

EDITORIALES

Papel de los diuréticos en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial. Situación actual y perspectivas

J. Díez

Servicio de Nefrología. Clínica Universitaria. Pamplona

Aunque la introducción de los diuréticos para el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial esencial (HA) data ya de hace más de treinta años, su eficacia terapéutica, su fácil manejo y su bajo costo hacen que tanto la Organización Mundial de la Salud como la Sociedad Internacional de Hipertensión sigan recomendándolos como fármacos de elección para iniciar el tratamiento farmacológico de la HA¹.

Sin embargo, en los últimos años se ha cuestionado la conveniencia de comenzar el tratamiento antihipertensivo con diuréticos. Los tres argumentos en los que se fundamenta tal actitud son los siguientes²: primero, dado que el gasto cardíaco es normal en la mayoría de los pacientes hipertensos, no parece indicado emplear diuréticos para aumentar la excreción renal de sodio y de agua y disminuir el volumen del líquido extracelular y el gasto cardíaco; en segundo lugar, los diuréticos producen una serie de complicaciones metabólicas que pueden incidir desfavorablemente sobre el sistema cardiovascular, contrarrestando el efecto beneficioso de la disminución de la presión arterial y finalmente, los nuevos fármacos antihipertensivos (inhibidores de la enzima de conversión y bloqueantes de los canales del calcio) presentan una gran eficacia terapéutica y una baja frecuencia de efectos secundarios, por lo que constituyen una alternativa mejor que la de los diuréticos o la de los betabloqueantes para iniciar el tratamiento de la HA. No obstante, diversas observaciones permiten discutir la validez de esa triple argumentación. A continuación se comentan algunas de ellas.

Si bien durante los primeros días tras su administración los diuréticos aumentan la excreción renal de agua y de sal, con la consiguiente reducción del vo-

lumen del líquido extracelular y del gasto cardíaco, se puede afirmar que a medio y a largo plazo los diuréticos normalizan la presión arterial, disminuyendo las resistencias periféricas, sin que el gasto cardíaco se modifique³. Aunque se desconocen los mecanismos responsables de dicho efecto, a los diuréticos se les ha atribuido la capacidad de disminuir directamente la respuesta de la musculatura lisa vascular a los estímulos presores⁴, así como la de estimular la síntesis de hormonas vasodilatadoras como la prostaciclina⁵ y las quininas⁶ y la de antagonizar el efecto de factores potencialmente hipertensivos, como el factor endógeno, similar a la ouabaína⁷. Se ha sugerido que molecularmente los diuréticos actúan modificando el funcionamiento de los mecanismos de transporte de sodio y de otros iones de la membrana celular⁸. Inicialmente los diuréticos inhibirían los mecanismos de transporte de sodio de las células tubulares renales⁹ y en un estadio posterior incidirían sobre los mecanismos de transporte iónico de células implicadas en la regulación de las resistencias periféricas, cuyo funcionamiento depende en parte de su balance de sodio¹⁰. Es el caso de las células del músculo liso vascular, cuyo contenido de calcio está regulado por el de sodio¹¹, o el de las neuronas que liberan cantidades variables de neurotransmisores según sea su contenido en sodio¹², o el de las células endoteliales que sintetizan prostaciclina en distinta medida, según sea el gradiente transmembrario de sodio y de potasio¹³. Así pues, resulta obvio señalar que desde el punto de vista fisiopatológico, lo que se persigue cuando se administra crónicamente un diurético para tratar la HA es disminuir las resistencias periféricas.

Las cuatro complicaciones metabólicas que con mayor frecuencia aparecen en pacientes hipertensos tratados con diuréticos, son la hipocaliemia, la hiperuricemia, la hiperglucemia y la hiperlipidemia. La pérdida urinaria de potasio inducida por los diuréticos es autolimitada, por lo que la hipocaliemia resultante no suele ser severa y no afecta peligrosamente

Correspondencia: Dr. Javier Díez.
Servicio de Nefrología.
Clínica Universitaria. Facultad de Medicina.
Apartado 31080.
Pamplona.

al miocardio¹⁴. Por otra parte, su aparición es infrecuente cuando la ingesta de sodio se restringe adecuadamente y/o se asocia un compuesto ahorrador de potasio, como se tiende a hacer en la actualidad¹⁴. La hiperuricemia, que ya suele estar presente en muchos hipertensos no tratados, suele ser asintomática y no se ha demostrado que a largo plazo produzca daño renal¹⁵. La incidencia de hiperglucemia es escasa y prácticamente nula cuando la caliemia es normal, pues la causa de esta alteración parece radicar en una menor liberación de insulina por el páncreas en situaciones de hipocaliemia¹⁴. En los últimos años se ha comprobado que al igual que sucede con otros antihipertensivos clásicos, el tratamiento crónico con diuréticos puede asociarse a hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia¹⁶. Pero también se ha constatado que una dieta adecuada minimiza la incidencia y la severidad de la hiperlipidemia¹⁷. Por lo tanto, las complicaciones metabólicas del tratamiento diurético pueden controlarse satisfactoriamente si se controla la ingesta de sal y de grasas de la dieta y si se combinan un diurético que puede favorecer la excreción renal de potasio y un diurético ahorrador del mismo.

No cabe duda de que los nuevos fármacos antihipertensivos han modificado notablemente el presente del tratamiento de la HA. Y ello es debido fundamentalmente a que actúan sobre mecanismos de interés creciente en la comprensión fisiopatológica de la HA, a que muestran una elevada eficacia en la normalización de la presión arterial y a que presentan escasas complicaciones, incluyendo aquellas que comprometen la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, hay que reconocer que la experiencia disponible con estos fármacos es corta de duración y limitada de casuística, por lo que son precisos más estudios que confirmen a lo largo del tiempo sus prometedoras propiedades. Por otra parte, el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la enzima de conversión y de los bloqueantes de los canales del calcio se potencia cuando a esos fármacos se les asocia un diurético^{18,19}. Cabe, pues, inferir que al igual que sucede con los fármacos antihipertensivos clásicos¹⁴, los nuevos antihipertensivos podrían poner en marcha mecanismos que a través de alteraciones del balance de sodio se oponen al descenso de la presión arterial, pero que son contrarrestados por los diuréticos. De tal manera que puede afirmarse que los diuréticos, lejos de ser fármacos a sustituir por los nuevos antihipertensivos, pueden emplearse asociados a éstos, con lo que mejora la eficacia terapéutica, disminuyen las dosis requeridas y se aminora el riesgo de complicaciones.

En resumen, los diuréticos pueden y deben seguir utilizándose en el tratamiento inicial de la HA, siguiendo las pautas habituales siguientes: cuando la presión arterial diastólica sea superior a 95 mmHg, a

pesar de haber empleado las medidas higiénico-dietéticas adecuadas, individualizando la indicación según las características clínicas de los pacientes, empleando dosis bajas de una combinación diurético suave + ahorrador de potasio, en asociación con cualquier otro antihipertensivo cuando sea preciso y controlando la caliemia, la uricemia, la glucemia y los lípidos sanguíneos a los tres meses del inicio del tratamiento y posteriormente cada año.

Pero junto a esta visión convencional del tema, donde se impone una renovación, es en la concepción que se debe tener de su modo de acción y del criterio fisiopatológico a invocar para establecer su indicación. Y es que el hecho de que su efecto sobre las resistencias periféricas predomine sobre su efecto sobre el gasto cardíaco sugiere una modificación del balance celular del sodio, del calcio, del potasio y de otros iones, más que una acción modificadora del balance hidrosalino sistémico. En este sentido conviene señalar que estudios recientes demuestran que algunos diuréticos poseen unos mecanismos moleculares de acción «in vitro» que permiten sugerir que «in vivo» podrían modificar el balance iónico de las células del músculo liso arteriolar y de las neuronas más potentemente de lo que lo modificarían en las células del túbulo renal²⁰⁻²². Cabe esperar que el desarrollo de derivados estructurales de esos compuestos conduzca a la síntesis de moléculas, que por la especificidad de sus células diana, carezcan de los efectos secundarios de los diuréticos y conserven sus propiedades antihipertensivas.

Bibliografía

- 1986 Guidelines for the treatment of mild hypertension. Memorandum from the WHO/ISH. *Hypertension* 8:957-961, 1986.
- Zusman RM: Alternatives to traditional antihypertensive therapy. *Hypertension* 8:837-842, 1986.
- Conway J y Lanwers P: Hemodynamic and hypotensive effects of long-term therapy with chlorothiazide. *Circulation* 21:21-27, 1960.
- Aleksandrow D, Wyszynska W y Gajewski J: Influence of chlorothiazide upon arterial responsiveness to norepinephrine in hypertensive subjects. *N Engl J Med* 261:1052-1055, 1959.
- Diez J, Colina I, Quiroga J y cols.: Effects of xipamide on transmembrary potassium movements and prostacyclin production. En «Diuretics: Basic, Pharmacological, and Clinical aspects». Ed. por Andreucci VE, Dal Canton A. Martinus Nijhoff. Boston, pp. 56-58, 1987.
- O'Connor DT: Response of the renal kallikrein-kinin system, intravascular volume, and renal hemodynamics to sodium restriction and diuretic treatment in essential hypertension. *Hypertension* 4 (suppl 3):72-78, 1981.
- Garay RP, Díez J, Nazaret C, Dagher G y Abitbol JP: The interaction of canrenone with the Na⁺, K⁺ pump in human red blood cells. *Arch Pharmacol* 329:311-315, 1985.
- Thurau K: From diuretics to ion shifters. Introductory remarks. *Clin Nephrol* 19 (Suppl 1):S3-S4, 1983.
- Hamm LL y Klahr S: The physiological basis of diuretic therapy. Cellular and metabolic effects in the kidney. En «The physiological basis of diuretic therapy in Clinical Medicine».

- Ed. por Eknoyan G, Martínez-Maldonado M. Grune & Stratton. Orlando, pp. 57-76, 1986.
10. Eknoyan G: The physiological basis of diuretic therapy non-renal cellular and metabolic effects. En «Clinical Medicine». Ed. por Eknoyan G, Martínez-Maldonado M. Grune & Stratton. Orlando, pp. 77-94, 1986.
 11. Friedman SM: Vascular reactivity. En »Hypertension». Ed. por Genest J, Kuchel O, Hamet P, Cantin M. McGraw-Hill. New York, pp. 457-473, 1983.
 12. Nakazato Y, Ohga A y Onoda Y: The effect of ouabain on noradrenaline output from peripheral adrenergic neurons of isolated guinea pig was deferens. *J. Physiol (Lond)* 278:45-54, 1978.
 13. Larrue J, Dorian B, Braquet P y cols.: Transmembrane potassium movements and the arachidonic acid cascade. II. A study in cultured vascular smooth muscle cells. En «Prostaglandins and membrane ion transport». Ed. por Braquet O, Garay RP, Frolich JC, Nicosia S. Raven Press. New York, pp. 15-22, 1985.
 14. Ram CVS y Kaplan NM: Diuretic therapy in clinical medicine. Use in hypertension. En «The physiological basis of diuretic therapy in Clinical Medicine». Ed. por Eknoyan G, Martínez-Maldonado M. Grune & Stratton. Orlando, pp. 211-224, 1986.
 15. Langford HG, Blafox MD, Borhani NO y cols.: Is thiazide-produced uric acid elevation harmful? Analysis of data from the hypertension detection and follow-up program. *Arch Intern Med* 147:645-649, 1987.
 16. Goldman AI, Steele BW, Schaper MS, Fritz AE, Frohlich ED y Perry M: Serum lipoprotein during chlortalidone therapy: Results from a Veterans Administration National Heart and Lung Blood Institute Cooperative Study on antihypertensive therapy. Mild hypertension. *JAMA* 244:1691-1695, 1980.
 17. Grimm RM, Leon AS, Hunninghake DB, Lenz K, Hannan P y Blackburn H. Effects of thiazide diuretics on plasma lipids and lipoproteins in mildly hypertensive patients. *Ann Intern Med* 94:7-11, 1981.
 18. Weinberger MH: Influence of an angiotensin converting enzyme inhibitor on diuretic induced metabolic effects in hypertension. *Hypertension* 5 (Suppl III):III-132-III-138, 1983.
 19. Anderson GH Jr, Howland T, Domescek R y Stretten DHP: Effect of sodium balance and calcium channel blocking drugs on blood pressure responses. *Hypertension* 10:239-248, 1987.
 20. Garay RP, Nazaret C, Díez J y cols.: Stimulation of K fluxes by diuretic drugs in human red cells. *Biochem Pharmacol* 33:2013-2020, 1984.
 21. Díez J, Yap L, Díaz-Tejeiro R, Maduell F, Errasti P y Purroy A: Caracterización del efecto inhibitor de la xipamia sobre el sistema de cotransporte de sodio y potasio del eritrocito humano. *Nefrología* 7:239-246, 1987.
 22. Nazaret C, Díez J, Hannaert PA, Christen HO, Wierzbicki N y Garay RP: Inhibition of the $\text{Cl}^-/\text{NaCO}_3^-$ anion exchanger by xipamide in human red blood cells. *Eur J Pharmacol* (en prensa).