol

DIURETICO INHIBIDORES DE LA ANIDRASA CARBONICA

- Acetazolamida

DIURÉTICOS DEL ASA

- Furosemida
- Bumetanida
- Torasemida

TIAZÍDICOS:

- Bendroflumetiácida
- Hidroclorotiazida
- Clortalidona
- Indapamida

AHORRADORES DE POTASIO

- Espironolactona
- Amilorida
- Triamtereno

INHIBIDORES DE LA REABSORCIÓN DE SODIO

DIURETICOS OSMOTICOS

- Manitol

DIURETICOS INHIBIDORES DE LA ANIDRASA CARBONICA

- Acetazolamida

DIURÉTICOS DEL ASA

- Furosemida
- Bumetanida
- Torasemida

TIAZÍDICOS:

- Bendroflumetiácida
- Hidroclorotiazida
- Clortalidona
- Indapamida

AHORRADORES DE POTASIO

- Espironolactona
- Amilorida
- Triamtereno

Túbulo contorneado proximal

- Diuréticos osmóticos
- Diuréticos bloqueantes de la anhidras carbónica

PROXIMAL CONVOLUTED TUBULE

Reabsorption (into blood) of filtered:

Water	65% (osmosis)
Na ⁺	65% (sodium-potassium pumps, symporters, antiporters)
K ⁺	65% (diffusion)
Glucose	100% (symporters and facilitated diffusion)
Amino acids	100% (symporters and facilitated diffusion)
Cl ⁻	50% (diffusion)
HCO ₃ ⁻	80–90% (facilitated diffusion)
Urea	50% (diffusion)
Ca ²⁺ , Mg ²⁺	variable (diffusion)

Secretion (into urine) of:

H ⁺	variable (antiporters)
NH ₄ ⁺	variable, increases in acidosis (antiporters)
Urea	variable (diffusion)
Creatinine	small amount

At end of PCT, tubular fluid is still isotonic to blood (300 mOsm/liter).

LOOP OF HENLE

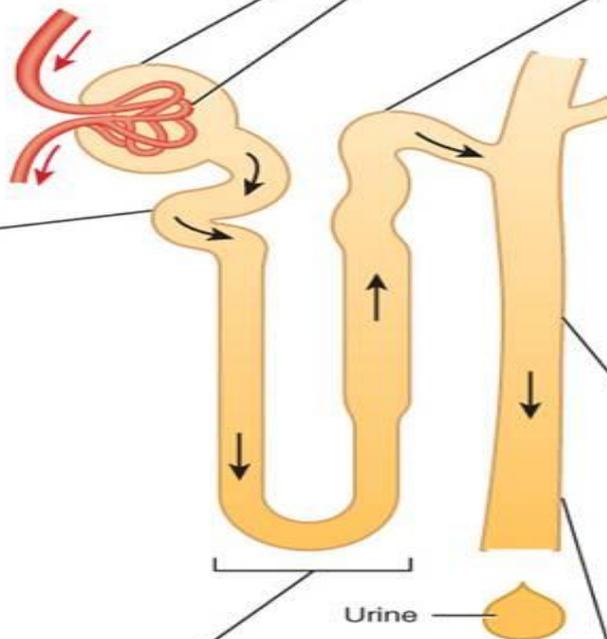
Reabsorption (into blood) of:

Water	15% (osmosis in descending limb)
Na ⁺	20–30% (symporters in ascending limb)
K ⁺	20–30% (symporters in ascending limb)
Cl ⁻	35% (symporters in ascending limb)
HCO ₃ ⁻	10–20% (facilitated diffusion)
Ca ²⁺ , Mg ²⁺	variable (diffusion)

Secretion (into urine) of:

Urea	variable (recycling from collecting duct)
------	---

At end of loop of Henle, tubular fluid is hypotonic (100–150 mOsm/liter).



RENAL CORPUSCLE

Glomerular filtration rate:

105–125 mL/min of fluid that is isotonic to blood

Filtered substances: water and all solutes present in blood (except proteins) including ions, glucose, amino acids, creatinine, uric acid

DISTAL CONVOLUTED TUBULE

Reabsorption (into blood) of:

Water	10–15% (osmosis)
Na ⁺	5% (symporters)
Cl ⁻	5% (symporters)
Ca ²⁺	variable (stimulated by parathyroid hormone)

PRINCIPAL CELLS IN LATE DISTAL TUBULE AND COLLECTING DUCT

Reabsorption (into blood) of:

Water	5–9% (insertion of water channels stimulated by ADH)
Na ⁺	1–4% (sodium-potassium pumps)
Urea	variable (recycling to loop of Henle)

Secretion (into urine) of:

K ⁺	variable amount to adjust for dietary intake (leakage channels)
----------------	---

Tubular fluid leaving the collecting duct is dilute when ADH level is low and concentrated when ADH level is high.

INTERCALATED CELLS IN LATE DISTAL TUBULE AND COLLECTING DUCT

Reabsorption (into blood) of:

HCO ₃ ⁻ (new)	variable amount, depends on H ⁺ secretion (antiporters)
Urea	variable (recycling to loop of Henle)

Secretion (into urine) of:

H ⁺	variable amounts to maintain acid-base homeostasis (H ⁺ pumps)
----------------	---

PROXIMAL CONVOLUTED TUBULE

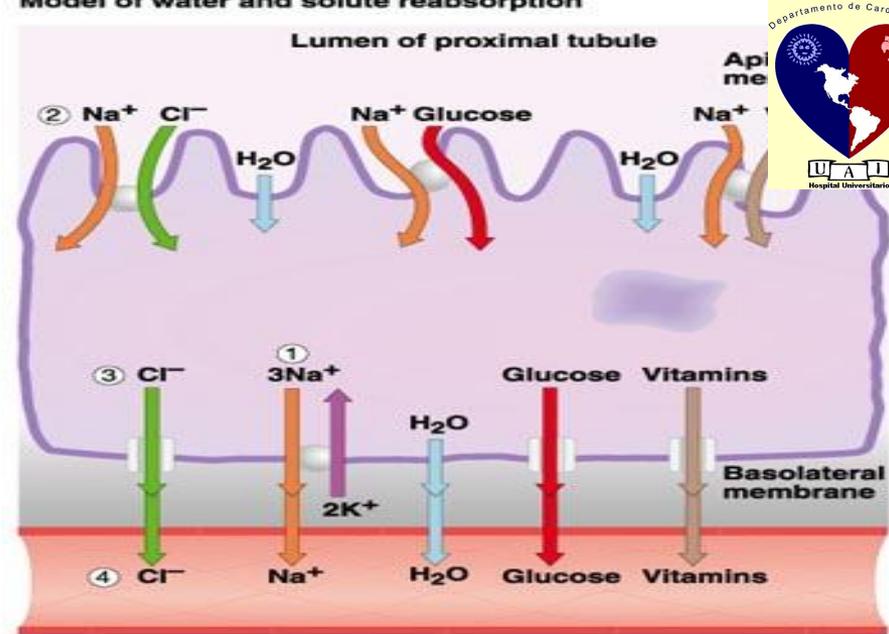
Reabsorption (into blood) of filtered:

Water	65% (osmosis)
Na ⁺	65% (sodium-potassium pumps, symporters, antiporters)
K ⁺	65% (diffusion)
Glucose	100% (symporters and facilitated diffusion)
Amino acids	100% (symporters and facilitated diffusion)
Cl ⁻	50% (diffusion)
HCO ₃ ⁻	80–90% (facilitated diffusion)
Urea	50% (diffusion)
Ca ²⁺ , Mg ²⁺	variable (diffusion)

Secretion (into urine) of:

H ⁺	variable (antiporters)
NH ₄ ⁺	variable, increases in acidosis (antiporters)
Urea	variable (diffusion)
Creatinine	small amount

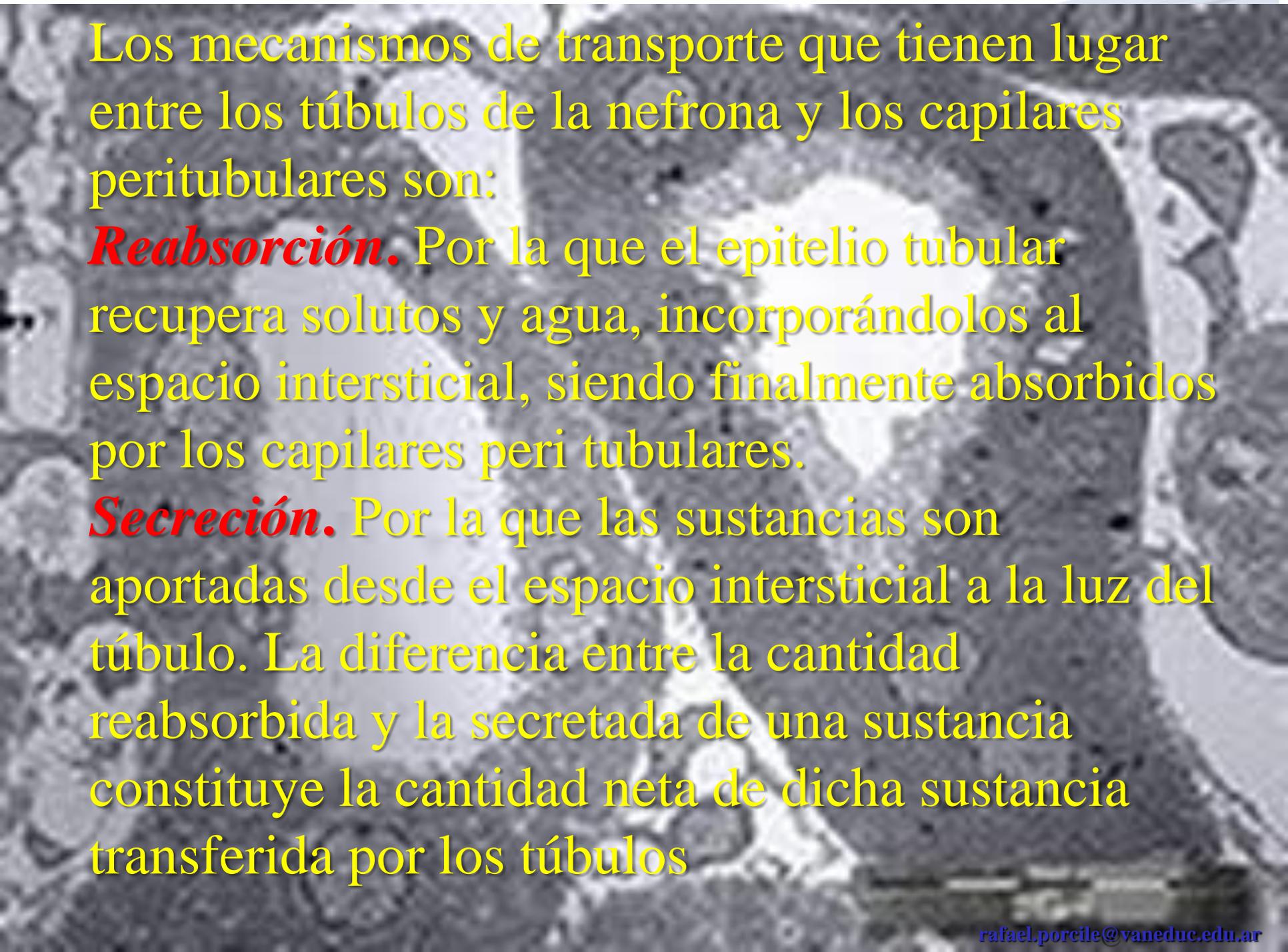
At end of PCT, tubular fluid is still isotonic to blood (300 mOsm/liter).



El organismo necesita eliminar diariamente 700 mOsm por día. La excreción de solutos requiere un volumen de agua tal que la concentración sea equivalente a la máxima que pueda lograrse en la médula renal.

Esa mínima cantidad de agua, que se había calculado en poco más de medio litro, constituye la diuresis diaria obligada.



A grayscale electron micrograph of a nephron. It shows a cross-section of a tubule with a brush border on its apical surface. The tubule is surrounded by a network of capillaries, with one prominent capillary lumen visible in the center. The surrounding interstitial space contains various cellular structures and organelles.

Los mecanismos de transporte que tienen lugar entre los túbulos de la nefrona y los capilares peritubulares son:

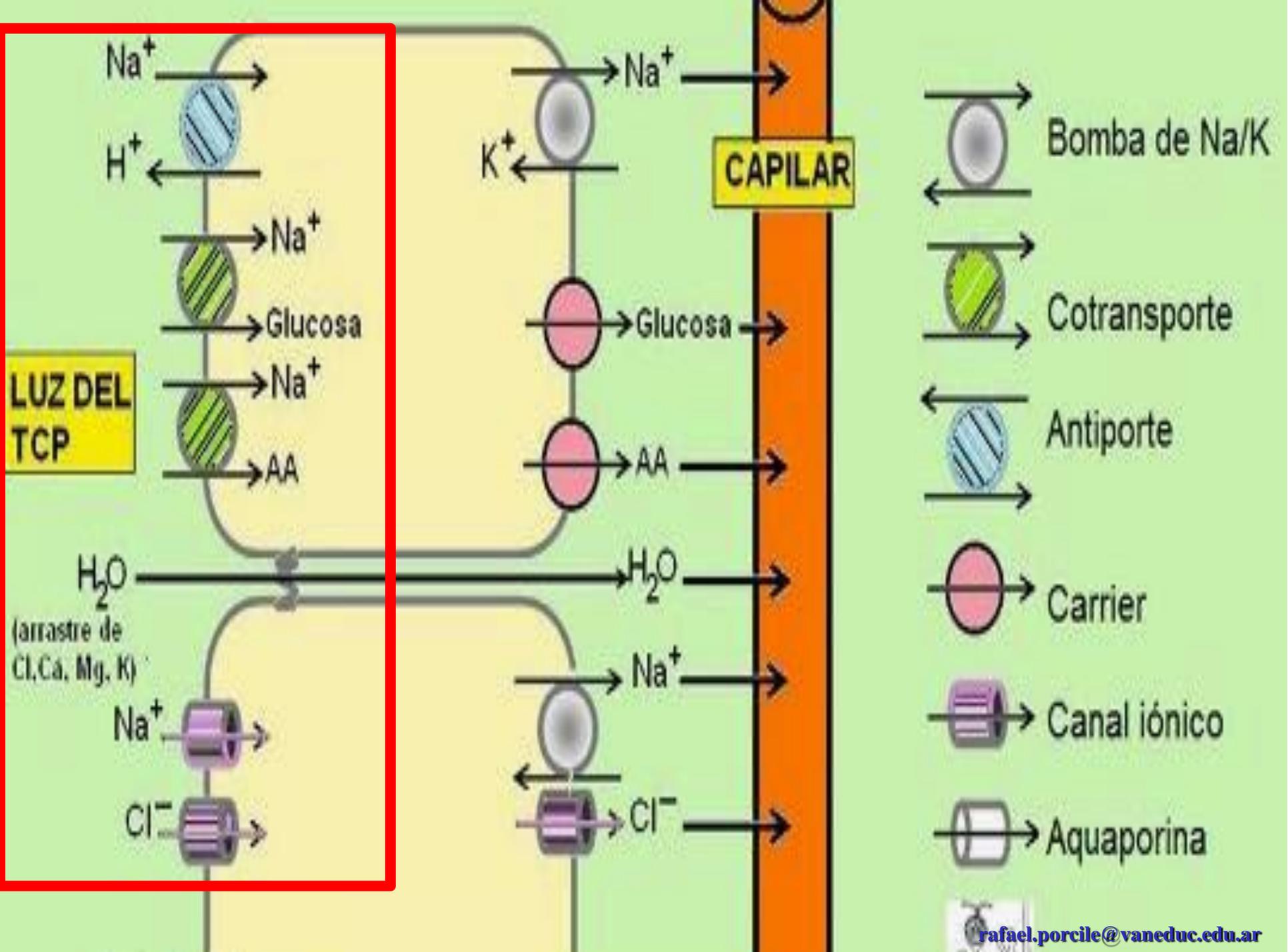
Reabsorción. Por la que el epitelio tubular recupera solutos y agua, incorporándolos al espacio intersticial, siendo finalmente absorbidos por los capilares peritubulares.

Secreción. Por la que las sustancias son aportadas desde el espacio intersticial a la luz del túbulo. La diferencia entre la cantidad reabsorbida y la secretada de una sustancia constituye la cantidad neta de dicha sustancia transferida por los túbulos

Los productos reabsorbidos, como los que deban ser secretados, tienen dos caminos posibles:

La vía transcelular.

La vía paracelular



PROXIMAL CONVOLUTED TUBULE

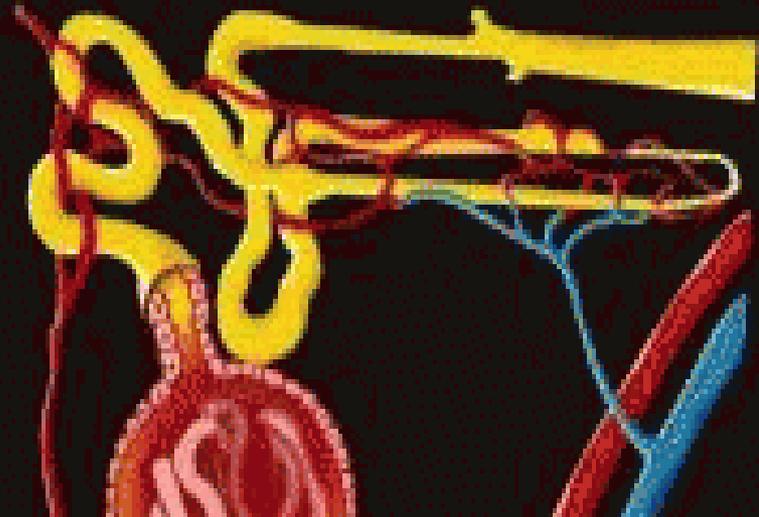
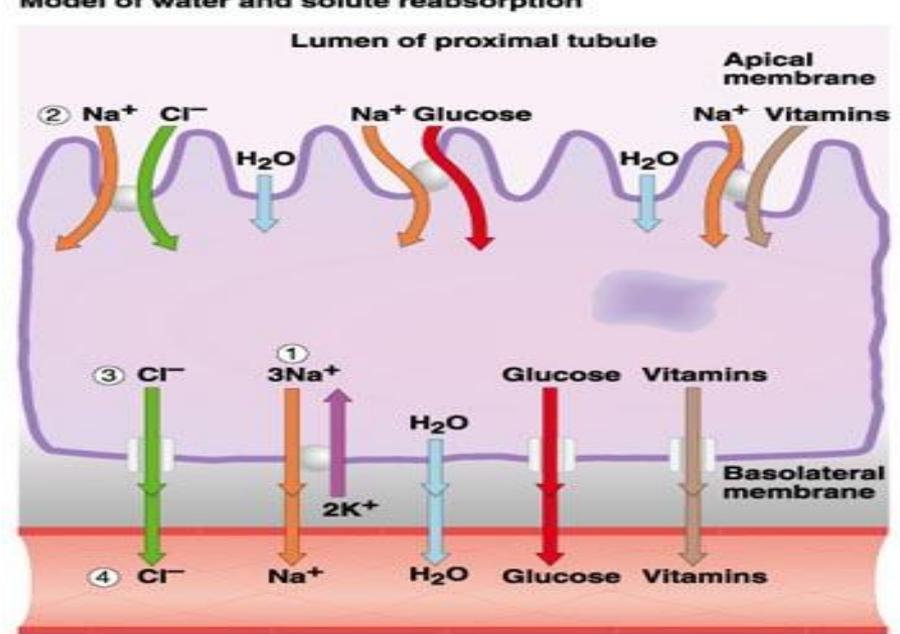
Reabsorption (into blood) of filtered:

Water	65% (osmosis)
Na ⁺	65% (sodium-potassium pumps, symporters, antiporters)
K ⁺	65% (diffusion)
Glucose	100% (symporters and facilitated diffusion)
Amino acids	100% (symporters and facilitated diffusion)
Cl ⁻	50% (diffusion)
HCO ₃ ⁻	80–90% (facilitated diffusion)
Urea	50% (diffusion)
Ca ²⁺ , Mg ²⁺	variable (diffusion)

Secretion (into urine) of:

H ⁺	variable (antiporters)
NH ₄ ⁺	variable, increases in acidosis (antiporters)
Urea	variable (diffusion)
Creatinine	small amount

At end of PCT, tubular fluid is still isotonic to blood (300 mOsm/liter).



PROXIMAL CONVOLUTED TUBULE

Reabsorption (into blood) of filtered:

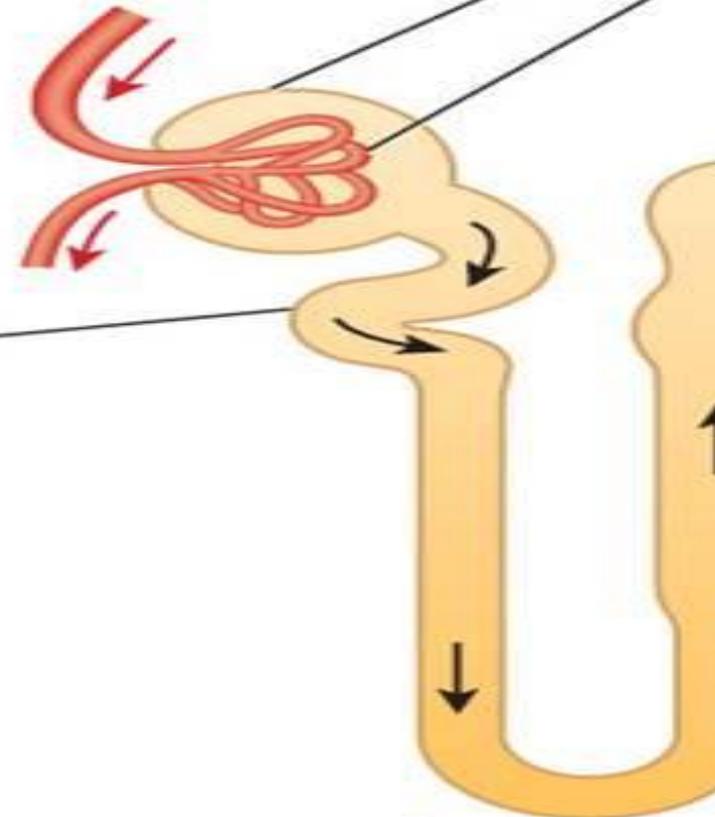
Water	65% (osmosis)
Na ⁺	65% (sodium-potassium pumps, symporters, antiporters)
K ⁺	65% (diffusion)
Glucose	100% (symporters and facilitated diffusion)
Amino acids	100% (symporters and facilitated diffusion)
Cl ⁻	50% (diffusion)
HCO ₃ ⁻	80–90% (facilitated diffusion)
Urea	50% (diffusion)
Ca ²⁺ , Mg ²⁺	variable (diffusion)

Secretion (into urine) of:

H ⁺	variable (antiporters)
NH ₄ ⁺	variable, increases in acidosis (antiporters)
Urea	variable (diffusion)
Creatinine	small amount

At end of PCT, tubular fluid is still isotonic to blood (300 mOsm/liter).

El Sodio

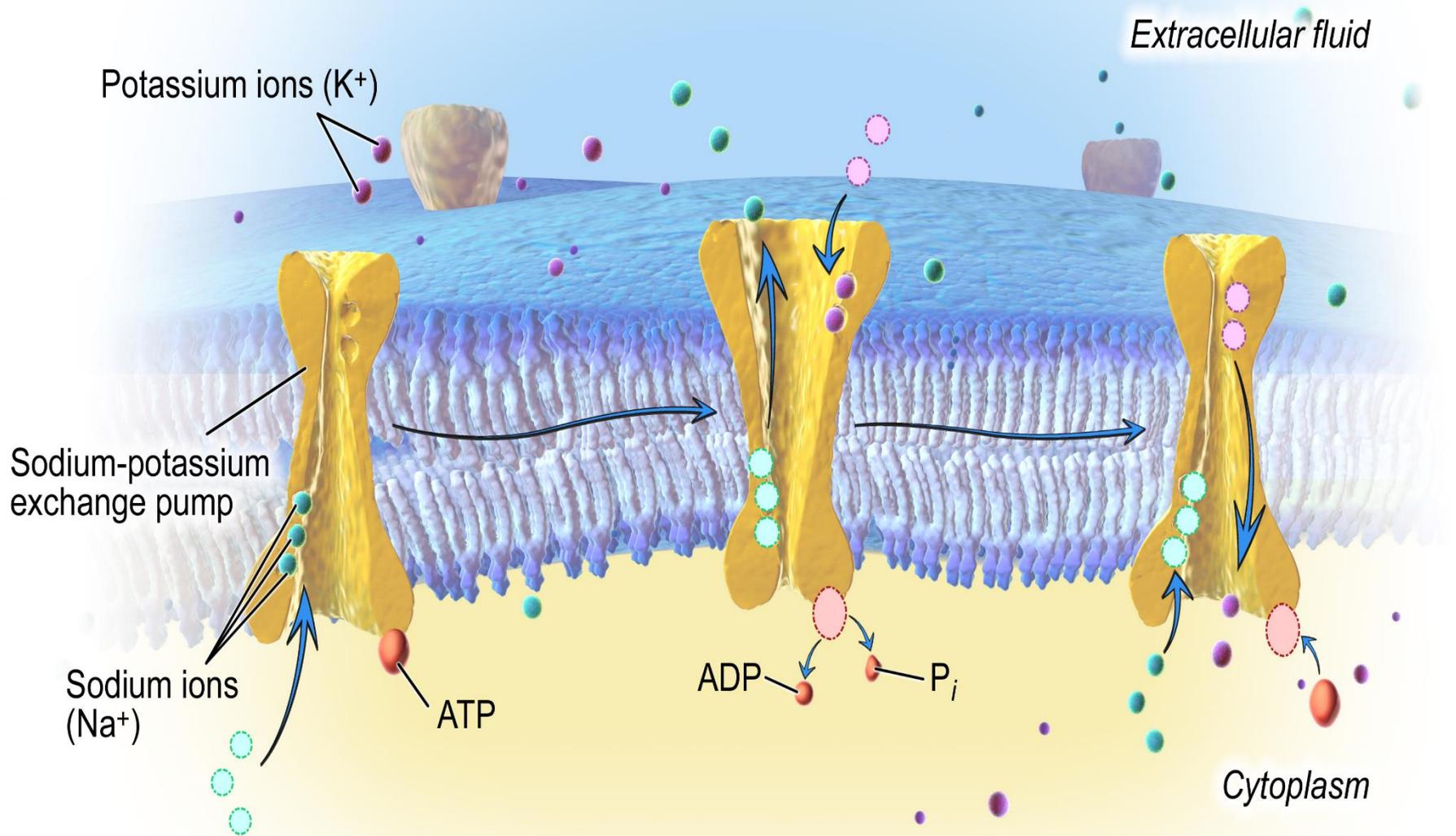


LOOP OF HENLE

Reabsorption (into blood) of:

UNA formas de movilizar sodio
de la célula tubular al capilar

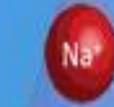
Bomba sodio potasio



The Sodium-Potassium Exchange Pump

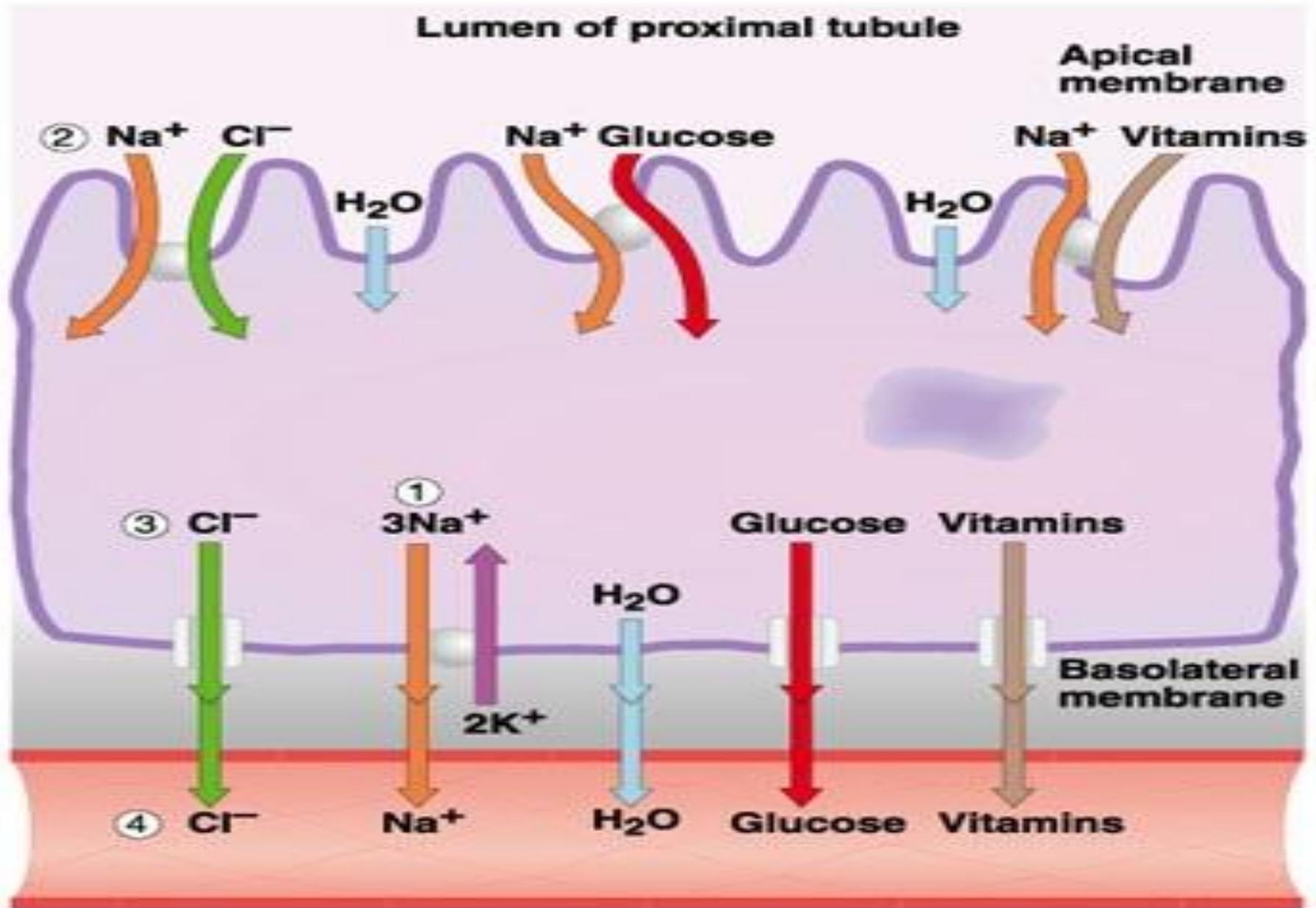
Extracellular

Cytosol



ATP

Model of water and solute reabsorption



Blood vessel near proximal tubule

Fuerza de la osmolaridad

Las fuerzas osmóticas

Los diuréticos
osmóticos



Fresh water

Salt water

Transporte máximo tubular

- Las sustancias con difusión facilitada y transporte activo, dependen de un mecanismo de naturaleza saturable y su velocidad máxima de reabsorción o secreción se denomina **transporte máximo** para esa sustancia.

El valor de T_{mg} es de 320 mg/min e indica el máximo de glucosa que puede transportar el sistema. Sin embargo, debido a que unas nefronas difieren de otras en su capacidad de saturación, el umbral de glucosa se sitúa en un carga tubular de 220 mg/min, equivalente a una concentración plasmática de 180 mg/dL, (Umbral renal) a partir de la cual comienzan a aparecer cantidades significativas de glucosa en orina.

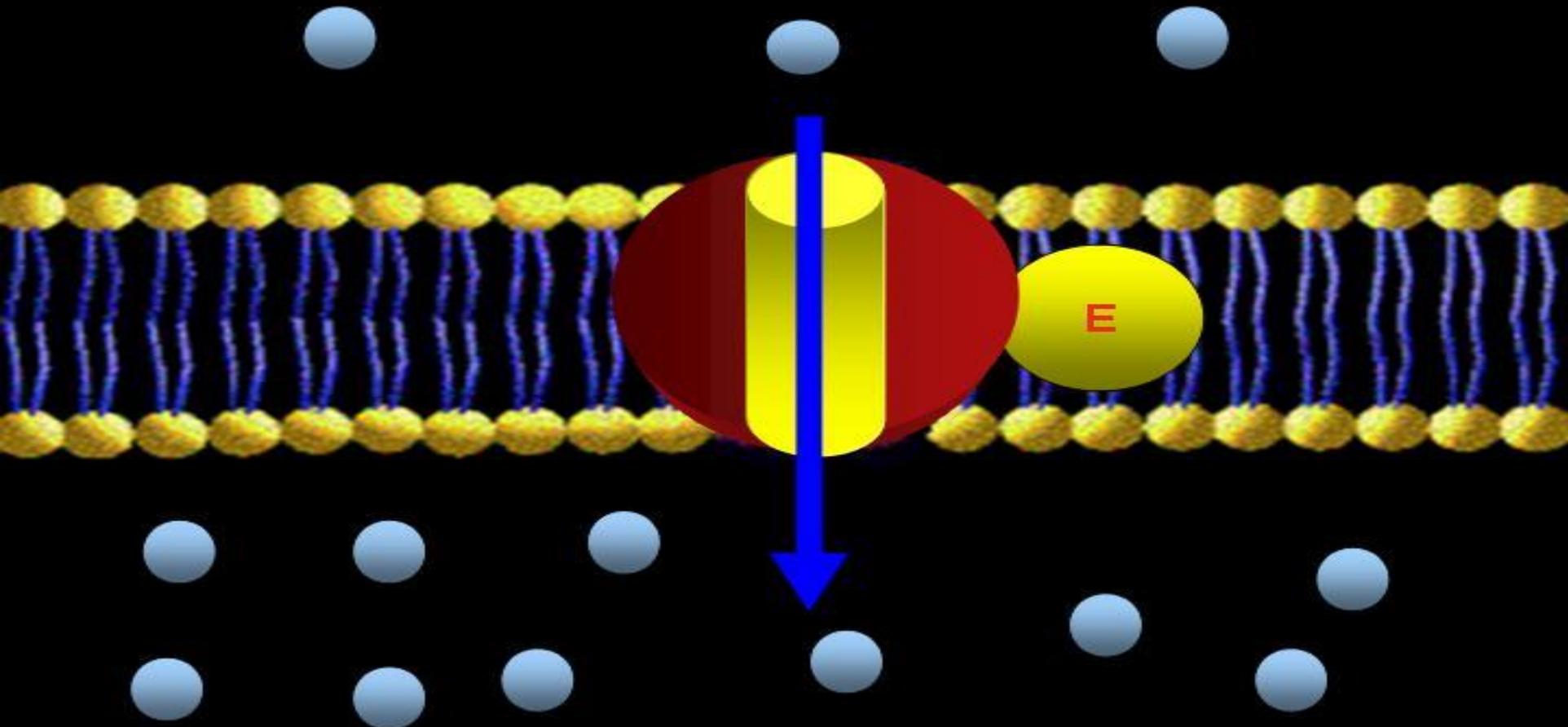
TM GLUCOSA

180 MG X

100 ML

REABSORCION DE GLUCOSA

Transporte activo (E: energía)





extracelular

intra-
celular

La carga tubular condición
diuresis osmótica



διαβήτης

διαβήτης

Diabeteses que significa correr a través.

Compuesto de

δια (dia-): a través; y

βήτης (bãtes): correr; derivado de

διαβαίνειν (diabaãnein): atravesar.

*Hace referencia al paso rápido del agua,
debido a la sed y orina frecuentes*

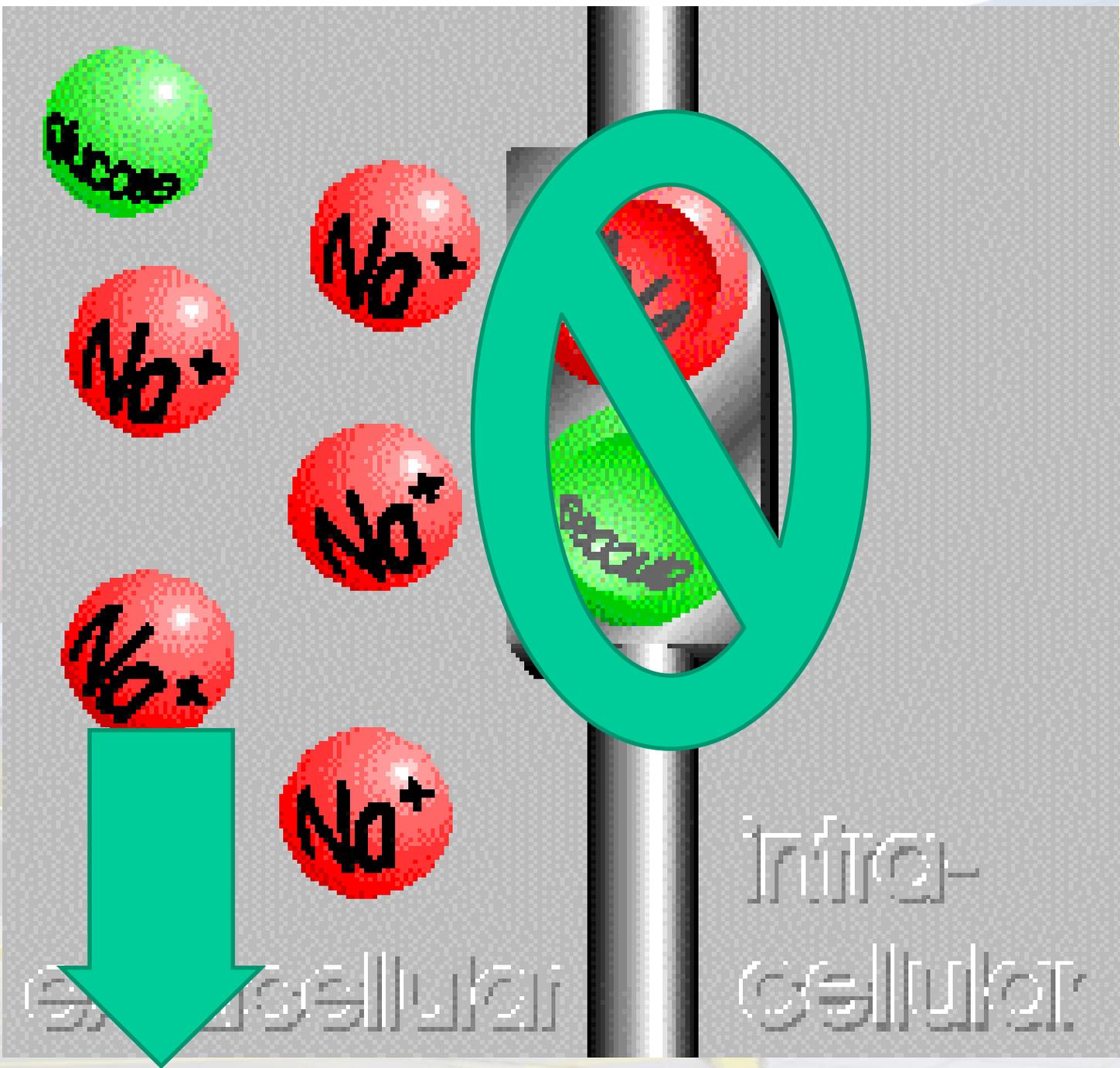


COMO CONDICIONAR TERAPEUTICAMENTE EL TUBULO CONTORNEADO PROXIMAL

4

Fármacos que interfiere la reabsorción de glucosa

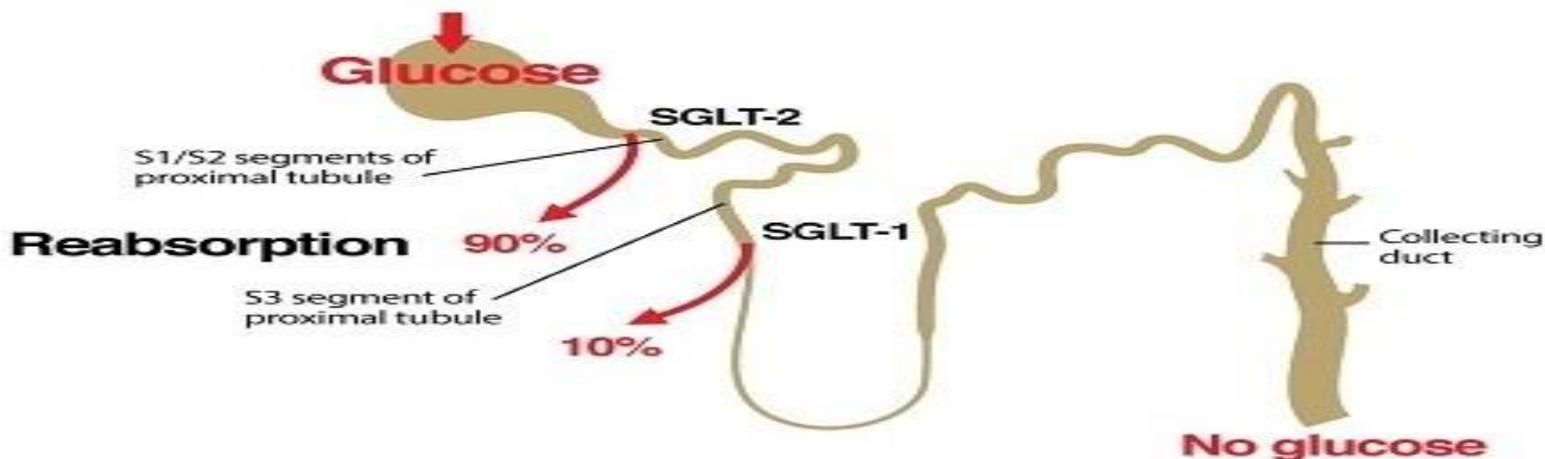




Empagliflozina

Actúa como inhibidor del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), evitando la reabsorción de glucosa a través del túbulo renal y así favoreciendo su eliminación a través de la orina, produciendo por tanto disminución de los niveles de glucosa en sangre

Medscape

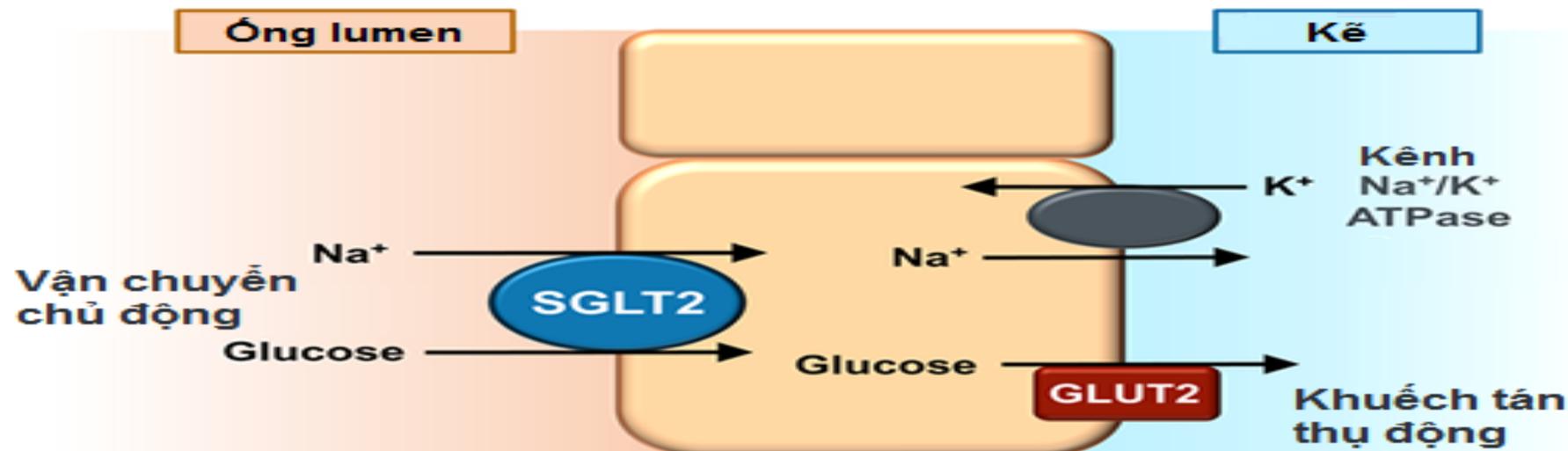


Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients With Heart Failure Proposal of a Novel Mechanism of Action

JAMA Cardiol.

doi: [10.1001/jamacardio.2017.2275](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.2275)

Cân bằng glucose nội môi



Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors
for the Treatment of Patients With Heart Failure
Proposal of a Novel Mechanism of Action

JAMA Cardiol. doi:[10.1001/jamacardio.2017.2275](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.2275)

Published online August 2, 2017.

La reducción de la congestión en
pacientes con insuficiencia
cardíaca mediante el bloqueo de
receptores SGLT2 se presenta
como **una estrategia diuretica
efectiva**

INHIBIDORES DE LA REABSORCIÓN DE SODIO

DIURETICOS OSMOTICOS

- Manitol

DIURETICO INHIBIDORES DE LA ANIDRASA CARBONICA

- Acetazolamida

DIURÉTICOS DEL ASA

- Furosemida
- Bumetanida
- Torasemida

THIAZÍDICOS:

- Bendroflumetiácida
- Hidroclorotiazida
- Clortalidona
- Indapamida

AHORRADORES DE POTASIO

- Espironolactona
- Amilorida
- Triamtereno

INHIBIDORES DE LA REABSORCIÓN DE SODIO

DIURETICOS OSMOTICOS

- Manitol

DIURETICO INHIBIDORES DE LA ANIDRASA CARBONICA

- Acetazolamida

DIURÉTICOS DEL ASA

- Furosemida

- Bumetanida

- Torasemida

TIAZÍDICOS:

- Bendroflumetiácida

- Hidroclorotiazida

- Clortalidona

- Indapamida

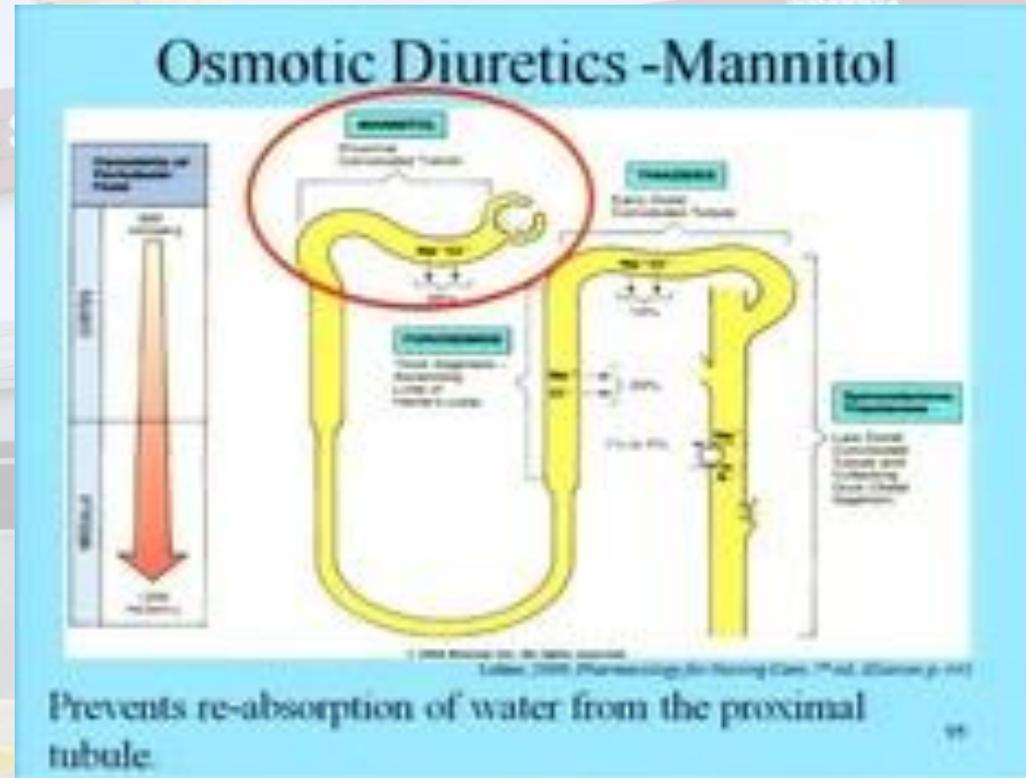
AHORRADORES DE POTASIO

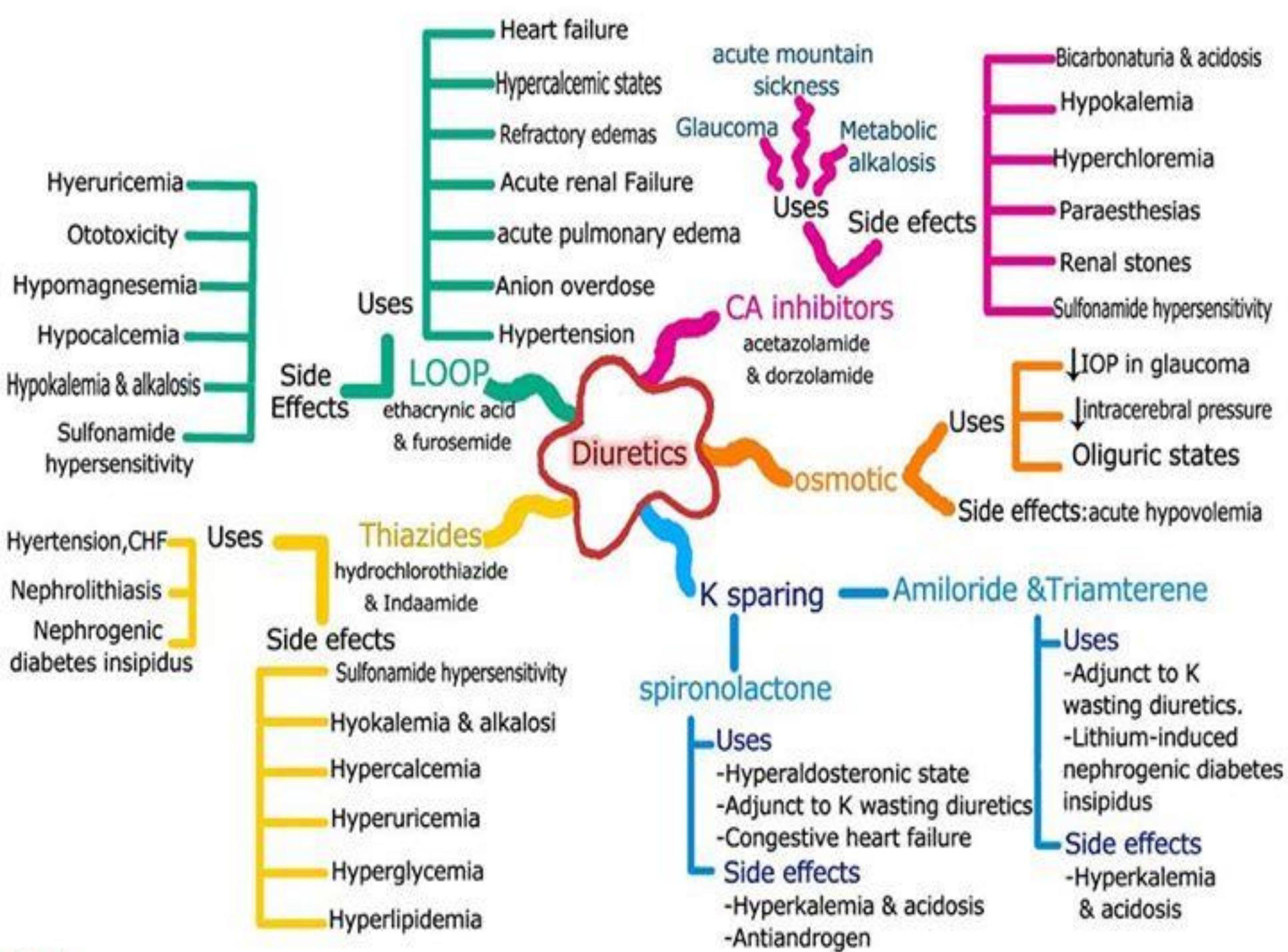
- Espironolactona

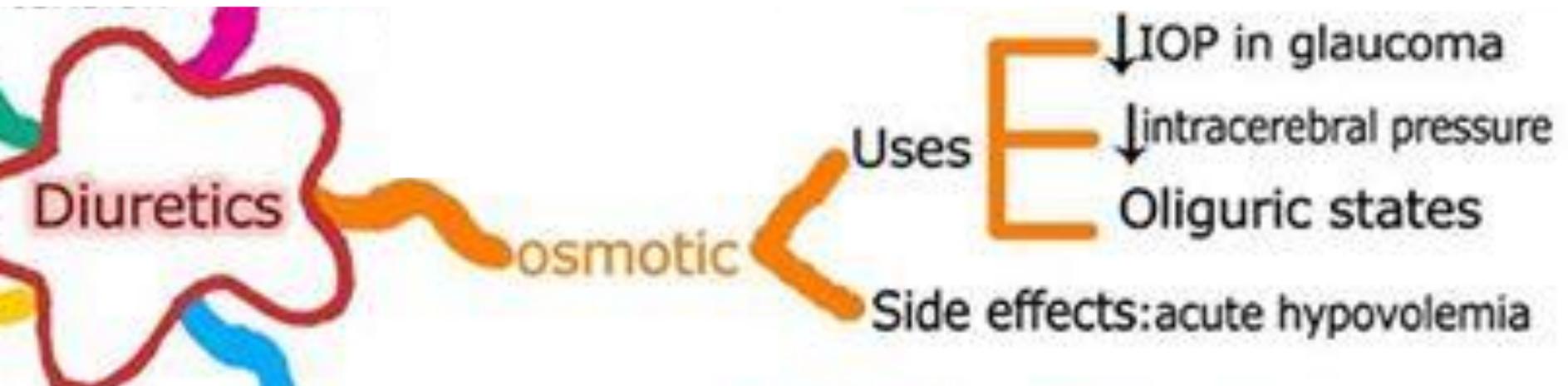
- Amilorida

- Triamtereno

Diuréticos osmóticos







Diuréticos Osmóticos: *Manitol*

- Sustancia farmacológicamente inerte, sin embargo es una partícula no electrolítica osmóticamente activa, efecto que aumenta el volumen vascular transitoriamente y estimula la diuresis
 - ∇ ⇒ diuresis al filtrarse a través del glomérulo
- ↓ reabsorción pasiva de agua
- ↓ reabsorción de Na^+
- Administración intravenosa

Usos:

- Edema cerebral
- Hipertensión intracraneana (HIC)
- Tx hipertensión intraocular
- RAF: Expansión transitoria del volumen extracelular, hiponatremia, cefalea, náusea, vómito

Edema cerebral

INDICACIONES

- Evaluación diagnóstica de oliguria aguda.
- Prevención de fallo renal agudo.
 - Excreción de toxinas.
 - Reducción de presión intracraneal o intraocular.
 - Disminución de nefrotoxicidad de cisplatino

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES



Manitol está contraindicado en los siguientes casos:

- Pacientes con anuria bien establecida debida a enfermedad renal
- Congestión pulmonar severa, franco edema pulmonar o insuficiencia cardíaca congestiva severa.
- Deshidratación grave.
- Edema no debido a enfermedad renal, cardíaca o hepática que esté asociado con fragilidad capilar anormal o permeabilidad de membrana.
- Hemorragia intracraneal activa, excepto durante craneotomía.



PROXIMAL CONVOLUTED TUBULE

Reabsorption (into blood) of filtered:

Water	65% (osmosis)
Na ⁺	65% (sodium-potassium pumps, symporters, antiporters)
K ⁺	65% (diffusion)
Glucose	100% (symporters and facilitated diffusion)
Amino acids	100% (symporters and facilitated diffusion)
Cl ⁻	50% (diffusion)
HCO ₃ ⁻	80–90% (facilitated diffusion)
Urea	50% (diffusion)
Ca ²⁺ , Mg ²⁺	variable (diffusion)

Secretion (into urine) of:

H ⁺	variable (antiporters)
NH ₄ ⁺	variable, increases in acidosis (antiporters)
Urea	variable (diffusion)
Creatinine	small amount

At end of PCT, tubular fluid is still isotonic to blood (300 mOsm/liter).

RENAL CORPUSCLE

Glomerular filtration rate:

105–125 mL/min of fluid that is isotonic to blood

Filtered substances: water and all solutes present in blood (except proteins) including ions, glucose, amino acids, creatinine, uric acid

DISTAL CONVOLUTED TUBULE

Reabsorption (into blood) of:

Water	10–15% (osmosis)
Na ⁺	5% (symporters)
Cl ⁻	5% (symporters)
Ca ²⁺	variable (stimulated by parathyroid hormone)

PRINCIPAL CELLS IN LATE DISTAL TUBULE AND COLLECTING DUCT

Reabsorption (into blood) of:

Water	5–9% (insertion of water channels stimulated by ADH)
Na ⁺	1–4% (sodium-potassium pumps)
Urea	variable (recycling to loop of Henle)

Secretion (into urine) of:

K ⁺	variable amount to adjust for dietary intake (leakage channels)
----------------	---

Tubular fluid leaving the collecting duct is dilute when ADH level is low and concentrated when ADH level is high.

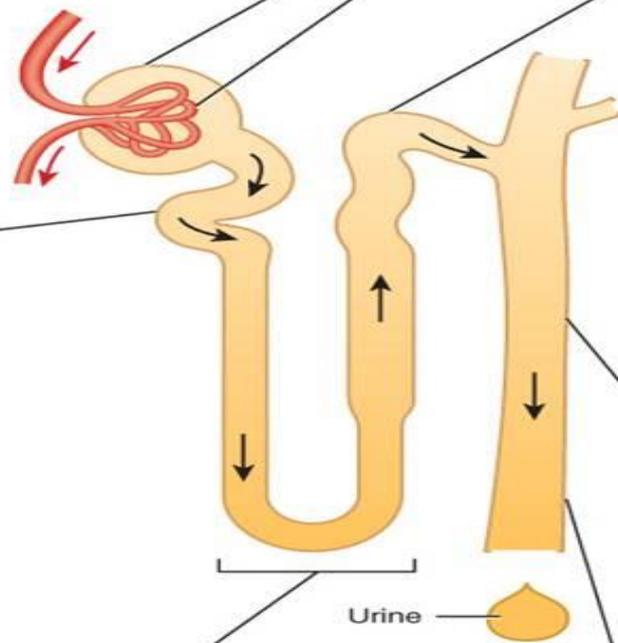
INTERCALATED CELLS IN LATE DISTAL TUBULE AND COLLECTING DUCT

Reabsorption (into blood) of:

HCO ₃ ⁻ (new)	variable amount, depends on H ⁺ secretion (antiporters)
Urea	variable (recycling to loop of Henle)

Secretion (into urine) of:

H ⁺	variable amounts to maintain acid-base homeostasis (H ⁺ pumps)
----------------	---



LOOP OF HENLE

Reabsorption (into blood) of:

Water	15% (osmosis in descending limb)
Na ⁺	20–30% (symporters in ascending limb)
K ⁺	20–30% (symporters in ascending limb)
Cl ⁻	35% (symporters in ascending limb)
HCO ₃ ⁻	10–20% (facilitated diffusion)
Ca ²⁺ , Mg ²⁺	variable (diffusion)

Secretion (into urine) of:

Urea	variable (recycling from collecting duct)
------	---

At end of loop of Henle, tubular fluid is hypotonic (100–150 mOsm/liter).

Urine

PROXIMAL CONVOLUTED TUBULE

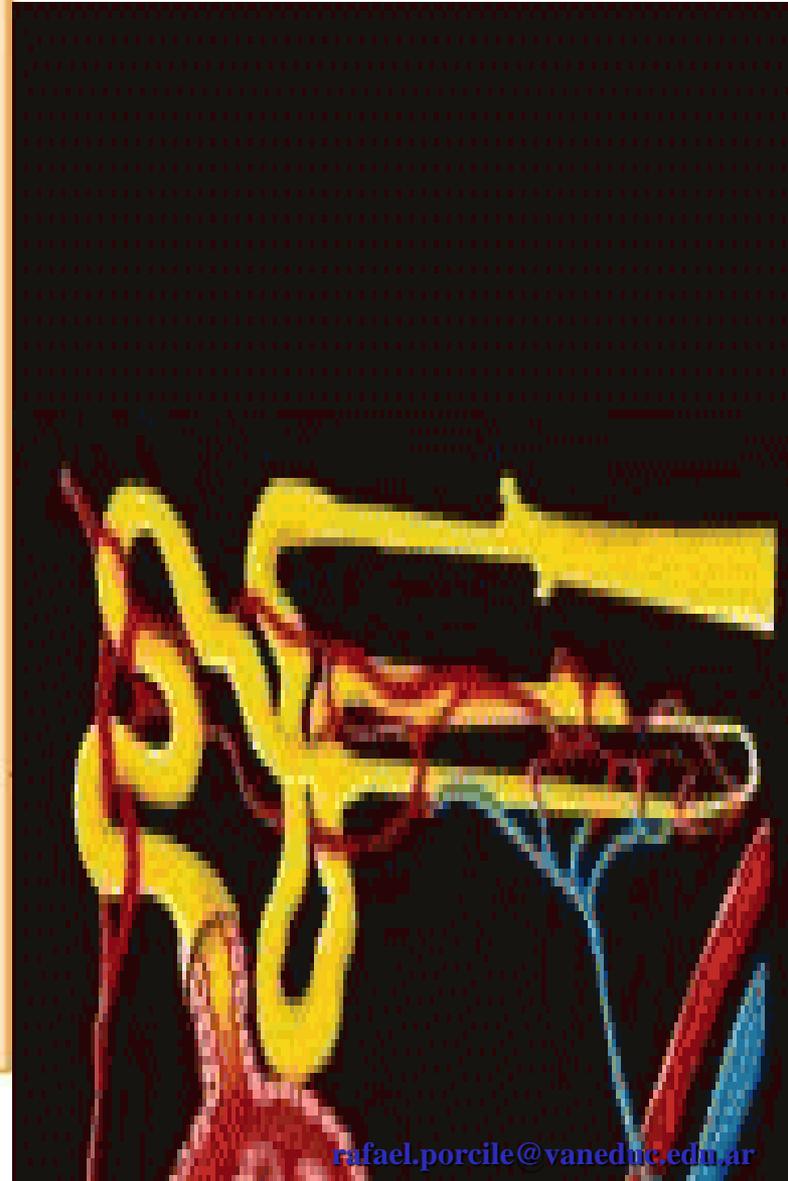
Reabsorption (into blood) of filtered:

Water	65% (osmosis)
Na ⁺	65% (sodium-potassium pumps, symporters, antiporters)
K ⁺	65% (diffusion)
Glucose	100% (symporters and facilitated diffusion)
Amino acids	100% (symporters and facilitated diffusion)
Cl ⁻	50% (diffusion)
HCO ₃ ⁻	80–90% (facilitated diffusion)
Urea	50% (diffusion)
Ca ²⁺ , Mg ²⁺	variable (diffusion)

Secretion (into urine) of:

H ⁺	variable (antiporters)
NH ₄ ⁺	variable, increases in acidosis (antiporters)
Urea	variable (diffusion)
Creatinine	small amount

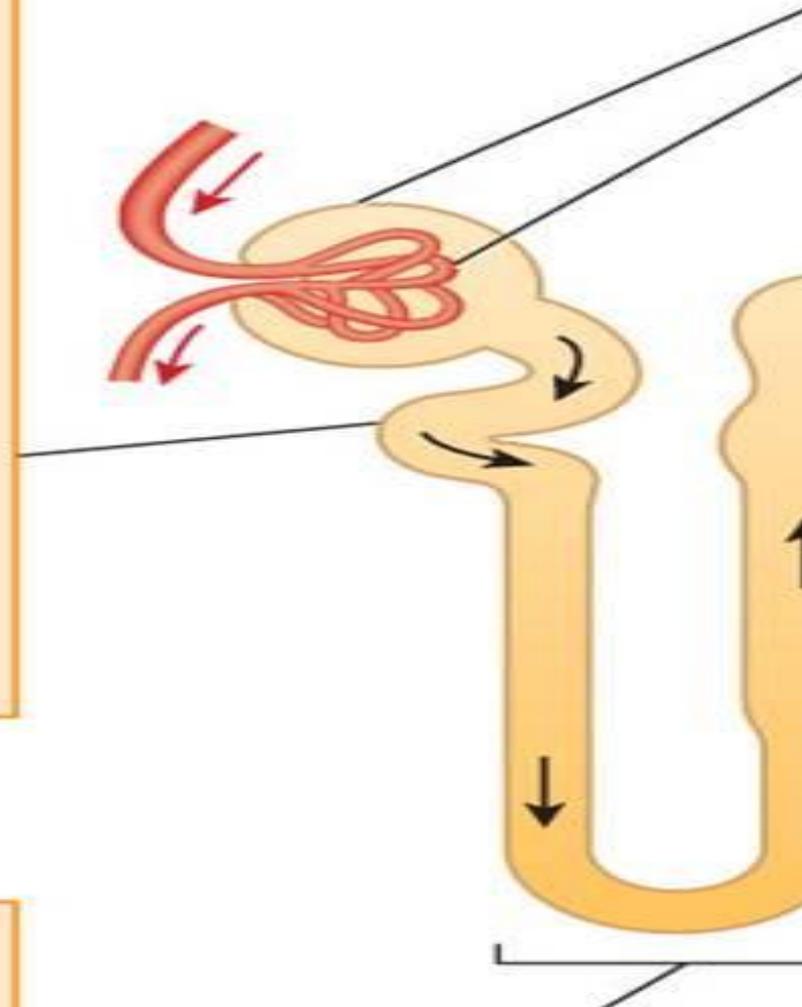
At end of PCT, tubular fluid is still isotonic to blood (300 mOsm/liter).



PROXIMAL CONVOLUTED TUBULE

Reabsorption (into blood) of filtered:

Water	65% (osmosis)
Na ⁺	65% (sodium-potassium pumps, symporters, antiporters)
K ⁺	65% (diffusion)
Glucose	100% (symporters and facilitated diffusion)
Amino acids	100% (symporters and facilitated diffusion)
Cl ⁻	50% (diffusion)
HCO ₃ ⁻	80–90% (facilitated diffusion)
Urea	50% (diffusion)
Ca ²⁺ , Mg ²⁺	variable (diffusion)
Secretion (into urine) of:	
H ⁺	variable (antiporters)
NH ₄ ⁺	variable, increases in acidosis (antiporters)
Urea	variable (diffusion)
Creatinine	small amount
At end of PCT, tubular fluid is still isotonic to blood (300 mOsm/liter).	



LOOP OF HENLE

Reabsorption (into blood) of:



COMO CONDICIONAR TERAPEUTICAMENTE EL TUBULO CONTORNEADO PROXIMAL

INHIBIDORES DE LA REABSORCIÓN DE SODIO

DIURETICOS OSMOTICOS

- Manitol

DIURETICO INHIBIDORES DE LA ANIDRASA CARBONICA

- Acetazolamida

DIURÉTICOS DEL ASA

- Furosemida
- Bumetanida
- Torasemida

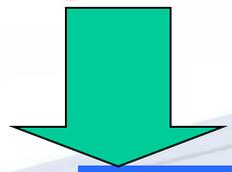
THIAZÍDICOS:

- Bendroflumetiácida
- Hidroclorotiazida
- Clortalidona
- Indapamida

AHORRADORES DE POTASIO

- Espironolactona
- Amilorida
- Triamtereno

ISQUEMIA



Cortex

Medula

Asa de Henle

T colectores

Tiazidas

Inhiben la reabsorción de Cl y Na
segmento de dilution cortical de
As a de Henle

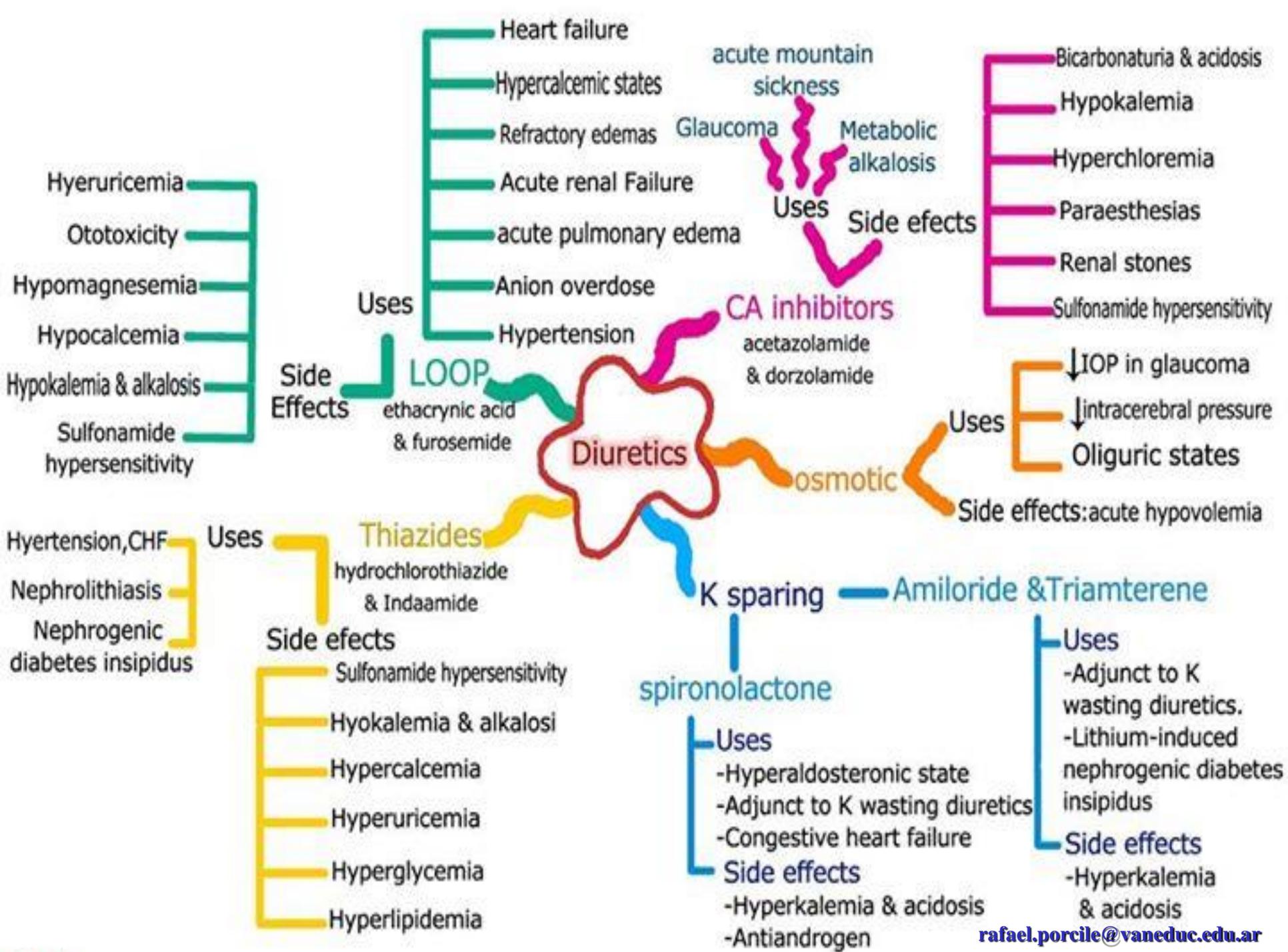
Ahorrradores de K

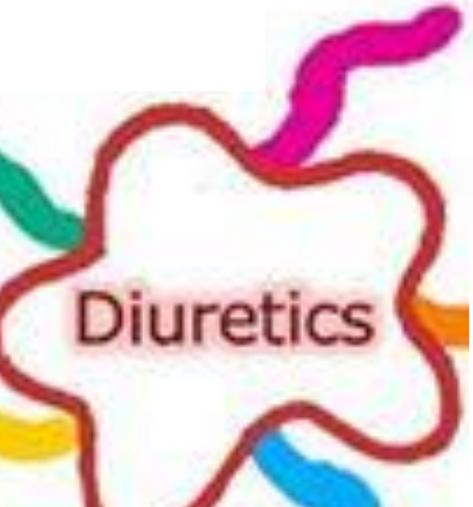
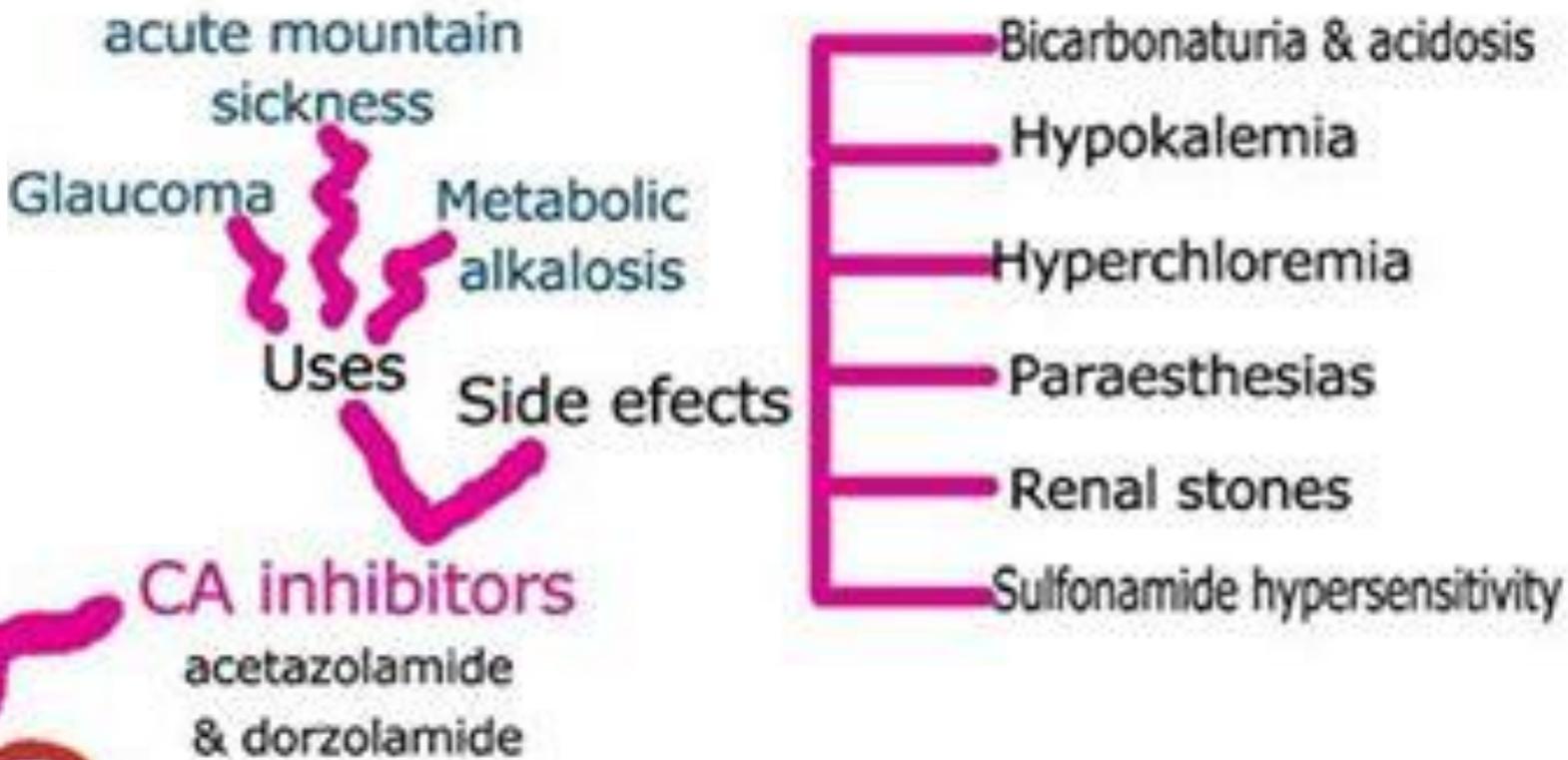
Inhiben la reabsorción de k en los
Tubulos contorneados distales

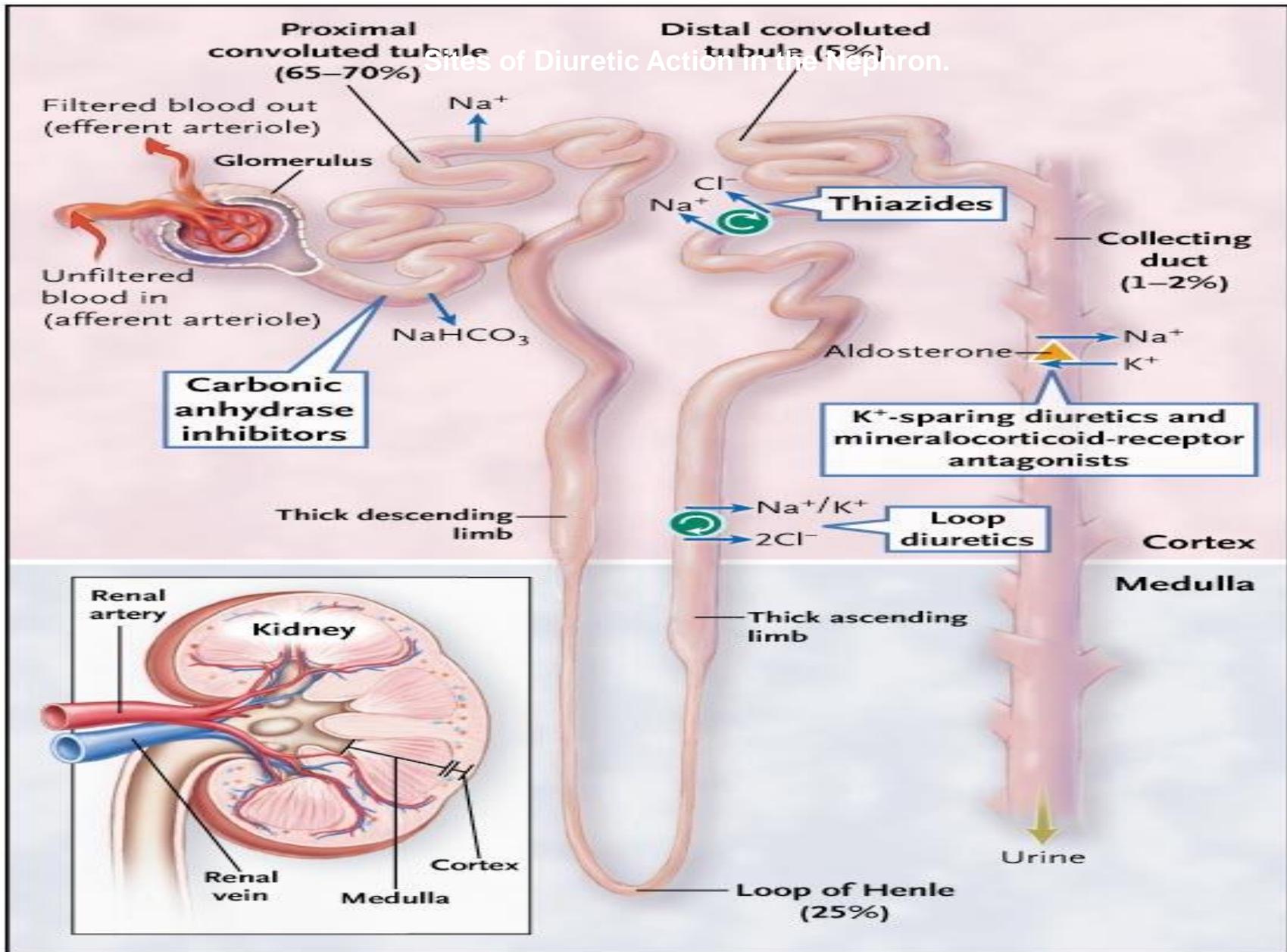
Diureticos de asa

Inhiben el intercambio Na -Cl-K en
el segmento delgado ascendente del
asa

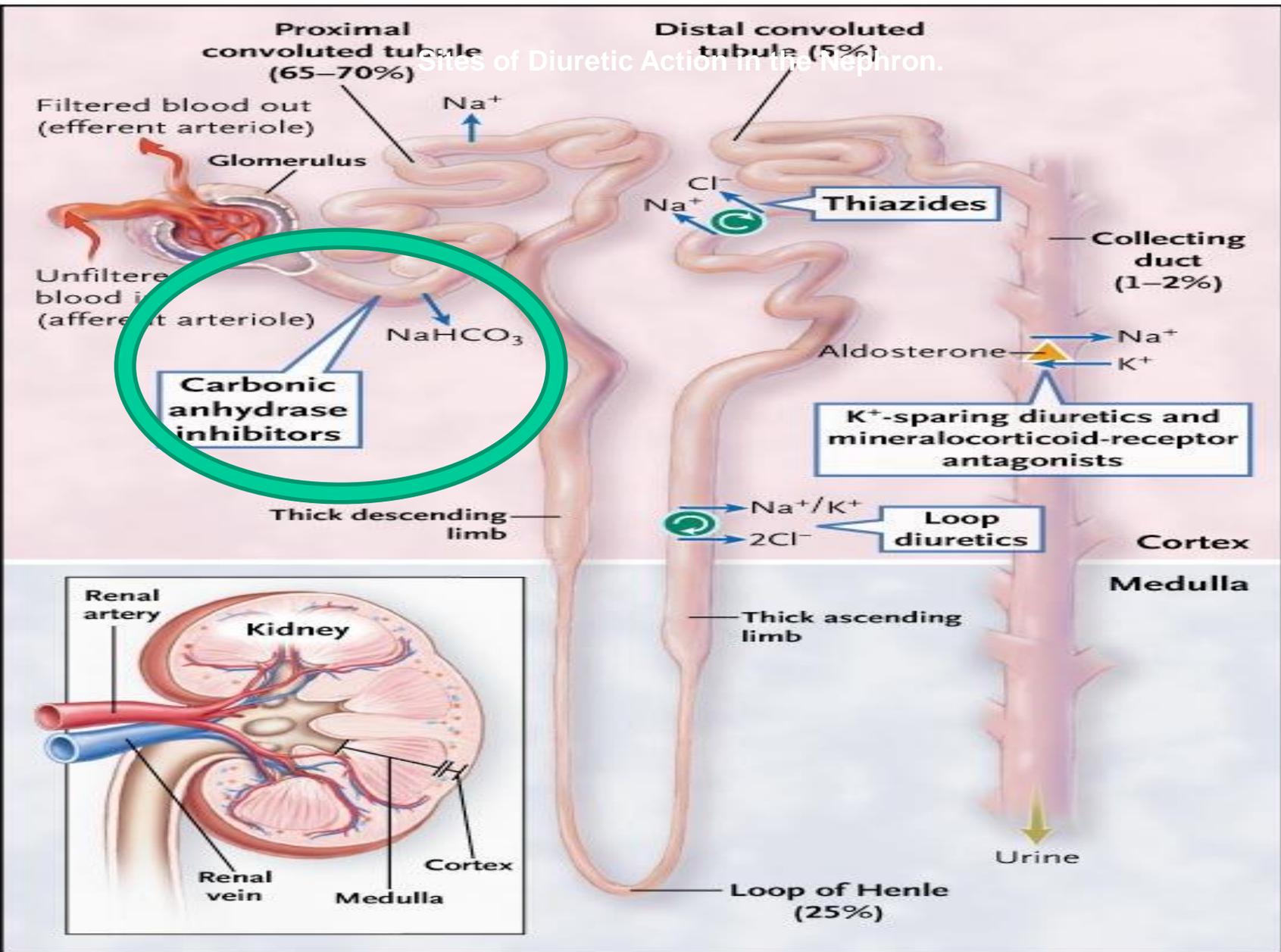
ACIDEMIA
HIPONATREMIA





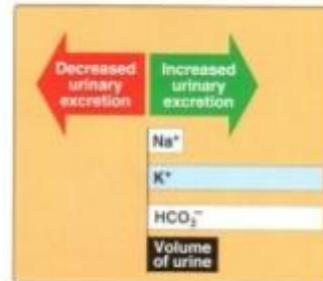
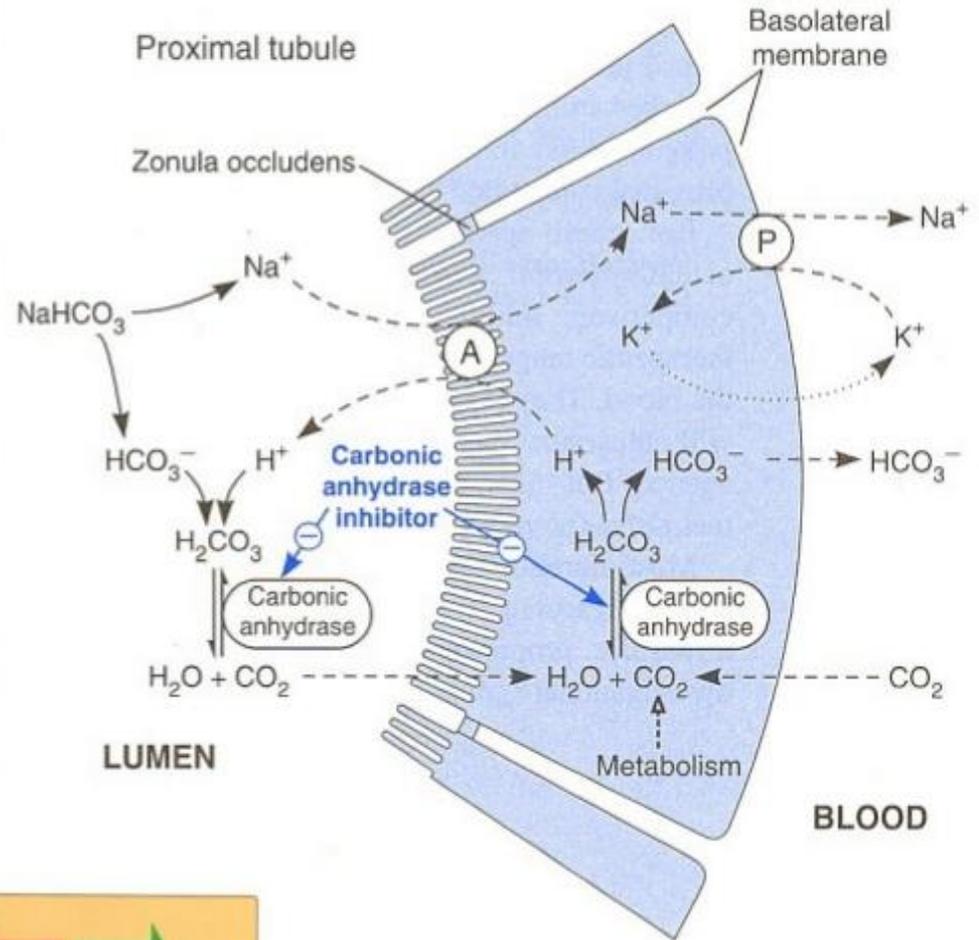


Sites of Diuretic Action in the Nephron.



Anhidrasa Carbónica:

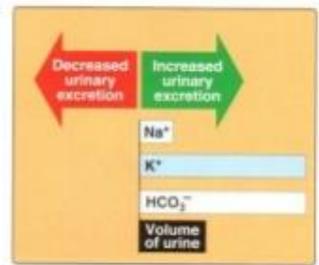
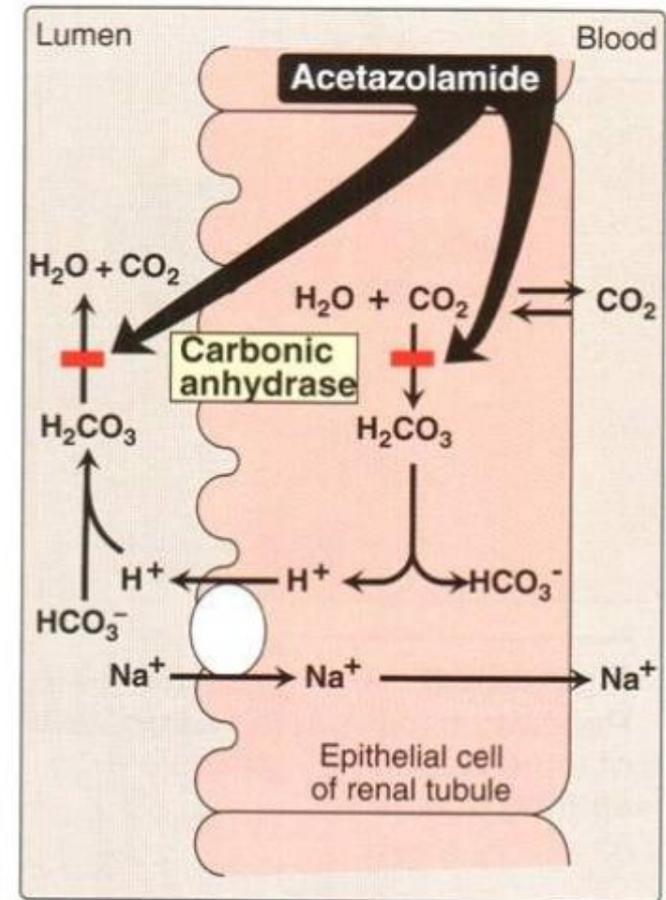
- Anhidrasa carbónica: cataliza la reacción:
- CO_2 y $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}^+$ y HCO_3^-
- deshidratar al H_2CO_3
- Reabsorción de HCO_3^- (bicarbonato)



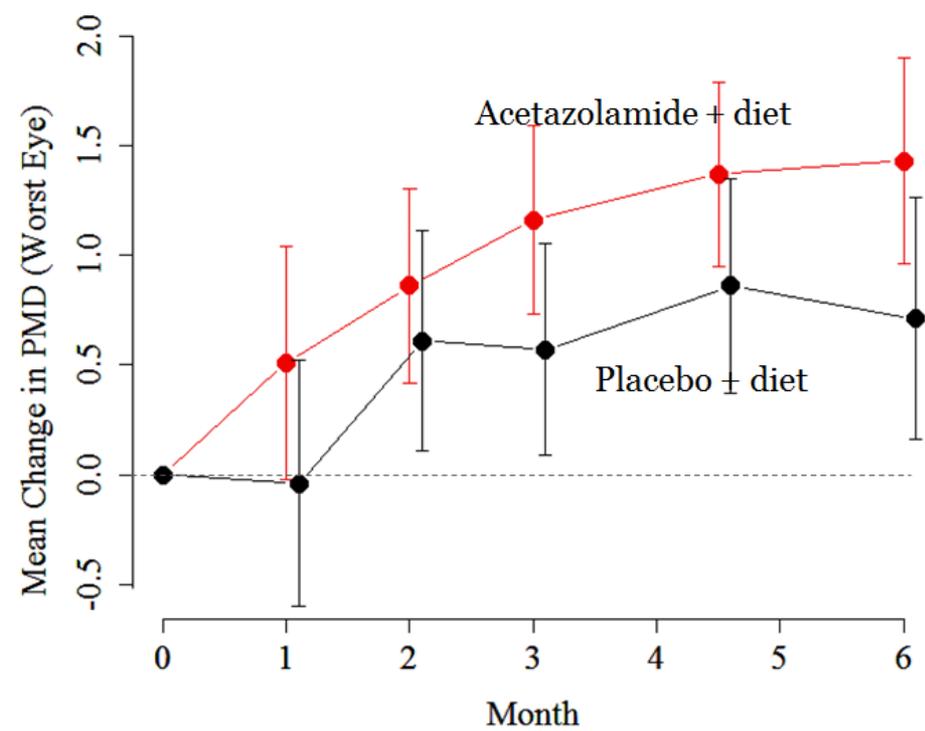
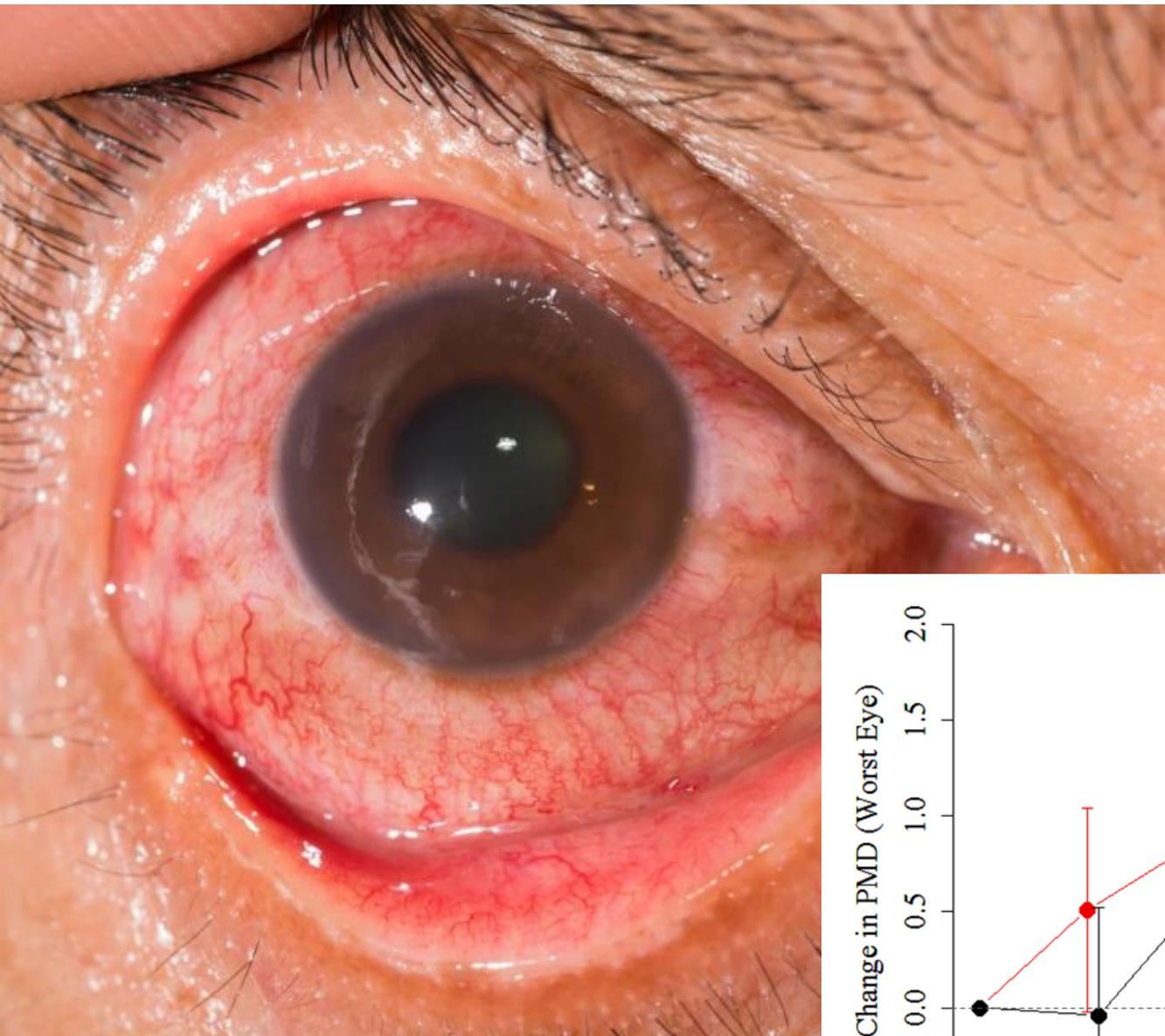


Inhibidores de Anhidrasa Carbónica: Acetazolamida.

- Disminuyen la habilidad de intercambiar Na^+ por H^+ \rightarrow diuresis leve.
- Impide la reabsorción de bicarbonato (HCO_3^-)
- Retención de bicarbonato en el lumen: \uparrow pH urinario
- La pérdida de bicarbonato induce acidosis metabólica
- Efecto diurético muy limitado







- Edema por insuficiencia cardiaca congestiva
- Edema de origen medicamentoso
- Cuadros de retención hidrosalina
- Glaucoma de ángulo abierto
- Glaucoma cónico simple
- Glaucoma secundario

**BE AWARE OF THESE HIGH
ALTITUDE HAZARDS:
ALTITUDE SICKNESS**

REGARDLESS OF FITNESS
LEVEL, "LIGHTHEADEDNESS"
AND DISORIENTATION OFTEN
OCCUR AT THIS ELEVATION.
YOU MAY FAINT OR UNDER-
ESTIMATE OTHER DANGERS.
IF YOU EXPERIENCE ANY OF
THESE SYMPTOMS AVOID
PHYSICAL EXERTION AND
BREATHING TOO SLOW AND
TOO SHALLOW. EXERCISING
CAUTION RETURN TO A
LOWER ELEVATION. IF
SYMPTOMS DO NOT SUBSIDE,
SEEK MEDICAL ASSISTANCE.

LIGHTNING

IF A STORM APPROACHES,
TAKE SHELTER IMMEDIATELY
OR CROUCH LOW WITH ONLY
YOUR FEET IN
CONTACT WITH THE GROUND.
ONE OF THE SAFEST PLACES
IS INSIDE A VEHICLE.

HYPOTHERMIA

STAY DRY, WEAR A
COAT AND HAT.



Atención Primaria

www.elsevier.es/ap



CARTA AL DIRECTOR

Acetazolamida en los viajes en altitud

Acetazolamide in high altitude trips

Sr. Director:

En los últimos años presenciamos el aumento del llamado «turismo de aventura», lo que nos afecta, puesto que muchas veces acuden pacientes a la consulta y solicitan información sobre los posibles riesgos para el viaje, la preparación del botiquín, etc.

En los viajes a regiones del planeta por encima de los 3.000 m, sobre todo para realizar senderismo o alpinismo, casi todo el mundo experimenta algún síntoma del síndrome del mal agudo de montaña (MAM) con una gran variabilidad interindividual, con más síntomas y más intensos conforme más alto o más rápido subamos. Se ha documentado que la incidencia del MAM es mayor del 43% por encima de los 4.300 m y del 34% por encima de los 3.650 m¹.

Para prevenir el MAM se ha generalizado el uso de acetazolamida^{2,3}, con numerosos estudios pero con limitaciones metodológicas dadas las dificultades para ello. Este tratamiento (que con esta indicación no está aprobado en España) se recomienda por parte de las agencias organizadoras, los guías locales y los servicios públicos de sanidad exterior. También los viajeros llegan a conocer de este por la información que circula de boca en boca y sobre todo a través de Internet. Aunque precisa receta médica en nuestro país, es posible conseguirlo sin prescripción médica en lugares donde la cobertura sanitaria es casi inexistente.

La acetazolamida es un diurético inhibidor de la anhidrasa carbónica y su mecanismo de actuación no es del todo conocido. Parece dificultar el transporte del dióxido de carbono de la célula al interior del alvéolo; la acidosis tisular resultante probablemente es la causante de la estimulación de los quimiorreceptores y del aumento de la frecuencia respiratoria, y previene, a su vez, la respiración de Cheyne-Stockes que se da durante el sueño y la menor hipoxemia secundaria (fenómeno frecuente en el proceso de aclimatación). Este estímulo respiratorio es aumentado por parte de una mayor excreción renal de bicarbonato, que aumenta la acidosis metabólica. Estos procesos son parte de

la aclimatación normal del organismo, pero la acetazolamida los acelera.

Sin embargo, hay que tener en cuenta las limitaciones de los estudios que han llevado a esta recomendación. Estos se han realizado en alturas no mayores de 4.900 m⁴, alguno en alturas mayores pero con una muestra pequeña⁵. Otro de los más importantes tomó como muestra a porteadores nepalíes⁶. Hay que tener en cuenta que estos muchas veces viven a alturas superiores a los 3.000 m y tienen una mejor «adaptabilidad» genéticamente determinada.

Según mi experiencia sobre el terreno, es un medicamento efectivo y seguro usado en casos seleccionados, con frecuentes pero bien tolerados y transitorios efectos secundarios, y que ha evitado, en alguna ocasión, que la vida del paciente corriera peligro ante la dificultad para descender o la imposibilidad de un rápido rescate. Sin embargo, también he comprobado cómo se abusa de este por el intenso deseo de subir, pero también por la falta de información, ya que la mejoría de los síntomas provoca que los montañeros puedan pensar en seguir ascendiendo, lo que aumenta el riesgo de complicaciones del MAM (edema pulmonar y edema cerebral de altitud), con riesgo vital, por tanto, en un medio aislado, salvaje y hostil, muchas veces sin posibilidad de atención sanitaria ni de rescate.

Considero entonces, que es un fármaco que valorar para este tipo de viajes. Se debe informar siempre sobre sus limitaciones, según los estudios realizados, y por supuesto sobre sus contraindicaciones y sus riesgos; insistir en que la forma más segura de aclimatar es una ascensión progresiva y cuidadosa, con una correcta hidratación, e informar, además, sobre los síntomas y los signos del MAM, cómo valorar su gravedad, sus posibles complicaciones y la actuación ante estos.

Bibliografía

1. Schoene RB. Illnesses at high altitude. *Chest*. 2008;134:402-16.
2. Dumont L, Mardirosoff C, Tramèr MR. Efficacy and harm of pharmacological prevention of acute mountain sickness: Quantitative systematic review. *BMJ*. 2000;321:267-72.
3. Van Patot MC, Leadbetter III G, Keyes LE, Maakestad KM, Olson S, Hackett PH. Prophylactic low-dose acetazolamide reduces the incidence and severity of acute mountain sickness. *High Alt Med Biol*. 2008;9:289-93.

del mal agudo de montaña (MAM) con una gran variabilidad interindividual, con más síntomas y más intensos conforme más alto o más rápido subamos. Se ha documentado que la incidencia del MAM es mayor del 43% por encima de los 4.300 m y del 34% por encima de los 3.650 m¹.

Para prevenir el MAM se ha generalizado el uso de acetazolamida^{2,3}, con numerosos estudios pero con limitaciones metodológicas dadas las dificultades para ello. Este tratamiento (que con esta indicación no está aprobado en España) se recomienda por parte de las agencias organiza-

de sanidad exterior. También los viajeros llegan a conocer de este por la información que circula de boca en boca y sobre todo a través de Internet. Aunque precisa receta médica en nuestro país, es posible conseguirlo sin prescripción médica en lugares donde la cobertura sanitaria es casi inexistente.

La acetazolamida es un diurético inhibidor de la anhidrasa carbónica y su mecanismo de actuación no es del todo conocido. Parece dificultar el transporte del dióxido de carbono de la célula al interior del alvéolo; la acidosis tisular resultante probablemente es la causante de la estimulación de los quimiorreceptores y del aumento de la frecuencia respiratoria, y previene, a su vez, la respiración de Cheyne-Stockes que se da durante el sueño y la menor hipoxemia secundaria (fenómeno frecuente en el proceso de aclimatación). Este estímulo respiratorio es aumentado por parte de una mayor excreción renal de bicarbonato, que aumenta la acidosis metabólica. Estos procesos son parte de

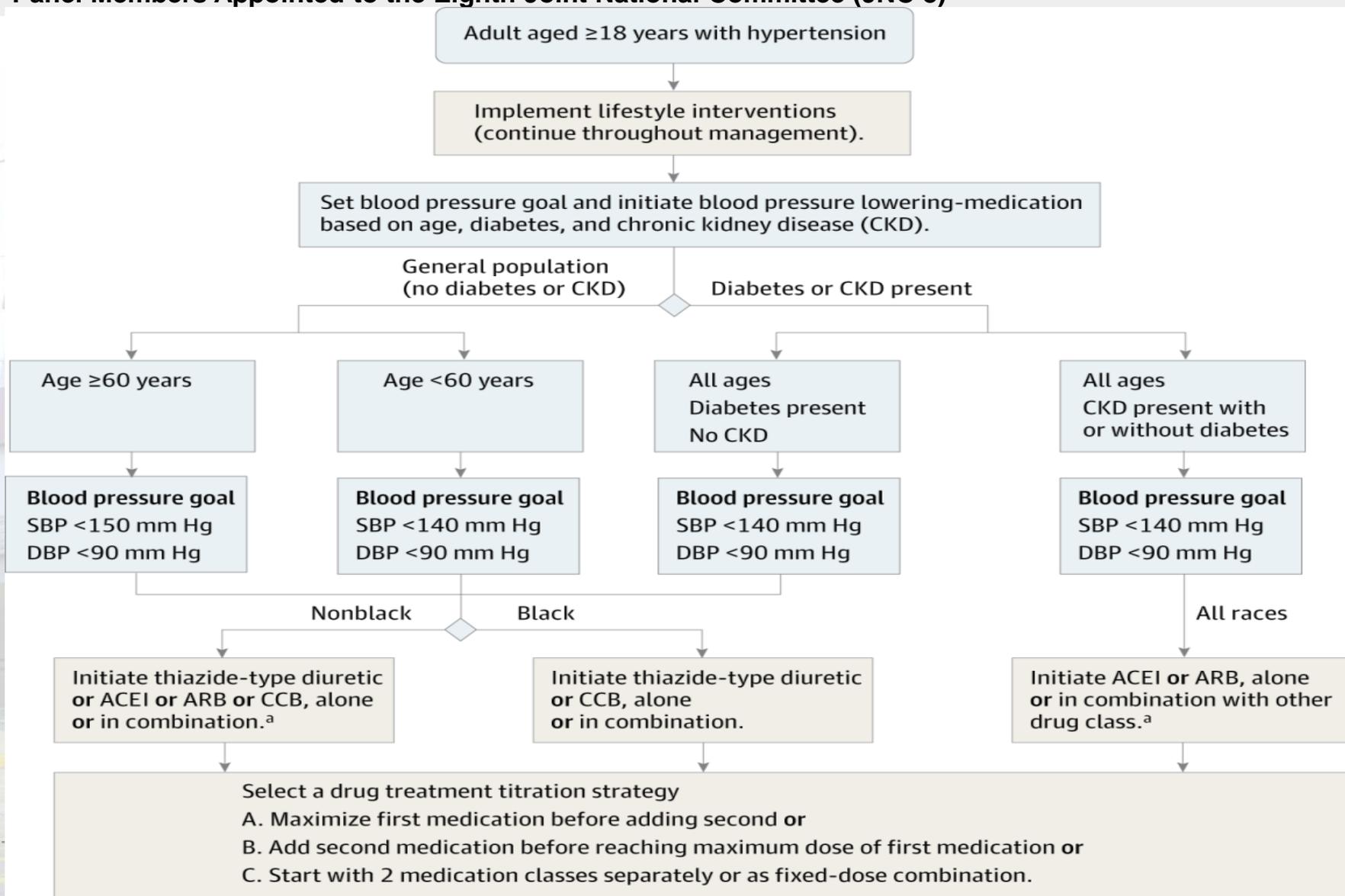
embargo, también he comprobado cómo por el intenso deseo de subir, pero tan de información, ya que la mejoría de los que los montañeros puedan pensar en seguir que aumenta el riesgo de complicaciones del MAM (pulmonar y edema cerebral de altitud), con riesgo vital tanto, en un medio aislado, salvaje y hostil, muchas sin posibilidad de atención sanitaria ni de rescate.

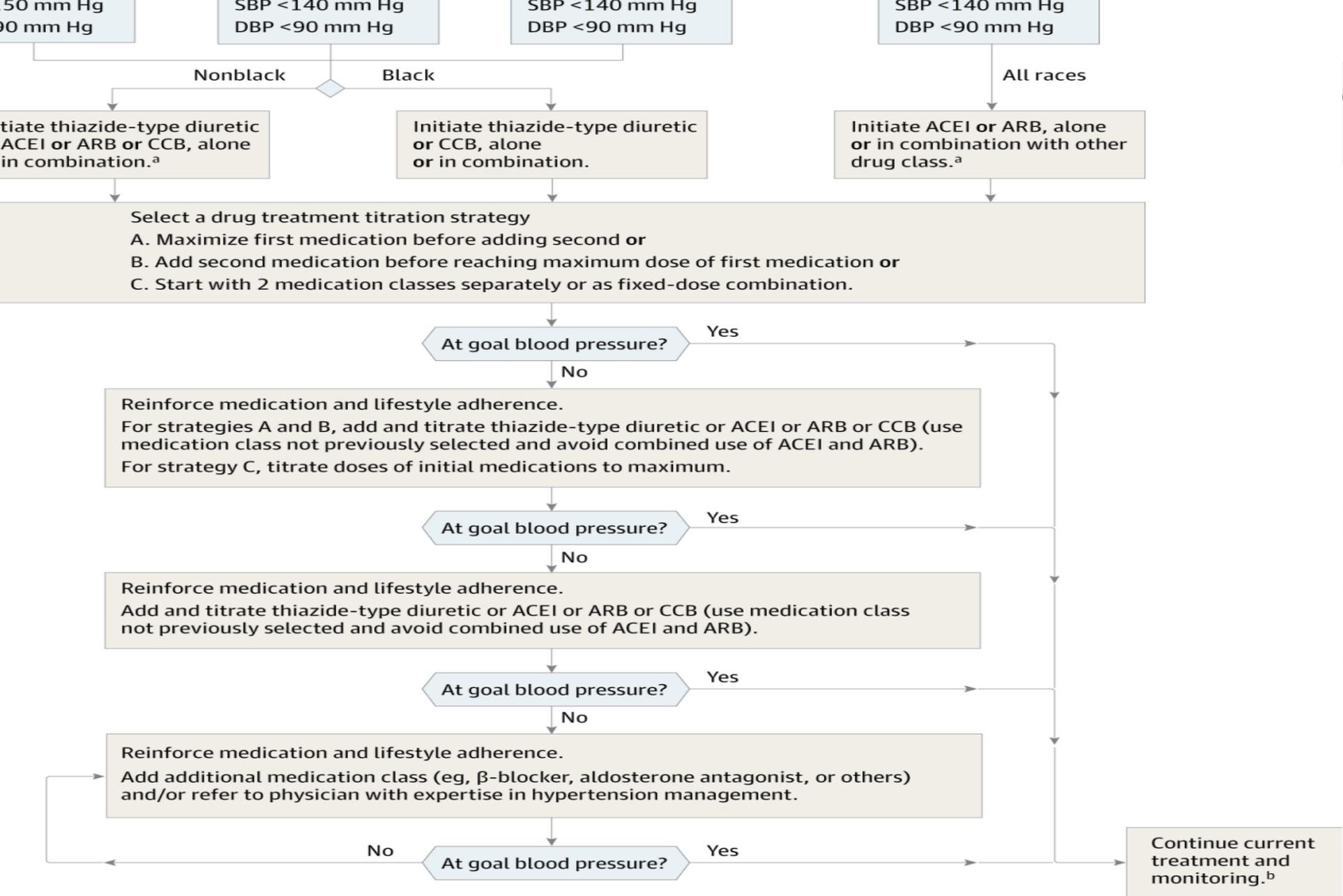
Considero entonces, que es un fármaco que valorar por tipo de viajes. Se debe informar siempre sobre sus limitaciones según los estudios realizados, y por supuesto sobre sus indicaciones y sus riesgos; insistir en que la forma más segura de aclimatar es una ascensión progresiva y cuidadosa, con correcta hidratación, e informar, además, sobre los síntomas y los signos del MAM, cómo valorar su gravedad, sus complicaciones y la actuación ante estos.

Bibliografía

1. Schoene RB. Illnesses at high altitude. *Chest*. 2000;117:402-16.
2. Dumont L, Mardirosoff C, Tramèr MR. Efficacy and pharmacological prevention of acute mountain sickness: a systematic review. *BMJ*. 2000;321:267-72.
3. Van Patot MC, Leadbetter III G, Keyes LE, Maakestad KM, Hackett PH. Prophylactic low-dose acetazolamide reduces incidence and severity of acute mountain sickness. *High Altitude Biol*. 2008;9:289-93.

From: 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)





The image shows the exterior of a large, multi-story building with a light blue facade and a prominent red horizontal band. The building features several windows and a covered entrance area. The text 'UNIVERSIDAD AMERICANA' is written in large, green, stylized letters across the upper part of the red band. Below it, the word 'HOSPITAL' is visible in a similar font. To the right, the name 'ESMERALDA' is partially visible. There are logos on the building, including a crest on the left and a stylized open book logo on the right. The overall scene is brightly lit, suggesting daytime.

Gracias por
su atención