

Uso de diuréticos en niños hospitalizados

AUTORES

Susana Ferrando Monleón

Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Valencia

Ana Amat Madramany

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de la Ribera. Alzira. Valencia

Elena Lucas Sáez

Servicio de Pediatría. Hospital de Manises. Manises. Valencia

AUTORA DE CORRESPONDENCIA

Ana Amat Madramany

Email: anaamatm@gmail.com

FECHA DE PUBLICACIÓN

Julio 2021

Resumen

En el presente capítulo se actualizan los mecanismos de acción de los diuréticos, aspectos de interés farmacodinámicos y farmacocinéticos, los posibles efectos adversos de su uso (enfaticando los controles a realizar) así como sus indicaciones en niños hospitalizados con diversas patologías. Es importante conocer todos estos datos para prescribirlos correctamente y establecer una vigilancia acorde a su uso. En algunas patologías son la piedra angular del tratamiento como es el caso de varios tipos de hipertensión arterial (HTA) monogénica, algunas tubulopatías, el edema sintomático en las glomerulonefritis, la necrosis tubular aguda (NTA) con daño renal agudo (DRA) oligúrico y en otras situaciones como coadyuvantes: insuficiencia cardiaca, edema agudo de pulmón, enfermedad renal crónica (ERC), hipertensión endocraneal, glaucoma, ascitis o en perfusión continua en niños críticos. El uso de los diuréticos en recién nacidos graves en cuidados intensivos es frecuente y exige el conocimiento de sus indicaciones y efectos secundarios dadas las peculiaridades de este grupo de edad. La más frecuente de las alteraciones metabólicas es la hipocaliemia, sobre todo en tratamientos prolongados con diuréticos de asa y tiazídicos y en algunas patologías de mayor riesgo. Se deben realizar controles analíticos y prevenir su aparición utilizando la mínima dosis efectiva, haciendo un tratamiento intermitente o asociando un diurético ahorrador de K⁺.

Palabras clave: Diuréticos, diuréticos de asa, tiazídicos, inhibidores de la anhidrasa carbónica, diuréticos osmóticos, diuréticos ahorradores de potasio, antagonistas de los receptores de la vasopresina, reacciones adversas de los diuréticos, interacciones y vigilancia del tratamiento con diuréticos.

Abstract

This chapter reviews the mechanisms of actions of diuretics, pharmacodynamics and pharmacokinetics aspects of interest, the possible major side effects (emphasizing on the controls to be done), as well as their indications in hospitalized children with different pathologies. It is important to know about these subjects to prescribe them properly and to establish a correct surveillance to their use. In some diseases, the diuretics are the main treatment, as some forms of monogenic hypertension, some tubulopathies, the symptomatic oedema in acute glomerulonephritis or acute tubular necrosis with oliguric acute kidney injury. In others, they are used as coadjuvant: cardiac insufficiency, pulmonary acute oedema, end renal stage, endocranial hypertension, glaucoma, ascitis or critical illness. The use of diuretics in critical ill newborns in intensive care units is frequent, so it is mandatory the knowledge about their indications and side effects, according to the peculiarities of this group of age. The most common metabolic disturbance is the hypokalemia, mainly in long term use of loop diuretics and thiazides and in some pathologies who are at more risk. Frequent analytical controls are needed and prevent from their presentation using the less doses required, with intermittent treatments or associating a potassium-sparing diuretic.

Key words: Diuréticos, loop diuretics, thiazides, carbonic anhydrase inhibitors, osmotic diuretics, potassium-sparing diuretics, vasopressin receptor antagonists, major side effects of diuretics, interactions and surveillance of treatment with diuretics.

Estructura

1. [Introducción](#)
2. [Clasificación de los diuréticos](#)
 - 2.1. [Grupos de diuréticos por lugar de acción](#)
 - 2.2. [Grupos de diuréticos por eficacia](#)
3. [Mecanismo de acción de los diuréticos](#)
 - 3.1. [Diuréticos de asa](#)
 - 3.2. [Diuréticos tiazídicos y derivados](#)
 - 3.3. [Inhibidores de la anhidrasa carbónica](#)
 - 3.4. [Diuréticos osmóticos](#)
 - 3.5. [3Diuréticos ahorradores de potasio](#)
 - 3.6. [Miscelánea. Antagonistas de los receptores de la vasopresina.](#)
4. [Aspectos farmacocinéticos, farmacodinámicos y dosis de los diuréticos en pediatría](#)
5. [Indicaciones de los diuréticos en niños hospitalizados](#)
 - 5.1. [Insuficiencia cardiaca](#)
 - 5.2. [Edema agudo de pulmón](#)
 - 5.3. [Hipertensión intracraneal. Traumatismo craneoencefálico. Pseudotumor cerebri](#)
 - 5.4. [Hipertensión arterial](#)
 - 5.5. [Daño renal agudo y enfermedad renal crónica](#)
 - 5.6. [Edema secundario a síndrome nefrótico y nefrítico](#)
 - 5.7. [Tubulopatías: Diabetes insípida nefrogénica, hipercalciuria idiopática, enfermedad de Dent](#)
 - 5.8. [Glaucoma](#)
 - 5.9. [Ascitis](#)
 - 5.10. [Lactantes y niños críticos](#)
 - 5.11. [Recién nacidos](#)
6. [Reacciones adversas, interacciones y vigilancia del tratamiento con diuréticos](#)
7. [Conclusiones](#)
8. [Bibliografía](#)

1. Introducción.

Los diuréticos son fármacos que estimulan la eliminación renal de agua y electrolitos, alterando el transporte iónico en diferentes lugares de la nefrona. Su objetivo principal es conseguir un balance negativo de agua, generalmente a través de la eliminación de Na⁺ (diuréticos natriuréticos, la mayoría) o alterando la osmolaridad (diuréticos osmóticos) por lo que su indicación principal son los edemas, pero además directa o indirectamente pueden modificar otros iones u otras funciones y ser útiles en otras patologías como la hipertensión arterial (HTA), el glaucoma, la diabetes insípida, la hipercalciuria, etc. Así mismo esta condición, les hace susceptibles de provocar alteraciones iónicas perjudiciales u otros efectos secundarios, que deben ser tenidos en cuenta antes y durante su utilización.

Para una buena comprensión de la acción fisiológica de los diuréticos se necesita el conocimiento de las funciones específicas de cada segmento tubular renal. Todos los diuréticos, excepto la espironolactona, necesitan alcanzar la luz tubular para ejercer su acción, los osmóticos vía filtración glomerular y el resto (diuréticos de asa, tiazídicos, inhibidores de la anhidrasa carbónica y los ahorradores de potasio, salvo la espironolactona) vía secreción tubular, es decir, hay que tener en cuenta que la función renal, tanto glomerular como tubular, pueden modificar la farmacodinamia y farmacocinética de estos fármacos, lo que es muy importante durante la edad pediátrica.

En el presente capítulo se actualizan los mecanismos de acción de los diuréticos, aspectos de interés farmacodinámicos y farmacocinéticos, los posibles efectos adversos de su uso (enfaticando los controles a realizar) así como sus indicaciones en niños hospitalizados con diversas patologías.

2. Clasificación de los diuréticos.

Aunque en la actualidad se tienden a clasificar los diuréticos de forma conjunta según su mecanismo de acción y el patrón de actividad diurética, para una mejor aproximación inicial se exponen dos clasificaciones: la fisiológica basada en el sitio de acción, y la terapéutica o práctica, basada en la eficacia.

2.1. Grupos de diuréticos por lugar de acción.

- a) **Túbulo proximal.** En este lugar actúan los inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida y diclorfenamida). Los diuréticos de asa y los tiazídicos también tienen capacidad para inhibir la anhidrasa carbónica, si bien su lugar fundamental de acción está en el asa de Henle y el túbulo contorneado distal.
- b) **Asa de Henle (AH).** En el segmento grueso de la rama ascendente (segmentos diluyentes medular y cortical) actúan los diuréticos de asa (furosemida, bumetanida, piretanida) y el ácido etacrínico, con estructura química diferente, pero con acción similar. En el segmento diluyente cortical y el primer segmento del túbulo contorneado distal actúan los diuréticos tiazídicos y derivados: clorotiazida, hidroclorotiazida, indapamida, metolazona y clortalidona. Estos dos últimos tienen efectos diuréticos análogos, aunque poseen una estructura química diferente a los tres primeros.
- c) **Segmento final del túbulo contorneado distal y túbulo colector.** En este lugar actúan los diuréticos ahorradores de potasio, constituidos por dos grupos: los antagonistas de la aldosterona (espironolactona, eplerenona y canreonato de potasio) y los inhibidores de canales de Na⁺ (amilorida y triamtereno). En el túbulo colector ejercen su acción los antagonistas de los receptores de la vasopresina: V1aR, V1bR y V2R, siendo el tolvaptan el más conocido.
- d) **Los diuréticos osmóticos** (manitol e isosorbida), por su mecanismo de acción, actúan en todos los segmentos del túbulo renal, desde el proximal al contorneado distal y el colector.

En la **figura 1** queda representado el lugar de acción de los diferentes diuréticos.

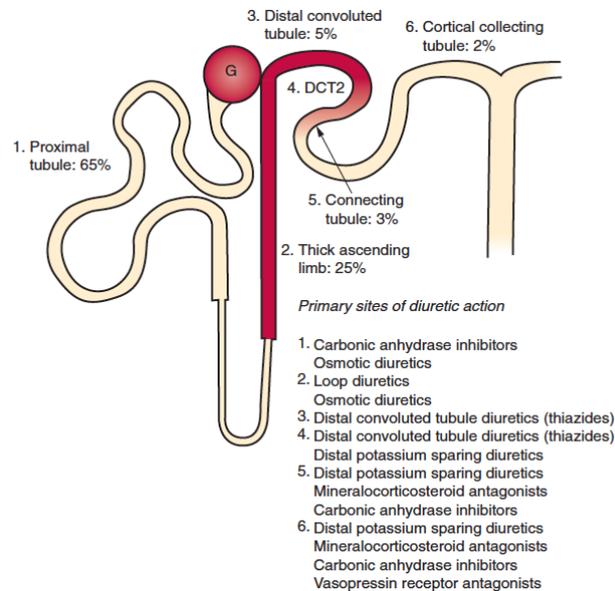


Figura 1. Lugar de acción de los diuréticos en la nefrona y porcentaje aproximado de reabsorción del sodio filtrado en cada porción. Tomado de Hoorn E.J, et al (2). DCT2: último segmento del túbulo contorneado distal. G: Glomérulo.

2.2. Grupos de diuréticos por eficacia.

En la práctica, la eficacia de los diuréticos está en función del lugar donde actúan, en base a la reabsorción de Na^+ que en dicha localización se produce. La inhibición del transporte activo de ClNa en la rama ascendente medular del AH supera generalmente la reabsorción máxima de este soluto en la región más distal de la nefrona y puede alcanzarse un efecto diurético máximo equivalente al 20-25% de la carga filtrada de Na^+ . Esto es consecuencia de que el AH reabsorbe mucho más ClNa que el túbulo contorneado distal. Por ello, los diuréticos con máxima potencia son los de asa. Entre los tiazídicos, todos los fármacos tienen un efecto menor, aún con dosis óptimas, excepto la metolazona que es más potente mostrándose eficaz en pacientes con insuficiencia renal al igual que la furosemda.

- **Diuréticos de máxima eficacia.** Actúan en los segmentos diluyentes y por tanto la fracción de eliminación del Na^+ es mayor del 15%. Máximo exponente, los diuréticos de asa.

- **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 del Na⁺ es del 5-10%. Pertenecen a este grupo los diuréticos tiazídicos y derivados.
- **Diuréticos de eficacia menor.** La fracción de eliminación del Na⁺ es inferior al 5%. Sitio de acción variable: ahorradores de potasio, que actúan en el túbulo distal, inhibidores de la anhidrasa carbónica, en el túbulo proximal, y los agentes osmóticos.

3. Mecanismo de acción de los diuréticos.

3.1. Diuréticos de asa.

Son los diuréticos más potentes, producen una diuresis dependiente de la dosis y de duración relativamente corta. Alcanzan la luz tubular mediante secreción en las células del túbulo proximal actuando en los segmentos medulares y corticales de la rama ascendente del AH. Inhiben el sistema de cotransporte de Na⁺/K⁺/2Cl⁻ (transportador NKCC2, codificado por SLC12A1) y por tanto impiden la entrada en la célula de Na⁺, Cl⁻ y K⁺. El bloqueo de este transportador también disminuye la secreción de K⁺ a través de canales específicos en la membrana luminal y la reabsorción de Cl⁻ mediante los canales conductores en la membrana basolateral. Esto implica que no hay diferencia en el potencial positivo luminal transepitelial y no habrá reabsorción del Na⁺, Ca²⁺ y Mg²⁺ (reabsorción paracelular) y por tanto producirán aumento en la eliminación no sólo de Na⁺, K⁺ y Cl⁻, sino también de Ca²⁺ y Mg²⁺. Algunos de estos diuréticos, fundamentalmente la furosemida, también ejercen su acción en el túbulo proximal inhibiendo la anhidrasa carbónica, lo que facilita la eliminación urinaria de bicarbonato y de fosfatos. Además, la furosemida es útil para valorar la capacidad de acidificación distal (prueba de la furosemida en la sospecha de acidosis tubular distal), ya que el exceso de Na⁺ en el túbulo distal es intercambiado con iones H⁺ para neutralizar la llegada de Na⁺ y Cl⁻ provocando la acidificación de la orina. Un riesgo potencial de la respuesta calciúrica a los diuréticos de asa son la litiasis renal y/o la nefrocalcinosis. Esta complicación se ha descrito en prematuros en los que los diuréticos de asa pueden aumentar hasta 10 veces la excreción de calcio.

3.2. Diuréticos tiazídicos y derivados.

Se secretan igual que los diuréticos de asa a la luz tubular en las células del túbulo proximal, alcanzando el túbulo contorneado distal donde se fijan selectivamente. Allí inhiben el cotransportador Na^+/Cl^- de la membrana luminal (transportador NCC, codificado por SLC12A3), aumentando de forma moderada la eliminación urinaria de Na^+ , Cl^- y agua. El aflujo de Na^+ al túbulo distal provoca intercambio de éste por K^+ induciendo un aumento importante de su eliminación. Al actuar sólo en el segmento diluyente cortical del AH, no modifican la capacidad del riñón para concentrar la orina en condiciones de hidropenia. Algunos derivados tiazídicos tienen un efecto modesto sobre el transporte de Na^+ en el túbulo proximal, debido a la inhibición parcial de la anhidrasa carbónica, aunque normalmente no contribuye a la diuresis total. **Los tiazídicos son una excelente elección para el tratamiento diurético crónico en el niño por su efecto diurético moderado; en algunas situaciones debe asociarse un diurético ahorrador de potasio por la hipocaliemia que puede provocar su uso prolongado.** Contrariamente a los diuréticos de asa provocan un aumento en la reabsorción de Ca^{2+} , tanto en el túbulo proximal (aumentando la reabsorción de Ca^{2+} en situaciones de disminución del volumen extracelular) como en el distal y colector (al parecer secundario a la reducción de Na^+ intracelular que afecta al intercambio $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ de la membrana basolateral, al igual que por la menor concentración de Cl^- intracelular que provoca una hiperpolarización del voltaje de la membrana que favorece la reabsorción de Ca^{2+}) por lo que se utilizan en el tratamiento de la hipercalciuria idiopática sintomática. La excreción de Mg^{2+} se ve aumentada por los diuréticos tiazídicos durante el tratamiento prolongado.

3.3. Inhibidores de la anhidrasa carbónica.

Actúan preferentemente en el túbulo proximal bloqueando a la anhidrasa carbónica con una disminución de la reabsorción de bicarbonato y Na^+ , vía cotransportador $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ (transportador NBCe1, codificado por SLC4A4), así como de agua. La excreción de Na^+ , K^+ , bicarbonato y fosfato se incrementa y desciende la de amonio y la acidez titulable. La respuesta natriurética no es tan importante como cabría esperar por lo que su utilidad como diurético está limitada por su efecto transitorio, el desarrollo de acidosis metabólica hiperclorémica y un amplio espectro de efectos adversos. La principal indicación de estos diuréticos sería en pacientes edematosos con alcalosis metabólica (enfermedad pulmonar crónica con hipercapnia), porque la pérdida del exceso de bicarbonato en la orina puede mejorar el equilibrio ácido base. Por su acción en la producción de líquido cefalorraquídeo

se incluye en el tratamiento de la hipertensión intracraneal idiopática (pseudotumor cerebri) y en el glaucoma al reducir en más del 50% la formación de humor acuoso.

3.4. Diuréticos osmóticos.

Son sustancias de bajo peso molecular, osmóticamente activas y farmacológicamente inertes. Se filtran libremente a nivel glomerular y no se reabsorben en el túbulo, por lo que aumentan la osmolaridad del fluido tubular y secundariamente la excreción de agua y Na^+ . Aunque actúan en todos los segmentos de la nefrona, el sitio de mayor influencia es el AH. Su eficacia aumenta cuanto más rápida es la velocidad de administración. El manitol es el diurético osmótico más usado, aunque sorbitol y glicerol tienen acciones similares.

3.5. Diuréticos ahorradores de potasio.

Se subdividen en dos clases dependiendo de que actúen inhibiendo o no a la aldosterona. Al primer grupo pertenecen la espironolactona, la eplerenona (evita el efecto antiandrogénico fundamentalmente la ginecomastia de la espironolactona), el canreonato de potasio y la finerenona; al segundo, el triamtereno y la amilorida.

La espironolactona es el único diurético que no necesita alcanzar la luz tubular para ejercer su acción. Compite con la aldosterona por el receptor mineralcorticoide en la nefrona distal (túbulo contorneado distal, conector y colector); su inhibición disminuye la secreción de K^+ y la reabsorción de Na^+ y Cl^- . La amilorida y el triamtereno, que alcanzan la luz tubular por secreción en las células del túbulo proximal, bloquean los canales de Na^+ (ENaC) en la membrana luminal de las células principales del túbulo colector disminuyendo la reabsorción de Na^+ y la secreción de K^+ .

El efecto diurético de estos fármacos es escaso, ya que el efecto inhibitor sobre la reabsorción de Na^+ lo ejercen en zonas distales. Dado que la mayor parte de Na^+ se reabsorbe antes de llegar a estas zonas, sólo una pequeña cantidad es susceptible de reabsorción distal. Bajo determinadas circunstancias, su efecto natriurético puede ser significativo (ascitis de origen cirrótico, como coadyuvante en la hipertensión resistente).

La acción de los antagonistas de la aldosterona depende de la función suprarrenal y de la aldosterona circulante. Por el contrario, la acción del triamtereno y la amilorida es independiente de la función suprarrenal.

3.6. Miscelánea. Antagonistas de los receptores de la vasopresina.

Los diuréticos descritos hasta el momento aumentan la excreción de agua y sodio. Pero los antagonistas de los receptores de la vasopresina causan una diuresis de agua libre, sin natriuresis o caliuresis apreciable, y por tanto también se denominan acuaréticos. Esta acción se atribuye al efecto antagónico sobre el receptor V2R en el túbulo colector, lo que impide en último término la fosforilación del canal de agua aquaporina 2 (AQP2), impidiendo la reabsorción de agua. Pueden ser utilizados en el caso de hiponatremia con hipervolemia o euvolemia secundaria a un síndrome de secreción inadecuada de ADH, dado que la pérdida de agua incrementa la natremia. En adultos afectados de poliquistosis renal autosómica dominante con alta probabilidad de desarrollar enfermedad renal terminal, se ha demostrado que el tolvaptan enlentece la progresión de la enfermedad renal. En la actualidad, se está llevando a cabo un ensayo clínico aleatorizado sobre esta última indicación en niños.

4. Aspectos farmacocinéticos, farmacodinámicos y dosis de los diuréticos en pediatría.

En la Tabla 1 se muestran los datos farmacodinámicos y farmacocinéticos de interés de los diuréticos más utilizados en pediatría y en la Tabla 2 las dosis recomendadas de los principales diuréticos utilizados en niños, excluidas las correspondientes al recién nacido, así como su ajuste en caso de fallo renal.

Tabla 1. Datos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los diuréticos en niños¹.

| Diurético | Procedencia de los datos de farmacocinética | Metabolismo | T _{1/2} (h) | Excreción | Procedencia de los datos de farmacodinamia | Vía | Inicio de acción | Duración del efecto (h) |
|--|---|----------------|----------------------|--------------|--|------|-------------------------|-------------------------|
| Inhibidores de la anhidrasa carbónica | | | | | | | | |
| Acetazolamida | Adultos | Renal | 2-6 | Renal | Adultos | oral | 1-1.5h | 8-12 |
| | | | | | | iv | <5 min | 4-5 |
| Diuréticos de asa | | | | | | | | |
| Furosemida | Lactantes/Niños | Hepático/renal | 1-2 | Renal/biliar | Lactantes/Niños | Oral | 30-60 min | 4-6 |
| | | | | | | iv | 15-30 min | 2-3 |
| Bumetanida | Lactantes/Niños | Hepático/renal | 1-2 | Renal | Lactantes/Niños | Oral | 60 min | 4-6 |
| | | | | | | iv | 20-30 min | 3-4 |
| Diuréticos tiazídicos | | | | | | | | |
| Hidroclorotiazida | Adultos | Renal | 6-15 | Renal | Adultos | Oral | 1-4h | 6-12 |
| Clorotiazida | Pretérmino | Renal | 5 | Renal | Adultos | Oral | <1h | 6-12 |
| Metolazona | Adultos | Renal/hepático | 5-6 | Renal | Adultos | Oral | 1h | 12-24 |
| Diuréticos ahorradores de potasio | | | | | | | | |
| Espironolactona | Adultos | Hepático | 1.5 | Renal/biliar | Adultos | Oral | 48-72h | 72 |
| Amilorida | Adultos | Hepático | 6-9 | Renal | Adultos | Oral | 2h | 24 |
| Triamtereno | Adultos | Hepático | 2-4 | Renal | Adultos | Oral | 2-4h | 7-9 |
| Diuréticos osmóticos | | | | | | | | |
| Manitol | Adultos | Hepático/Renal | 1-4 | Renal | Niños | iv | 15-180 min ^a | 3-6 |

¹Cuando los pediátricos no están disponibles, se incluyen los de adultos. Adaptada de Van der Vorst MMJ, et al. (6)

^aInicio de acción diurética: 1-3 h. Sobre la presión intracraneal:15 min.

Tabla 2. Dosis recomendadas de los diuréticos en niños¹.

| Diurético | Grupo de edad/procedencia de los datos | Dosis ^a | Intervalo (h) | Vía | Dosis/intervalo según filtrado glomerular (ml/min/1,73m ²) | | |
|--|--|---|---------------|-------------------|--|---------|------|
| | | | | | >50% | 10-50% | <10% |
| Inhibidores de la anhidrasa carbónica | | | | | | | |
| Acetazolamida ^b | Adultos/niños | 5-40 mg/kg/día (1.000-4.000 mg/día) | 6-8 | Oral/ iv | 100% | 50-100% | No |
| Diuréticos de asa | | | | | | | |
| Furosemida | Lactantes Niños | 0,5-5 mg/kg/dosis (6 mg/kg/dosis, 40 mg/día) | 6-8-12-24 | oral | 100% | 100% | 100% |
| | | 0,5-2 mg/kg/dosis (20mg/día) | 6-12 | iv | | | |
| | | 0,05-0,4 mg/kg/h (1mg/kg/h) | - | iv (perfusión) | | | |
| Bumetanida | Lactantes Niños | 0,01-0,1 mg/kg/dosis (10 mg/día) | 6-24 | Oral/iv | 100% | 100% | 100% |
| Diuréticos tiazídicos | | | | | | | |
| Hidroclorotiazida | < 6m | 1-3 mg/kg/día (<2 a 37,5 mg/día) | 12 | oral | 100% | 50-100% | No |
| | > 6m y niños | 1-2 mg/kg/día (200 mg/día > 2 a) | 12-24 | | | | |
| Clorotiazida | Lactantes Niños | 10-40 mg/kg/día (máx ^c) | 12-24 | oral | 100% | 50-100% | No |
| | | 2-10 mg/kg/día (-) | 12 | iv ^d | | | |
| Metolazona | Adultos | 0,2-0,4mg/kg/día (-) | 12-24 | oral | 100% | 100% | 100% |
| Diuréticos ahorradores de potasio | | | | | | | |
| Amilorida ^e | Adultos | 0,3-0,6mg/kg/día (máx ^f) | 12-24 | oral | 100% | 50% | No |
| Triamtereno | Adultos | 0,5-4mg/kg/día (máx ^g) | 12-24 | oral | 12h | 12h | No |
| Espironolactona ^h | Lactantes Niños | 1-3mg/kg/día (100-400 mg/día) | 6-12 | oral | 6-12h | 12-24h | No |
| Eplerenona | Niños | 25-100mg/día | 12-24 | oral | | | |
| Diuréticos osmóticos | | | | | | | |
| Manitol | Adultos | 0,25-1g/kg/dosis (2g/kg) | i | iv | 100% | 50-100% | No |

¹ Adaptada de Van der Vorst MMJ, et al. (6)

^a Entre paréntesis se hacen constar las dosis máximas.

^b Dosis de acetazolamida para Pseudotumor cerebri: 15-25 mg/kg/día (2-3 dosis, máximo 2.000 mg/día). En adolescentes 500 mg cada 12 horas (máximo 4.000 mg/día). Glaucoma: 10-30 mg/kg/día (máximo 1.000 mg) hasta normalización de la presión intraocular. La dosis oral e iv ha sido referida en estudios de niños, así como la máx/día.

^c Dosis máxima de clorotiazida en < 2 años: 375 mg/día. En > 2 años: 1.000 mg/día y adolescentes 2.000 mg/día

- ^d Las dosis iv de tiazida en lactantes y niños no han sido claramente establecidas. Las que se expresan en la tabla provienen de estudios con escaso número de pacientes.
- ^e Dosis de 0,3 mg/kg/día en diabetes insípida nefrogénica (DIN). 0,6 mg/kg/día en enfermedad de Dent.
- ^f Dosis máxima de amilorida en HTA: 20 mg/día. Edema en menores de 20 kg: 10 mg/día. En mayores de 20 kg: 20 mg/día.
- ^g Dosis máxima en edema 6 mg/kg/día o 300 mg/día, la menor. En HTA: 3-4 mg/kg/día o 300 mg/día, la menor
- ^h En primer episodio de ascitis que no responden a dosis menores, se recomienda aumentar la espironolactona hasta 5 mg/kg/día.
- ⁱ HTIC: 0,5-1g/kg iv en 20-30 min (máx 1,5 g/kg/dosis) Se puede repetir cada 4 horas si la osmolalidad plasmática es menor de 300-320 mg/kg. La dosis más alta se prefiere en pacientes con herniación aguda o TCE severo. Insuficiencia renal aguda: 0,5- 2 g/kg/dosis, puede repetirse la dosis cada 4-6 horas.

5. Indicaciones de los diuréticos en niños hospitalizados.

5.1. Insuficiencia cardiaca (IC).

Actualmente se considera a la IC como un síndrome clínico progresivo, causado por anomalías cardiovasculares y no cardiovasculares que dan lugar a síntomas y signos característicos (edema, dificultad respiratoria, retraso ponderal e intolerancia al ejercicio, entre otros) y que se acompañan de modificaciones fisiopatológicas progresivas a nivel circulatorio, neurohormonal y molecular. La IC se produce como consecuencia de la insuficiente respuesta de los mecanismos compensadores (hemodinámicos y neurohormonales) y/o de su propia activación.

En los niños la causa más frecuente son las cardiopatías congénitas (CC), bien con anomalía anatómica, o no estructurales (miocardiopatía dilatada). La IC aguda, que no es una forma frecuente de presentación de las CC, se observa en la actualidad con más frecuencia al inicio de una miocarditis o en el postoperatorio de las CC.

El manejo de la IC va a depender de su gravedad. La clasificación clínica de la IC propuesta por Ross para el lactante, ha sido modificada para su aplicación en todas las edades pediátricas:

| | |
|---|--|
| Clase I | Asintomático |
| Clase II | Taquipnea leve o sudoración con la comida en lactantes |
| Disnea con el ejercicio en niños mayores | Marcada taquipnea o sudoración con la comida en lactantes Tiempo de tomas prolongado con escasa ganancia ponderal Marcada disnea con el ejercicio en mayores |
| Clase III | Síntomas en reposo: taquipnea, sudoración, retracciones |

En 2014 la International Society of Heart and Lung Transplantation actualizó las guías para el tratamiento de la IC en niños. Las nuevas guías se formularon en base a la evidencia pediátrica publicada y se utilizó la literatura de adultos cuando no había evidencias en pediatría.

El propósito del tratamiento de la IC es mejorar el gasto cardiaco y la perfusión tisular. Para ello se debe: reducir la precarga (diuréticos), aumentar la contractilidad (cardiotónicos, digoxina), reducir la poscarga (IECA), mejorar el aporte de oxígeno (evitando la anemia), optimizar la nutrición (dieta hipercalórica) y minimizar el remodelamiento ventricular (betabloqueantes, IECA). Estos últimos ayudan, además a evitar la progresión de la disfunción miocárdica e incluso a mejorar la función cardiaca a largo plazo.

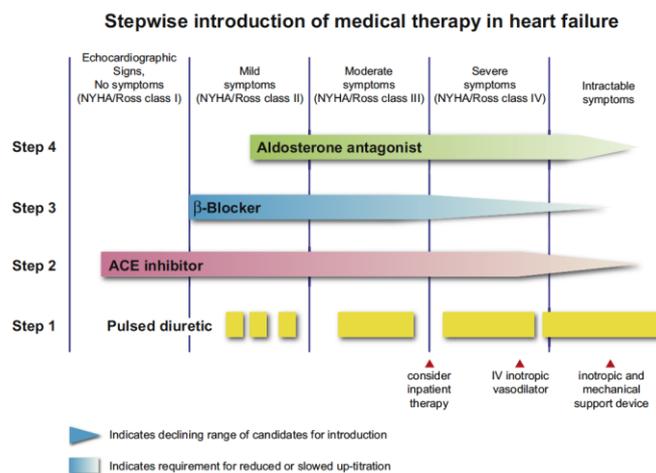


Fig. 2. Guía basada en la sintomatología para la introducción del tratamiento oral de mantenimiento en niños con insuficiencia cardiaca crónica. Tomada de Kantor PF et al (17)

Los diuréticos son un pilar muy importante en el tratamiento de la IC, tanto aguda como crónica. Provocan una reducción del volumen sanguíneo circulante y por tanto disminuyen la sobrecarga líquida pulmonar y la presión de llenado ventricular. Sin embargo, no hay datos que constaten el beneficio a largo plazo sobre la mortalidad, ni en adultos ni en niños.

- Diuréticos de asa: La furosemida es la más utilizada. Tras su administración iv (ver dosis en Tabla 2) suele provocar una rápida diuresis con una mejoría inmediata de la situación clínica, sobre todo si existen datos de congestión pulmonar. Si se continúa como tratamiento crónico, se pauta por vía oral asociada a un diurético ahorrador de potasio o a suplementos de potasio. Cuando se administra a días alternos, puede ser suficiente administrar suplementos dietéticos de potasio. Puede producir un aumento de los niveles de la renina plasmática, por lo que es obligado su uso combinado con agentes que interrumpan esta respuesta, preferentemente IECA y/o betabloqueantes. La bumetanida y la torasemida son medicamentos más potentes, que se reservan para casos más graves o para pacientes resistentes a la furosemida.

- Diuréticos tiazídicos: Se utilizan en niños con IC crónica menos grave o asociados a un diurético de asa a las dosis referidas en la Tabla 2. Su acción es menos inmediata y potente que la furosemida.
- Diuréticos ahorradores de potasio: Evitan la necesidad de administrar suplementos orales de potasio con el empleo crónico de otros diuréticos, que suelen tolerarse mal. Además del efecto ahorrador de potasio, estos fármacos se han demostrado efectivos en la IC por su acción directa sobre el miocardio, inhibiendo la fibrosis miocárdica que es un componente importante de la remodelación del ventrículo izquierdo. Generalmente, el uso de espironolactona se reserva para aquellos pacientes que tienen síntomas avanzados o función gravemente disminuida (<30%). La eplerenona podría ser una alternativa a la espironolactona.

Se debe monitorizar cuidadosamente el balance electrolítico, especialmente durante el tratamiento agresivo con diuréticos, dado que el miocardio en la insuficiencia cardiaca es más sensible a las arritmias inducidas por la alteración electrolítica.

5.2. Edema agudo de pulmón (EAP).

El EAP es una acumulación anormal de líquido en el intersticio y alveolos pulmonares que origina un compromiso en la dinámica respiratoria y en el intercambio de gases. Se puede producir por distintas causas:

- Aumento de la presión capilar pulmonar: Edema pulmonar cardiogénico (insuficiencia ventricular izquierda) y no cardiogénico (enfermedad pulmonar venooclusiva, sobrecarga rápida de volemia, fibrosis venosa pulmonar, tumores mediastínicos).
- Aumento de la presión negativa intersticial: Obstrucción aguda de la vía aérea superior: croup, epiglotitis, laringoespasma tras cirugía o intubación traqueal, cuerpo extraño. Crisis asmática. Edema de reexpansión: neumotórax, derrame pleural.
- Aumento de la permeabilidad capilar: Neumonía bacteriana y viral. Síndrome de dificultad respiratoria aguda. Postransfusional (lesión pulmonar secundaria a transfusión). Toxinas inhaladas: CO, gases de cloro, humo, ozono. Sustancias vasoactivas endógenas: histamina, leucotrienos, tromboxanos. Ahogamiento. Neumonía/neumonitis por aspiración. Neumonía por radiación. Uremia. Síndrome de fuga capilar: sepsis, cirugía extracorpórea. Fármacos: opiáceos, protamina, citarabina, epinefrina, barbitúricos, salicilatos.
- Disminución de la presión oncótica (hipoalbuminemia): Hepatopatía. Síndrome nefrótico. Enteropatía pierde proteínas Malnutrición.
-

- Insuficiencia linfática: ya sea congénita o adquirida (fibrosis pulmonar, linfangitis carcinomatosa)
- Causas mixtas o desconocidas: Edema pulmonar neurogénico. Edema pulmonar de altura. Cetoacidosis diabética. Postanestesia. Eclampsia. Pancreatitis. Embolia pulmonar.

El tratamiento del EAP deberá orientarse según la causa de base, e incluye una serie de medidas de soporte que variarán en función de la gravedad clínica para asegurar una oxigenación y una ventilación adecuadas.

En general está indicado el uso de diuréticos para disminuir las presiones de llenado capilar. Aquellos con edema pulmonar cardiogénico deben ser tratados con diuréticos, inotrópicos y vasodilatadores sistémicos para reducir la poscarga ventricular izquierda. Los diuréticos también son útiles para el tratamiento del edema pulmonar asociado a sobrecarga de líquido corporal (sepsis e insuficiencia renal). La furosemida intravenosa es la más utilizada (ver dosis en tabla 2). Debe administrarse con precaución en situaciones clínicas en las que exista hipotensión.

Varios autores han dudado de la utilidad universal del uso de diuréticos en los adultos con EAP, ya que este edema no suele deberse a una retención de líquido, sino más bien a su redistribución. Sus defensores señalan su efectividad debido al efecto vasodilatador venoso reduciendo la congestión pulmonar y no solo por la diuresis que inducen, ya que la mejoría clínica se objetiva en pocos minutos tras administrar el medicamento, antes de su efecto diurético.

La restricción del aporte hídrico y la monitorización de la diuresis con balances frecuentes ayudarán a evitar una mayor sobrecarga hídrica y a programar la dosis de diuréticos necesaria.

5.3. Hipertensión intracraneal (HTIC), traumatismo craneoencefálico (TCE) y pseudotumor cerebri.

En la HTIC secundaria a TCE el objetivo del tratamiento es conseguir que el flujo y la oxigenación cerebral sean suficientes. El tratamiento hiperosmolar con manitol o suero salino hipertónico para tratar el edema cerebral crea un gradiente osmótico que provoca la salida de agua libre del espacio extracelular a la circulación. Este efecto conlleva contracción de volumen cerebral y la disminución de la presión intracraneal (PIC). Aunque el manitol (ver dosis en Tabla 2) se ha utilizado en niños con TCE grave e HTIC, no existen estudios con suficiente evidencia para recomendar actualmente su uso. La indicación se ha basado en estudios con adultos.

Su efecto sobre la HTIC es inmediato y depende inicialmente de una disminución en la viscosidad sanguínea con incremento del flujo sanguíneo cerebral que provoca vasoconstricción refleja y disminución transitoria (< 75 min) de la PIC. A los 15-30 min tras su administración aparece el efecto osmótico que provoca una disminución del volumen del parénquima cerebral por paso de agua desde el intersticio a la circulación. Este efecto es más prolongado y requiere la integridad de la barrera hematoencefálica. Al inducir una diuresis osmótica, debe reponerse el exceso de diuresis para evitar la hipovolemia. Se aconseja sondaje vesical para prevenir la sobredistensión vesical y monitorizar la diuresis. No debe administrarse en caso de hiperosmolaridad sérica (>320 mOsm/L) por el riesgo de necrosis tubular aguda e insuficiencia renal. La osmolalidad debe mantenerse entre 300 y 320 mOsm/kg. Como cualquier agente osmótico, debe ser utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia renal. Está contraindicado en pacientes con sangrado intracraneal activo, excepto si se les va a realizar craniectomía.

No hay evidencias sobre el mejor tratamiento osmolar en niños con HTIC. En la mayoría de los niños el tratamiento con manitol o suero salino hipertónico es inicialmente efectivo. Cuando se utilizan en combinación, la administración de salino hipertónico ayuda en la compensación de la hiponatremia y la hipovolemia que sigue frecuentemente a la diuresis rápida asociada al tratamiento con manitol. Por otro lado, el manitol ayuda a compensar el potencial empeoramiento del edema vasogénico que puede ocurrir con el tratamiento prolongado con salino hipertónico.

En la hipertensión intracraneal idiopática, benigna o pseudotumor cerebri, es fundamental la identificación y corrección de la causa. Su tratamiento tiene 2 objetivos: la mejoría de los síntomas (cefalea), y la preservación de la visión. En los casos en los que está indicado, la acetazolamida (ver dosis en Tabla 2) se utiliza como tratamiento de primera línea, aunque no hay estudios controlados randomizados en niños que confirmen su efectividad. Disminuye la producción de líquido cefalorraquídeo inhibiendo su secreción y producción por los plexos coroideos. Si la acetazolamida no se tolera o no es efectiva, se podría utilizar furosemida como tratamiento de segunda línea.

5.4. Hipertensión arterial (HTA).

Los diuréticos no son tratamiento de primera línea en casi ningún caso de HTA en niños salvo aquellos con edema y/o retención de sal (HTA secundaria a glomerulonefritis, ver apartado 5.6.), la HTA en el contexto de una insuficiencia renal (ver apartado 5.5), la asociada a insuficiencia cardiaca (ver apartado 5.1) y algunas formas de hipertensión monogénica. A diferencia de los adultos, donde existe una amplia experiencia en su utilización, en niños, han sido desplazados por la incorporación de los calcioantagonistas y de los IECA y ARA II, demostrada su efectividad y escasos efectos secundarios. Se exponen a continuación las causas de HTA que se pueden beneficiar de un tratamiento diurético.

En el caso de la HTA esencial, el tratamiento debe basarse en las medidas no farmacológicas, siendo muy controvertido el inicio del tratamiento farmacológico en adolescentes con HTA significativa sin causa concreta. En caso de necesitar iniciar tratamiento farmacológico, las guías aconsejan iniciar el tratamiento con IECA o ARA II, calcioantagonistas o diuréticos tiazídicos, siendo éstos últimos generalmente de 2ª línea, como una opción bien tolerada a largo plazo ya que produce una diuresis moderada y mantenida. En caso de requerir terapia combinada, son una alternativa muy utilizada.

En los casos de HTA secundaria, hay que identificar la causa y tratarla pues existen algunas patologías con un tratamiento médico específico, siendo algunos diuréticos de elección, como algunas de las formas monogénicas de HTA. La mayoría de éstas, estimulan la reabsorción de Na⁺ en distintos lugares de la nefrona y tienden a asociar alcalosis metabólica con hipocaliemia (salvo el síndrome de Gordon) y renina baja. De las monogénicas que requieren diurético destacan:

- Hiperaldosteronismo remediable con corticoides o hiperaldosteronismo familiar tipo I (de herencia autosómica dominante), responde al tratamiento corticoideo (dexametasona generalmente), asociando diuréticos antialdosterónicos siendo la más utilizada la espironolactona o en su defecto la eplerenona. En el tipo II, que no responde a dexametasona, se utilizan los diuréticos antialdosterónicos.
- Síndrome de Liddle, provocado por una mutación en el canal epitelial de Na⁺ (ENaC). El amiloride y el triamterene (no la espironolactona), antagonizan directamente el canal y por tanto bajan la presión arterial (PA) en estos pacientes. Se debe asociar una dieta baja en sal y suplementos de potasio.
- Síndrome de Gordon o pseudohipoaldosteronismo tipo II causa una HTA con acidosis tubular renal con hipercaliemia (ATR tipo 4), siendo el tratamiento de elección las tiazidas.
- Exceso aparente de mineralcorticoides. En este caso la HTA responde bien a la restricción de Na⁺ de la dieta, dexametasona, a los inhibidores de la aldosterona (espironolactona o eplerenona), pudiendo los antagonistas del canal de sodio (amiloride y triamterene) ser también efectivos.

En la HTA asociada a enfermedad renal parenquimatosa, en casos agudos, generalmente glomerulonefritis aguda asociadas a fallo renal, la expansión del volumen circulatorio se beneficia del uso de diuréticos de asa (ver apartado 5.6). En casos de HTA asociada a diversas enfermedades renales crónicas, los IECA y/o los ARA II se recomiendan como antihipertensivos de primera línea (sobre todo si existe proteinuria) pudiendo ser efectiva la asociación de cualquiera de estos dos con hidroclorotiazida si es refractaria. En caso de disminución del filtrado glomerular (FG) pueden estar indicados los diuréticos de asa (ver apartado 5.4).

La HTA asociada a oligonefronia, demostrada en niños con bajo peso al nacer y/o retraso de crecimiento intrauterino, se puede beneficiar del tratamiento con tiazidas, sobre todo si asocian un elevado índice de masa corporal.

En la HTA con diabetes, en la que se decide iniciar tratamiento farmacológico, si existe nefropatía diabética, el tratamiento de elección son los IECA. En pacientes obesos con HTA y síndrome metabólico, los ARA II han demostrado disminuir la incidencia de diabetes mellitus. En caso de necesitar asociación de más de un fármaco, los diuréticos a bajas dosis pueden usarse, pero hay que evitar las tiazidas por sus efectos hiperlipemiantes e hiperglucémicos.

En la *hipertensión arterial renovascular*, los diuréticos deben ser evitados.

La *hipertensión inducida por fármacos* ocurre por retención de sodio o por efecto simpaticomimético. En ambos casos, la mejor opción para corregirla, es la retirada del fármaco o la reducción de la dosis, en caso de no poder hacerlo y con los fármacos del primer grupo (HTA por retención de sodio: corticoides, andrógenos, anticonceptivos orales...), los diuréticos son una buena opción terapéutica.

El caso de un paciente con una crisis hipertensiva, definida por HTA que supone una grave amenaza vital o para la función de los órganos vitales, ya sea urgencia (no se acompaña de sintomatología grave ni daño orgánico) o emergencia hipertensiva (con daño orgánico establecido y sintomatología grave) no se suele beneficiar del tratamiento diurético. Únicamente sería de utilidad el diurético intravenoso como coadyuvante en caso de fallo cardiaco congestivo en alteraciones acompañadas de sobrecarga de líquidos como una glomerulonefritis (diurético de asa: furosemida).

5.5. Daño renal agudo y enfermedad renal crónica.

El *daño renal agudo (DRA)* es un deterioro brusco del FG con retención de productos nitrogenados derivados del catabolismo proteico e incapacidad para mantener la homeostasis de líquidos, electrolitos y del equilibrio ácido-base.

Las medidas farmacológicas, tanto preventivas como curativas, del DRA van a ser diferentes en función de su etiología y, sobre todo, de si se ha establecido o no la necrosis tubular. En nuestro entorno las causas más frecuentes de fracaso renal agudo son la enfermedad renal intrínseca, el postoperatorio de la cirugía cardiovascular con circulación extracorpórea, el tratamiento de la insuficiencia respiratoria con oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO), el shock séptico postoperatorio y el trasplante de órgano/médula ósea. El diagnóstico del DRA debe incluir:

1. Comprobar el deterioro de la función renal. El sistema más utilizado en estos momentos es la clasificación propuesta por la KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) en 2012, que utiliza la creatinina sérica (su ascenso sobre la previa basal) y el flujo urinario para definir y estadificar el DRA.
2. Valorar la alteración de la diuresis para catalogar el DRA en oligoanúrico (diuresis < a 0,8ml/kg/h en > 1 año o < 500ml/día/1,73m²), poliúrico (>1 l/día/m²) o con diuresis conservada, y
3. Diferenciar en base a la anamnesis, la exploración clínica, los índices renales de DRA (Na⁺ urinario, EFNa) e imagen (ecografía) si el DRA es prerrenal, renal o posrenal.

El DRA prerrenal a menudo responde a la expansión con ClNa 0,9% (10-20 ml/kg en media hora), mientras que el daño renal intrínseco, principalmente la necrosis tubular aguda (NTA), precisa de restricción de líquidos. La NTA es la indicación principal de los diuréticos en el DRA. En esta situación, **en la NTA con sobrecarga de volumen y DRA oligúrico, es cuando están indicados los diuréticos de asa**, en concreto la furosemida, administrada en bolos por vía i.v. cada 4-6, 8 o 12 h o, si existe inestabilidad hemodinámica en perfusión continua (Tabla 2). Aunque no parece demostrado, que el uso de diuréticos en estadios precoces de DRA altere la evolución natural de la enfermedad, el convertir un DRA oligúrico en no oligúrico, facilita el manejo hidroelectrolítico y nutricional. Si no existe respuesta diurética a la administración de los diuréticos (a las 2h de su administración) se debe plantear su retirada y restringir los aportes.

La enfermedad renal crónica (ERC) se define por un daño renal, sin (estadio 1) o con (estadios 2-5) disminución del FG, igual o superior a 3 meses. Las causas más frecuentes en nuestro entorno son las anomalías estructurales (incluye reflujo, obstrucción, hipoplasia y displasia). Generalmente los trastornos del equilibrio hidrosalino asociados a la ERC no tienen trascendencia clínica hasta etapas avanzadas de la misma y es variable en función de que la ERC sea oligúrica o poliúrica. Cuando la causa es estructural (la más frecuente), suele existir un defecto en la capacidad de concentrar la orina, por tanto, estos pacientes son poliúricos. A medida que avanza la enfermedad, al disminuir el FG existe riesgo de retención de fluidos por oliguria (más frecuente cuando la causa es una glomerulopatía). La única indicación de los diuréticos es el tratamiento farmacológico de la HTA asociada a la ERC (de causa multifactorial: hiperreninemia, aumento del volumen intravascular a medida que avanza la ERC y disminuye la diuresis residual y aumento de la actividad simpática). Aunque los IECA y ARA II son de primera elección, la asociación de éstos con los diuréticos, son una opción, siendo las tiazidas las indicadas en estadios precoces (ineficaces con FG inferior a 30 ml/min/1,73m²) y los diuréticos de asa (sobre todo la furosemida) en caso de estadios avanzados (4 y 5).

5.6. Edema secundario en los síndromes nefrítico y nefrótico.

La *glomerulonefritis* aguda puede ser una enfermedad renal primaria, secundaria a procesos infecciosos, o una de las presentaciones del daño renal asociado a enfermedades sistémicas. El prototipo es la glomerulonefritis aguda postestreptocócica, cuya forma más frecuente de presentación clínica es el síndrome nefrítico, con la aparición súbita y generalmente autolimitada de hematuria, hipertensión arterial, edema, oliguria y proteinuria por debajo de rango nefrótico.

El tratamiento es de soporte, dirigido fundamentalmente a las complicaciones por sobrecarga de volumen, por ello la restricción de fluidos y de la ingesta de Na⁺ son los pilares de tratamiento. **Hasta un 80% de pacientes se van a beneficiar del tratamiento con diuréticos de asa** (furosemida, dependiendo de la respuesta, 2-3 dosis/día, oral o IV), **son aquellos con edema significativo o HTA** que no respondan a las restricciones de líquidos y de Na⁺. Raramente se van a precisar durante más de 48h. Otros diuréticos como las tiazidas tienen escasa efectividad. En casos de HTA grave, se requerirá, además, tratamiento con antihipertensivos como los calcioantagonistas.

El síndrome nefrótico (SN) es la glomerulopatía infantil más frecuente en países desarrollados, y se caracteriza por proteinuria en rango nefrótico, hipoalbuminemia, hiperlipidemia, edemas y oliguria. Existen dos mecanismos sobre la patogenia del edema en el SN, que pueden estar presentes en el mismo individuo, en diferentes momentos en el curso de la enfermedad. En ambos se produce una reabsorción de agua y sodio, y aumento del líquido intersticial que provocan el edema. En el tipo clásico o underfill (la hipoalbuminemia provoca disminución de la presión oncótica intravascular con paso de líquido del espacio intravascular al intersticial generando hipovolemia, que estimula la secreción de renina y aldosterona y secundariamente la ADH) que es el más común que cursa con hipovolemia y el tipo overfill que cursa con hiper o normovolemia (por incremento de la reabsorción de Na⁺ en el túbulo colector cortical, secundario a la activación del canal de Na⁺ (ENaC).

Por ello, diferenciar el estado del espacio intravascular es muy importante para decidir la estrategia terapéutica a seguir en cada paciente. Nos ayudaremos de datos clínicos (la hipotensión postural, la taquicardia y la vasoconstricción periférica son datos de hipovolemia) y analíticos, con la determinación de sodio y potasio en muestra aislada de orina previo a la administración de diuréticos.

- Hipovolemia: natriuria muy baja con EFNa < 1% (incluso < 0,2%), [Na⁺]/[Ko⁺] < 1 y cociente $[Ko^+ / (Ko^+ + Na^+)] \times 100 > 60\%$.
- Normo o hipervolemia: Na⁺/Ko⁺ > 1, y cociente $[Ko^+ / (Ko^+ + Na^+)] \times 100 < 60\%$.

Se aconseja el uso de diuréticos sólo en caso de edema grave y cuando se ha corregido la hipovolemia, ya que pueden desencadenar o agravar situaciones de colapso circulatorio, insuficiencia renal aguda o tromboembolismo. El fármaco de elección es la furosemida, si existe hipovolemia, se debe administrar juntamente con albúmina (bajo estrecha vigilancia y monitorización por el riesgo de provocar edema pulmonar), a dosis de 0,5 g/kg/dosis a pasar en 3-4 h que se administra al final de la infusión de esta. En caso de normo o hipervolemia, se administrará furosemida sin albúmina previa, a las mismas dosis referidas.

Si se necesita mayor efecto diurético y el FG es normal, se puede asociar un diurético tiazídico o un diurético como el amiloride, que actúa bloqueando el ENaC, sin que existan estudios pediátricos que avalen sus resultados en esta patología.

5.7. Tubulopatías.

5.7.1. DIABETES INSÍPIDA NEFROGÉNICA.

La diabetes insípida nefrogénica es una enfermedad caracterizada por la resistencia renal al efecto antidiurético de la hormona vasopresina o antidiurética (ADH), lo que se traduce en una incapacidad para concentrar la orina. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad incluyen poliuria, hipostenuria y polidipsia.

El tratamiento se basa en reponer las pérdidas hídricas y disminuir el volumen de orina. Para esto último se recomienda la restricción dietética de Na⁺ (1 mmol/kg/día) para disminuir la carga osmolar y reducir la poliuria, junto a diuréticos que al aumentar la natriuresis favorecen la reabsorción de agua en el segmento proximal de la nefrona. La hidroclorotiazida asociada a amilorida (para contrarrestar la pérdida de K⁺) es el tratamiento inicial de elección. Hay que evaluar de forma estricta el balance hídrico al inicio del tratamiento, ya que una respuesta rápida a éste y una ingesta libre de agua pueden provocar una intoxicación hídrica.

5.7.2. HIPERCALCIURIA IDIOPÁTICA.

La hipercalciuria se define como el aumento mantenido de la excreción urinaria de calcio. Se considera idiopática cuando no está asociada a hipercalcemia o con otras causas conocidas de hipercalciuria.

Está indicado el uso de tiazidas (hidroclorotiazida repartida en 2-3 dosis), si aparece disuria mantenida, hematuria macroscópica recurrente frecuente, cólicos nefríticos de repetición o presencia en la ecografía de litiasis o nefrocalcinosis. Se utilizará como tratamiento adyuvante al citrato potásico (si existe hipocitraturia) cuando el efecto aislado de este fármaco sea insuficiente, o bien cuando exista intolerancia digestiva a éste. Como efectos beneficiosos, aumenta la reabsorción de Ca^{2+} tubular, disminuye la excreción de oxalatos y aumenta la excreción de ciertos inhibidores de la cristalización de las sales de Ca^{2+} . Se describe que disminuye la excreción urinaria de citrato.

5.7.3. ENFERMEDAD DE DENT.

La enfermedad de Dent es una disfunción del túbulo renal proximal, con herencia recesiva ligada al cromosoma X (gen *CLCN5* en Dent 1 y en el gen *OCRL* Dent 2), caracterizada por proteinuria de bajo peso molecular, hipercalciuria, nefrocalcinosis, nefrolitiasis y enfermedad renal crónica.

No existe un tratamiento específico para esta enfermedad. Aunque no está clara la causa de la hipercalciuria (el defecto ocurre en un canal de cloro del TP), los diuréticos tiazídicos son efectivos en reducirla y por tanto disminuyen el riesgo de litiasis, aunque ningún estudio a largo plazo ha demostrado que su uso modifique el curso natural de la enfermedad. Se aconsejan la hidroclorotiazida y la clortalidona. Se puede combinar la amilorida, que potencia el efecto beneficioso de las tiazidas sobre la hipercalciuria, y reducen el riesgo de hipopotasemia y alcalosis metabólica. Se asocia dieta baja en sal para minimizar la hipercalciuria y no se debe de reducir la ingesta de calcio (a pesar de que se sospecha que existe un aumento de la absorción intestinal) ya que aumentaría la absorción de oxalato. El citrato potásico puede disminuir el riesgo de precipitación.

5.8. Glaucoma.

Glaucoma es un término general que se emplea para designar la lesión del nervio óptico con pérdida campimétrica causada o relacionada con el aumento de la presión intraocular (PIO).

A diferencia del glaucoma del adulto, en el que la medicación suele ser la primera opción terapéutica, en el glaucoma infantil el tratamiento es fundamentalmente quirúrgico. No obstante, el tratamiento médico se utiliza en espera de la intervención quirúrgica o en el postoperatorio para prevenir o postponer la necesidad de una segunda intervención. Los tratamientos que se utilizan son betabloqueantes, agonistas alfa 2 adrenérgicos, análogos de las prostaglandinas, mióticos, simpaticomiméticos e inhibidores de la anhidrasa carbónica. Entre estos últimos, la acetazolamida reduce en más del 50% la formación de humor acuoso disminuyendo la presión intraocular tanto en globos oculares normales, como en el caso de glaucoma de ángulo abierto o secundario. La acetazolamida se puede administrar por vía oral o intravenosa hasta que la PIO se normalice. También se puede utilizar la diclorfenamida por vía oral. Para reducir los efectos sistémicos de la administración oral se recurre a los inhibidores en aplicación tópica, la brinzolamida y la dorzolamida, a razón de 1 gota 2 o 3 veces al día, aunque no siempre alcanzan la eficacia de la vía oral.

5.9. Ascitis.

La ascitis es la acumulación de fluido seroso en la cavidad peritoneal. Su etiología incluye múltiples causas, aunque en los niños las más frecuentes son las de origen hepático, renal o cardíaco. Nos centramos en la ascitis provocada por enfermedad hepática crónica. En estos pacientes, el comienzo de la ascitis significa que tanto la hipertensión portal como la insuficiencia hepática han empeorado. La hipertensión portal incrementa la presión en los sinusoides hepáticos y provoca el paso de fluidos a través de la cápsula hepática al peritoneo. La formación de ascitis y la dilatación esplácnica conducen a un estado de bajo volumen arterial efectivo, que provoca una reabsorción de sodio y agua por el riñón para compensarla, lo que a su vez agrava la ascitis.

El tratamiento está indicado sólo en la ascitis moderada o grave si incomoda al paciente, produce síntomas respiratorios o cursa de forma progresiva. El objetivo del tratamiento es lograr un balance negativo de Na⁺, reduciendo su ingesta oral e incrementando su excreción renal con el uso de diuréticos. La ingesta de Na⁺ se debe limitar a 1-2 mEq/kg/día, lo que generalmente equivale a no añadir sal a la dieta y evitar comidas precocinadas. El uso de diuréticos está indicado en casos refractarios, tras haber asegurado un buen cumplimiento de la restricción de sodio en la dieta (Na⁺<15 mEq/día y Na⁺/ Ko⁺<1-2.5) y se administrará por vía oral.

El tratamiento con diuréticos provocará una caída de la presión capilar, que promueve el paso del líquido intersticial hacia el espacio vascular. Pero una rápida diuresis, especialmente en pacientes con escaso edema periférico, provocará hipovolemia, con el consiguiente déficit de flujo a órganos vitales, y precipitando el síndrome hepatorenal, por lo que la corrección de volumen debe ser lenta y progresiva. También mejoran el flujo linfático.

Los fármacos de elección son los antagonistas de la aldosterona. Como el efecto de la aldosterona es lento, ya que conlleva una interacción con un receptor citosólico y posteriormente con un receptor nuclear, las dosis de fármacos antialdosterónicos se deben ir incrementando progresivamente (ver dosis tabla 2) y si lo requiere puede asociarse con furosemida (mantener ratio espironolactona 100mg/furosemida 40mg). El objetivo del tratamiento a largo plazo es mantener a los pacientes sin ascitis con la mínima dosis de diuréticos posible. En los casos de ascitis refractaria, puede efectuarse paracentesis evacuadora.

5.10. Lactantes y niños críticos.

En niños críticamente enfermos frecuentemente se objetiva retención de líquidos, en concreto en el shock séptico y tras cirugía cardiaca (bypass cardiopulmonar), ya que desencadenan una importante reacción inflamatoria que se asocia con un síndrome de fuga capilar que produce hipovolemia e hipoperfusión renal que puede conducir a DRA. También puede ocurrir asociada a insuficiencia cardiaca, enfermedad pulmonar o fallo renal con síndrome de fuga capilar. Aunque el manejo inicial debe enfocarse a la causa subyacente que ha ocasionado dicha retención de líquidos, generalmente se requiere la administración juiciosa de diuréticos para eliminar el exceso de sal y agua con el objetivo de mejorar la hemodinamia, facilitar el destete de la ventilación mecánica y obtener o mantener una diuresis adecuada. Los diuréticos que generalmente se utilizan son la furosemida y la bumetanida, por su potencia y rapidez de acción.

La utilización de furosemida en perfusión continua constituye una alternativa a su administración en bolos, varios estudios sugieren que puede ser preferible en niños críticamente enfermos, ya que puede ser más eficaz, debido a que el tiempo de contacto del fármaco con el receptor es más determinante para su efecto terapéutico, que la cantidad total administrada. Además, la diuresis generada es más regular y constante con menor fluctuación en el balance de líquidos y electrolitos y menor inestabilidad hemodinámica. Por otro lado, en el paciente con oliguria resistente a la furosemida en bolos, se puede aumentar progresivamente la dosis por la perfusión hasta conseguir el efecto deseado. La concentración plasmática de furosemida es más estable, con picos menores, lo que disminuye el riesgo de ototoxicidad. La experiencia clínica ha confirmado la mayor parte de las ventajas teóricas, indicándose en la oliguria resistente a la furosemida en bolos e inestabilidad hemodinámica provocada por estos bolos. Una reciente revisión sistemática y metaanálisis de ensayos controlados randomizados sobre infusión continua vs bolos intermitentes en insuficiencia cardiaca aguda descompensada, concluyó que no había diferencias significativas en cuanto a todas las causas de mortalidad, estancia hospitalaria y alteración electrolítica, aunque la infusión continua fue superior en cuanto a efecto diurético y disminución del péptido natriurético cerebral. La perfusión continua no suele producir alteraciones hidroelectrolíticas significativas, si bien la tendencia a cifras en límites bajos de potasio exige un aumento del aporte y en algunos casos la administración profiláctica de canreonato potásico. La furosemida puede prepararse diluida en suero salino o glucosado y es estable a temperatura ambiente durante 24 horas. Debe protegerse de la luz administrándose con sistema opaco. Precipita con facilidad si se administra concomitantemente con otros fármacos como morfina, dopamina, dobutamina y milrinona. Es compatible con adrenalina, heparina, ranitidina y bicarbonato sódico, aunque es recomendable administrarla sola. La necesidad de administrar una dosis de carga previa no ha sido claramente establecida.

Un reciente estudio retrospectivo sobre la utilización de bumetanida en niños críticamente enfermos mostró que a dosis de 5.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ fue efectiva en conseguir un balance negativo en la mayoría de dichos pacientes. Además, parece que es un diurético de asa seguro en infusión continua.

5.11. Recién nacidos.

Los diuréticos se utilizan más frecuentemente en neonatos enfermos en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). Estos pacientes se caracterizan por una función renal inmadura, que exige conocer la fisiopatología del desarrollo renal. Recomendamos la reciente revisión de Guignard JP y Jacobelli S (2021): Use of diuretics in the neonatal period, disponible en <https://doi.org/10.1007/s00467-021-04921-3>. En ella se resumen los aspectos básicos de la homeostasis neonatal y del desarrollo pre- y posnatal de la función renal con los mecanismos responsables de la reabsorción de agua y electrolitos a lo largo de la nefrona en neonatos a término y pretérmino. Actualiza su utilización en el recién nacido en situaciones con retención de sodio, oliguria, alteraciones electrolíticas, hipertensión arterial y otras situaciones específicas.

6. Reacciones adversas, interacciones y vigilancia del tratamiento con diuréticos.

6.1. Efectos adversos generales.

Todos los diuréticos tienen un impacto sobre el metabolismo hidroelectrolítico y el equilibrio ácido-base, destacando la hipovolemia y la contracción del volumen extracelular, la hipocaliemia, la alcalosis hipoclorémica, la hiponatremia y la hipomagnesemia.

La mayoría de los efectos secundarios ocurren durante las dos primeras semanas del inicio de tratamiento, excepto la hiponatremia inducida por tiazidas, que puede ocurrir mucho después, lo que precisa monitorización permanente.

La más frecuente de las alteraciones metabólicas es la *hipocaliemia*, sobre todo cuando se utilizan dosis altas y mantenidas y aparece con más facilidad cuando la dieta es pobre en K⁺ o cuando hay pérdida excesiva del ion: de causa gastrointestinal (vómitos, diarrea, íleo paralítico o abuso de laxantes), renal (hiperaldoesteronismo secundario, alcalosis), o iatrogena (uso de corticoides). La mayor hipocaliemia la producen los diuréticos de asa, seguidos por los tiazídicos y osmóticos. Suele ser asintomática, pero puede resultar peligrosa en los pacientes tratados con digital, al aumentar su toxicidad, en tratamientos prolongados con glucocorticoides sistémicos o en pacientes cirróticos en los que puede facilitar la aparición de encefalopatía hepática. Los síntomas de la hipocaliemia leve incluyen debilidad, fatiga y calambres, los de la moderada, somnolencia, confusión, anorexia, náuseas, íleo paralítico y alteraciones en el ECG y en caso de hipocaliemia grave, arritmias. Se puede prevenir utilizando la mínima dosis efectiva, haciendo un tratamiento intermitente a días alternos o asociando un diurético ahorrador de K⁺. Como medidas menos efectivas se puede aumentar el K⁺ de la dieta (zumos de naranja, plátanos, frutos secos) y/o administrar K⁺ por vía oral.

La hiponatremia es la segunda alteración electrolítica asociada al uso de diuréticos. Se describe más frecuentemente con el uso de diuréticos tiazídicos. Los mecanismos de producción de la hiponatremia dependen del fármaco utilizado y de la patología de base del paciente, pudiendo deberse a una pérdida de Na⁺, ser dilucional por una secreción inadecuada de hormona antidiurética o en pacientes con insuficiencia cardiaca. Otros mecanismos pueden ser una disminución del aclaramiento renal de agua, hipomagnesemia y pérdida intracelular de K⁺. Los síntomas de la hiponatremia pueden ser inespecíficos (náuseas, letargia, debilidad, confusión mental y anorexia), pero pueden ser graves como convulsiones tonicoclónicas.

Todos los diuréticos tienden a causar alcalosis metabólica, excepto los inhibidores de la anhidrasa carbónica que causan acidosis metabólica.

El uso de combinaciones de diuréticos puede prevenir alteraciones significativas hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido-base.

En pacientes que reciban tratamientos a largo plazo con diuréticos, deben de monitorizarse las concentraciones plasmáticas de electrolitos y del equilibrio ácido-base.

También se han observado reacciones de hipersensibilidad, entre las que se incluyen exantemas cutáneos y trastornos hematológicos.

6.2. Efectos adversos específicos e interacciones.

En la Tabla 3 se refieren de forma resumida los efectos adversos e interacciones de los diferentes grupos de diuréticos.

Tabla 3. Efectos adversos e interacciones de los diuréticos en niños.

| Grupo | Efectos adversos | | Interacciones | Observaciones |
|--|---|--|--|--|
| | Hidroelectrolítico | Otros | | |
| Inhibidores de la anhidrasa carbónica | Acidosis metabólica hiperclorémica | Litiasis y nefrocalcinosis Discrasia sanguínea Hipersensibilidad Aplicación tópica: disgeusia y reacciones locales oculares | Anfetaminas, efedrina y quinidina (aumento de efectos) Metenamina (disminuye su efecto) Litio | |
| Diuréticos del asa | Hipovolemia Hipopotasemia Alcalosis hipoclorémica Hiponatremia Hipomagnesemia Hipocalcemia Hiper calciuria ^c | Ototoxicidad^a Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia Hiperuricemia Hiperglucemia Pancreatitis Colestasis Nefritis intersticial Reacciones de hipersensibilidad Nefrocalcinosis/Nefrolitiasis ^c | AINEs Antiepilépticos (disminuyen la capacidad diurética) Hidrato cloral ^b Litio | Evitar en caso de hipovolemia e insuficiencia hepática |
| Tiazídicos | Hipopotasemia Hiponatremia Alcalosis hipoclorémica Hipomagnesemia | Hiper calcemia Hiperuricemia Hiperglucemia Fotosensibilidad Pancreatitis Colestasis Anemia hemolítica Trombocitopenia Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia Nefritis intersticial | Anfotericina B Glucocorticoides (mayor riesgo de hipopotasemia) | No emplear con valores de FG < 30 ml/min/1,73 m ² |

| Grupo | Efectos adversos | | Interacciones | Observaciones |
|-------------------------------|--|--|---|---|
| | Hidroelectrolítico | Otros | | |
| Ahorradores de potasio | Hiperpotasemia | Ginecomastia (espironolactona) Ac. metabólica e IR (triamtereno, amilorida) Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia y aumento de enzimas hepáticas (eplerenona) | Eplerenona: Inhibidores del citocromo P450 | Hiperpotasemia más frecuente en caso de IR o asociada a IECA, ARAII, Ciclosporina A y AINEs |
| Diuréticos osmóticos | Sobrecarga circulatoria o hipovolemia si diuresis rápida | Edema pulmonar Retención urinaria Tromboflebitis Uricosuria | Litio | Contraindicado en fallo renal establecido y en el edema de pulmón |

a Puede ser transitoria o permanente. Se debe a altas dosis de fármacos, situaciones con disminución del filtrado o asociación con otros ototóxicos (por ejemplo, aminoglucósidos). Mayor riesgo si la administración es en perfusión continua.

b En pacientes que habían recibido hidrato de cloral por vía oral en las 24 h previas se ha descrito, tras el uso de furosemida iv, una reacción de rubefacción, taquicardia, hipertensión arterial y diaforesis grave.

c En prematuros.

6.3. Vigilancia de efectos secundarios y toxicidad

Para la vigilancia de los efectos secundarios del empleo de los diuréticos son recomendables algunos controles analíticos (Tabla 4); la frecuencia dependerá de la patología subyacente (aguda o crónica), de la dosis empleada y de la duración del tratamiento.

Tabla 4. Controles analíticos sanguíneos recomendados en niños durante el tratamiento con diuréticos.

| Inhibidores de la anhidrasa carbónica | Diuréticos de asa | Tiazídicos | Ahorradores de potasio | Osmóticos |
|--|--|--|--|--|
| HCO ₃ ⁻ | Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ | Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ | Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ | Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ |
| Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ | Creatinina | Creatinina | Magnesio (triamterene) | Osmolaridad |
| Hemograma | Ácido úrico | Ácido úrico | Hemograma (triamterene) | Creatinina |
| | Magnesio | Glucosa | Lípidos | Ácido úrico |
| | Lípidos | Lípidos | GOT, GPT | |
| | GOT/GPT | GOT/GPT | HCO ₃ ⁻ | |
| | Bilirrubina | Calcio | Creatinina (triamterene) | |
| | Glucosa | Fósforo | | |
| | HCO ₃ ⁻ | Magnesio | | |
| | | Bilirrubina | | |
| | | Hemograma | | |
| | | HCO ₃ ⁻ | | |

7. Conclusiones.

- Es importante conocer el mecanismo de acción de los diuréticos para estimar su efecto, sus datos farmacodinámicos para prescribirlos correctamente y sus posibles efectos secundarios (fundamentalmente alteraciones iónicas) para establecer una vigilancia acorde a su uso.
- En algunas patologías son la piedra angular del tratamiento como es el caso de varios tipos de HTA monogénica, algunas tubulopatías, el edema sintomático en las glomerulonefritis, la NTA con DRA oligúrico y en otras situaciones como coadyuvantes: insuficiencia cardiaca, edema agudo de pulmón, ERC, hipertensión endocraneal, glaucoma, ascitis o en perfusión continua en niños críticos.
- El uso de los diuréticos en recién nacidos graves en UCIN es frecuente y exige el conocimiento de sus indicaciones y efectos secundarios dadas las peculiaridades de este grupo de edad.

- La más frecuente de las alteraciones metabólicas es la hipocaliemia, sobre todo en tratamientos prolongados con diuréticos de asa y tiazídicos, siendo algunas patologías de mayor riesgo, por lo que se deben realizar controles analíticos y prevenir su aparición utilizando la mínima dosis efectiva, haciendo un tratamiento intermitente o asociando un diurético ahorrador de K⁺.

6. Bibliografía.

- 1) Kliegman RM, St Geme III JW, Blum NJ et al. Nelson textbook of Pediatrics. 21th ed. Philadelphia: Elsevier, 2020.
- 2) Hoorn E.J, Wilcox C.S, Ellison D.H. Diuretics. En: Brenner and Rector's the Kidney. 11th Ed. Philadelphia: Elsevier 2020. p 1708-1740.
- 3) McEvoy GK, ed in chief, Snow ED, ed. AHFS: Drug Information. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2009. p. 2761-2805.
- 4) Brater D.C, Ellison D.H, Mechanism of action of diuretics. In: UpToDate, Sterns RH, Emmet M (Ed), UpToDate, Forma JP, May 2021 [acceso 31 noviembre 2021]. Disponible en www.uptodate.com.
- 5) Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric dosage handbook 27th ed. Ohio: Lexi-Comp, 2020-2021.
- 6) Van der Vorst MMJ, Kist JE, Van der Heijden AJ, et al. Diuretics in Pediatrics. *Pediatr Drugs* 2006; 8 (4): 245-264.
- 7) Brater D.C, Ellison D.H. Loop diuretics: Dosing and major side effects. In: UpToDate, Sterns RH, Emmet M (Ed), UpToDate, Forma JP, May 2021 [acceso 31 de mayo 2021]. Disponible en www.uptodate.com.
- 8) Lerma E, Sparks M, Topf JM. *Nephrology Secrets*, 4th de. Philadelphia: Elsevier 2019.
- 9) Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, et al. *Pediatric Nephrology* 7th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2016.
- 10) García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez-Iturbe B. *Nefrología pediátrica*. 2ª ed. Madrid: Grupo Aula Médica; 2006.
- 11) Kher K.K., Schnaper H.W., Greenbaum L.A. *Clinical Pediatric Nephrology*. CRC Press Taylor & Francis Group. Florida 2017
- 12) Sweetman SC. *Guía completa de consulta farmacoterapéutica*. Martindale. 3ª ed. Barcelona: Pharma editores, 2008.
- 13) Antón M, Rodríguez LM. *Nefrología Pediátrica: Manual práctico*. 1ª ed. Madrid: Panamericana, 2010.
- 14) Flórez J, Armijo JA. Fármacos diuréticos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología humana*. 5ª ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2008. p. 931-946.
- 15) Rey Galán C, Medina Villanueva A. Diuréticos. En: Ruza F. *Tratado de cuidados intensivos pediátricos*. 3ª ed. Madrid: Norma-Capitel; 2003. p. 1055-60.
- 16) Galdeano Miranda JM, Romero Ibarra C. Insuficiencia. *Protocolos de la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica*. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2015 [acceso 29 de mayo 2021]. Disponible: <http://www.secardioped.org>

- 17) Kantor PF, Loughheed J, Dancea A et al. Presentation, diagnosis and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society Guidelines. *Canadian Journal of Cardiology* 29 (2013): 1535-1552.
- 18) Hussey AD, Weintraub RG. Drug treatment of heart failure in children: Focus on recent recommendations from the ISHLT guidelines for the management of pediatric heart failure. *Paediatr Drugs* 2016. Apr; 18 (2): 89-99.
- 19) Singh RK, Singh TP. Heart failure in children: Management. In: UpToDate, Triedman JK (Ed), UpToDate, Armsby C, Abril 2021. [acceso 29 de Mayo de 2021]. Disponible en www.uptodate.com.
- 20) O´Brodovich H. Pulmonary edema in infants and children. *Curr Opin Pediatr* 2005; 1: 381-384.
- 21) Tasker RC. Elevated intracranial pressure in children: Management. In: UpToDate, Torrey SB, Randolph AG, Patterson MC (Ed), UpToDate, Enero 2021. [acceso 27 de mayo de 2021]. Disponible en www.uptodate.com.
- 22) Martínez de Azagra A, Casado Flores J. Hipertensión intracraneal. En Casado Flores J, Serrano A. *Urgencias y tratamiento del niño grave*. 2ª ed. Madrid: Ergón; 2007. p. 508-527.
- 23) Kochanek PM, Tasker RC, Bell MJ, et al. Management of pediatric severe traumatic brain injury: 2019. Consensus and guidelines-based algorithm for first and second tier therapies. *Pediatric Crit Care* 2019; 20 (3): 269-279.
- 24) Kochanek PM, Tasker RC, Carney N, et al. Guidelines for the management of pediatric severe traumatic brain injury, third edition: update of the brain trauma foundation guidelines. *Pediatr Crit Care Med*. 2019; 20:S1-S82.
- 25) Mosquera A, Iridoy M, Azcona G, et al. Seudotumor cerebri en niños: etiología, características clínicas y evolución. *Neurología* 2019; 34 (2): 89-97.
- 26) Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3):e20171904.
- 27) Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Kennedy Cruickshank J, et al. 2016 European Society of Hypertension Guidelines for the Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *J Hypertens*. 2016;34(10):1887-920
- 28) Li JS, Flynn JT, Portman R et al. The efficacy and safety of the novel aldosterone antagonist eplerenone in children with hypertension: A randomized, doubled- blind, dose-response study. *J Pediatr* 2010; 157: 282-7.
- 29) Qavi AH, Kamal R, Schrier RW. Clinical Use of Diuretics in Heart Failure, Cirrhosis, and Nephrotic Syndrome. *Int J Nephrol*. 2015;2015:975934 .
- 30) Gupta S, Pepper RJ, Ashman N and Walsh SB (2019). Nephrotic syndrome: Oedema formation and its treatment with diuretics. *Front Physiol*. 2019(9):1868.

- 31) Bockenbauer D. Over-or underfill: not all nephritic states are created equal. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 1153-56
- 32) Boussemart T, Nsota J, Martin-Coignard D, Champion G. Nephrogenic diabetes insipidus: treat with caution. *Pediatr Nephrol* 2009; 24(9): 1761-3.
- 33) Choi JN, Lee JS, Shin JI. Low-dose thiazide diuretics in children with idiopathic renal hypercalciuria. *Acta Paediatr.* 2011; 100: e71-4.
- 34) Reynolds JD, Reynolds AL. Primary infantile glaucoma. In: UpToDate, Paysse EA, Armsby C (Ed), UpToDate, Abril 2021. [acceso 25 de Mayo de 2021]. Disponible en www.uptodate.com.
- 35) A. Zangrillo, L Cabrini, G Biondi-Zoccai, et al Continuous infusion versus bolus injection of furosemide in pediatric patients after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized studies. *Signa Vitae* 2012; 7(1): 17-22.
- 36) Ng Kt, Yap LL. Continuous infusion vs. intermittent bolus injection of furosemide in acute decompensated heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anaesthesia* 2018; 73: 238-247.
- 37) McCallister KM, Chhim R, Briceno-Medina M et al. Bumetanide continuous infusions in critically ill pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16 (2); e19-22.
- 38) Guignard JP, Iacobelli S. Use of diuretics in the neonatal period. *Pediatr Nephrol* 2021. Jan 22. doi: 10.1007/s00467-021-04921-3-