

# Utilización de diuréticos en la hipertensión arterial esencial

J. M. Alcázar, L. M. Ruilope y J. L. Rodicio

Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre.

## Introducción

Los diuréticos fueron los primeros fármacos en la terapéutica de la hipertensión arterial esencial (HAE). Pollack y cols.<sup>1</sup> publicaron en 1948 la primera comunicación sobre el tratamiento de hipertensión por depleción de sodio con la administración de derivados mercuriales.

En 1956, Novello y Sprangue<sup>2</sup> descubrieron la clorotiazida y un año más tarde Freis y Wilson<sup>3</sup> demostraron su efecto hipotensor en el tratamiento prolongado de la hipertensión arterial. El desarrollo de los derivados tiazídicos supuso una gran contribución en el control de esta patología, siendo los fármacos más utilizados en todo el mundo entre 1970-1980.

El Comité Nacional Americano, en su primera publicación en 1977<sup>4</sup>, y posteriormente el Comité de Expertos de la OMS<sup>5</sup>, entre las recomendaciones y fármacos aconsejables en la hipertensión indicaron las tiazidas en el primer escalón. A pesar de los diferentes grupos farmacológicos que fueron apareciendo en los siguientes años (betabloqueantes, calcioantagonistas e inhibidores de la enzima de conversión), las sucesivas publicaciones de ambos comités siguieron indicando los fármacos diuréticos en los primeros pasos<sup>6-9</sup>.

A lo largo de estos años se han desarrollado diferentes tipos de diuréticos, que se pueden englobar en cuatro grupos: a) tiazidas y derivados, b) diuréticos de asa (furosemida y ácido etacrínico), c) ahorradores de potasio: espironolactona, triamterene y amiloride y d) nuevos diuréticos: indapamida, xipamida, metolazona y piretanida (tabla I).

El lugar de actuación a nivel renal es diferente (figura 1), actuando fundamentalmente a nivel de la porción ascendente del asa de Henle (localización II), segmento cortical de dilución (III), túbulo distal (IV) y túbulo proximal (I).

El mecanismo de acción, comentado monográficamente en un capítulo anterior, deriva de la inhibición en la reabsorción de sodio y cloro en los diferentes segmentos de la nefrona, según las características de los distintos grupos, con la disminución del volumen extracelular y descenso del gasto cardíaco que sería fundamental en los primeros momentos<sup>11</sup>. Pasados unos días el volumen plasmático se normaliza y caen las resistencias periféricas<sup>12</sup>. Este decremento de las resistencias vasculares podría guardar relación con una disminución del contenido de sodio de la pared de los vasos o un descenso del contenido de sodio intracelular<sup>13</sup>, que se podría acompañar de una reducción del contenido de calcio intracelular<sup>13</sup>.

Sin que se conozcan los mecanismos íntimos de la acción de los diuréticos como fármacos hipotensores, su perfil hemodinámico corresponde a un decremento de las resistencias periféricas a largo plazo<sup>14, 15</sup>.

## Manejo de los diuréticos

Básicamente los fármacos utilizados pertenecen al grupo de las tiazidas y en caso de existir insuficiencia renal (creatinina sérica > 2,0 mg %) o patología asociada como insuficiencia cardíaca, se utilizan diuréticos de asa (furosemida y ácido etacrínico). En los últimos años han aparecido nuevos grupos (tabla I).

Inicialmente se usaron a dosis más elevadas, buscando fundamentalmente el efecto natriurético y diurético, pero a largo plazo se ha demostrado su acción hipotensora<sup>16-19</sup> a dosis más bajas (tabla II), con lo que disminuyen los efectos secundarios.

Si estas recomendaciones son importantes en sujetos de edad media, en pacientes mayores, del grupo de la tercera edad, son totalmente imprescindibles, teniendo en cuenta la disminución de la capacidad de concentración renal que conlleva un riesgo mayor de depleción e insuficiencia renal funcional. Por otra parte, algunas de las alteraciones metabólicas, fundamentalmente hiperglucemia e hipopotasemia, son más frecuentes en esta población. Por estos motivos se recomiendan dosis bajas de hidroclorotiazida

Correspondencia: Dr. José M.<sup>a</sup> Alcázar.  
Hospital 12 de Octubre.  
Crta. Andalucía, km. 5,400.  
28041 Madrid.

**Tabla I.** Tipos de diuréticos

Diuréticos (I)	Distales (II)
<i>Tiazídicos</i>	
Clorotiazida. Hidroclorotiazida. Dihidroclorotiazida. Clortalidona.	Amiloride. Espironalactona. Triamterene.
<i>De Asa</i>	<b>Nuevos diuréticos</b>
Furosemida. Bumetadine. Acido etacrínico.	Indapamida. Xipamida. Etozolín. Metolazona. Piretanida.

(12,5-25 mg/día) y su asociación a amiloride<sup>20, 21</sup> o con triamterene<sup>22</sup>.

La prescripción de una tiazida con un diurético distal disminuye de forma significativa la incidencia de hipopotasemia y los posibles efectos secundarios en el metabolismo de los hidratos de carbono y de las lipoproteínas.

**Efecto hipotensor y porcentaje de pacientes controlados**

Con las dosis recomendadas anteriormente se consigue un descenso de la presión arterial en las primeras semanas de 10-20 mmHg de presión sistólica y 5-10 mmHg para la diastólica<sup>23</sup>, normalizándose la presión arterial en un 40-50 % de pacientes con HAE leve-moderada<sup>16, 18</sup>.

En la hipertensión sistólica de la tercera edad también se demostró su eficacia y en las series SHEP<sup>24</sup> y EWPHE<sup>22</sup> se produjo un descenso de 17-33 mmHg en la presión sistólica, con un porcentaje de normotensión que osciló del 56 %<sup>24</sup> al 65 %<sup>22</sup>.

En nuestra experiencia personal en el seguimiento en policlínica de una población superior a mil doscientos cincuenta sujetos con HAE se obtuvo en el primer mes una normalización de la PA en el 60 % de sujetos tratados con asociación de hidroclorotiazida-amiloride en monoterapia, que descendió a un 44 % al tercer año de seguimiento con un decremento de la PA fue de 25 mmHg en la sistólica y 15 mmHg en la diastólica<sup>25</sup>.

**Efectos adversos**

Como se ha comentado anteriormente, estos fármacos son efectivos en el control de la presión arterial a largo plazo. Diferentes estudios epidemiológicos demostraron que el descenso de la presión arterial en la población con hipertensión leve-mode-

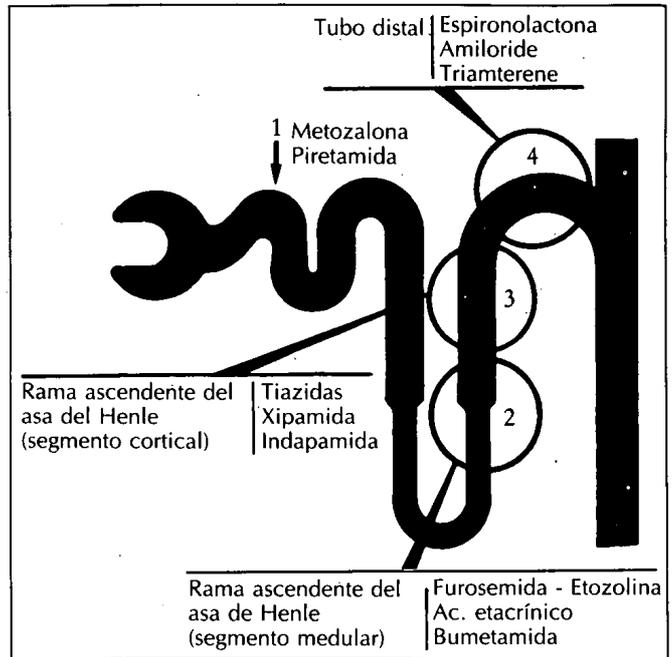


Fig. 1.—Lugar de acción de los diferentes diuréticos.

rada, disminuye de forma significativa la morbilidad y mortalidad cardiovascular<sup>22, 23, 26-30</sup>, fundamentalmente la enfermedad vascular cerebral, aunque no la arteriopatía coronaria. Solamente algunos de los trabajos<sup>22, 28</sup> encontraron una disminución de la mortalidad coronaria, pero no de su morbilidad, e incluso otros<sup>29</sup> describieron incremento de la morbilidad.

La respuesta ante esta contradicción es compleja y oscura. Es posible que el decremento de la presión arterial obtenido sea insuficiente para conseguir el grado de protección vascular necesario o que existiesen lesiones vasculares instauradas antes de iniciar el tratamiento. También podrían estar presentes diferentes factores de riesgo vascular o que la medicación hipotensora produjera alteraciones metabólicas que pudieran favorecer la aterogénesis.

La inmensa mayoría de las series anteriormente comentadas utilizaron tiazidas de forma aislada o asociadas a propranolol y en estos últimos años se han descrito alteraciones metabólicas imputables al tratamiento diurético, planteándose algunos autores la necesidad de usar otros fármacos dentro del primer escalón, dejando los diuréticos como segunda asociación.

A continuación se revisan las alteraciones metabólicas atribuibles a estos fármacos, constatando además nuestra experiencia sobre 215 pacientes (tabla III) de un total de 1.250 que iniciaron tratamiento a partir de 1975-1976, según el esquema terapéutico de la OMS<sup>4, 9, 25</sup> y durante todo el período de seguimiento permanecieron siempre en el mismo grupo farmacológico.

**Tabla II.** Diuréticos

Dosis utilizadas en el momento actual

	mg/día
Hidroclorotiazida	12,5-50
Clortalidona	12,5-50
Furosemida	20-40
Acido etacrínico	50-200
Espironalactona	15-100
Triamterene	50-100
Amiloride	5-10
Indapamida	2,5-5
Xipamida	10-20
Metolazona	2,5-5
Piretanida	6-12
Etozolín	20-40

**Tabla III.** Características de los pacientes

Grupos	N.º	Edad	Hombres	Mujeres
G-1: Medidas no farmacológicas	39	46±11	19 (48 %)	20 (52 %)
G-2: G-1 + Hidroclorotiazida-amiloride	96	48±9	41 (42 %)	55 (58 %)
G-3: G-2 + Propranolol	50	50±7	22 (44 %)	28 (56 %)
G-4: G-3 + Hidralazina	26	47±12	12 (46 %)	14 (54 %)

Pacientes seguidos durante nueve años en el mismo grupo terapéutico.

A) Alteraciones metabólicas

A1. Hipopotasemia

A consecuencia del aumento de la natriuresis y de la mayor oferta distal de sodio, junto con el hiperaldosteronismo que ocasiona el tratamiento diurético a largo plazo, se puede incrementar la pérdida de potasio por orina.

Con la dosis de 50 mg de hidroclorotiazida o equivalentes que se utilizaban inicialmente, se describió un descenso del potasio sérico de 1 meq/l<sup>23</sup> que afectaba hasta un 40 % del total de pacientes hipertensos tratados<sup>31</sup>. Este descenso del potasio sérico se acompaña de una disminución del comienzo de potasio intracelular. Se puede asociar con un mayor grado de ectopia ventricular y aparición de arritmias o muerte súbita, fundamentalmente en sujetos con hipertrofia ventricular o enfermedad coronaria<sup>32</sup>.

La incidencia de ectopia ventricular llegó en algunas series a afectar hasta un total de 18-20 %<sup>33, 34</sup> y en el estudio de MRFIT<sup>29</sup> la incidencia de muerte súbita fue doble en el grupo de hipertensos con alteraciones electrocardiográficas previas que habían sido incluidos en un grupo de intervención especial, recibiendo dosis superiores de tiazidas que los pacientes con tratamiento habitual.

Al comparar en nuestra serie la incidencia de hipopotasemia (K < 3,7 mEq/l) y las variaciones del mis-

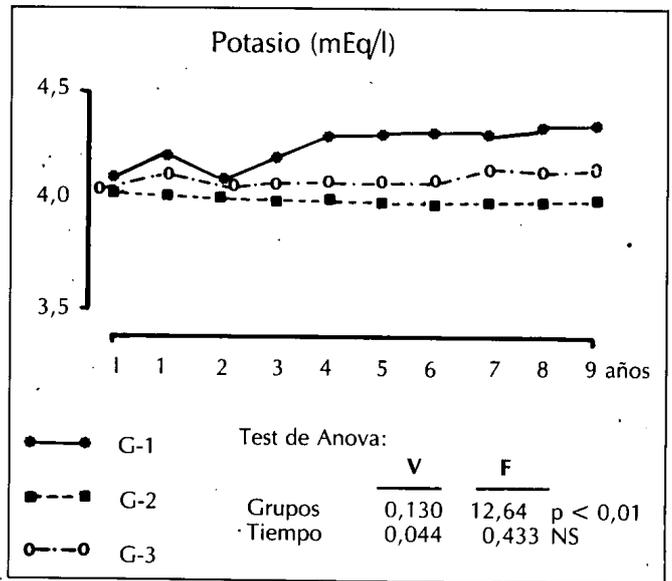


Fig. 2.—Evolución del potasio sérico en los diferentes grupos de tratamiento.

mo durante todos los años de seguimiento, se apreció en el grupo 1 (medidas no farmacológicas) un porcentaje de 4 %; 9 % en el grupo con hidroclorotiazida-amiloride y entre 7,5-8 % en los grupos 3 y 4.

Aunque la cifra media de potasio osciló en todos los grupos entre 3,9-4,1 mEq/l, durante los nueve años de evolución se apreció un descenso significativo (test de Anova: F = 14,3; p < 0,01) entre los sujetos que recibieron diurético solo o asociado, frente al grupo que solamente estuvo con dieta hiposódica (fig. 2).

Con las dosis recomendadas y su asociación con amiloride, descendió el porcentaje de sujetos con hipopotasemia y los niveles séricos de potasio, como grupo, se mantuvieron en rango normal.

Myers<sup>35</sup>, en sujetos mayores tratados con hidroclorotiazida-amiloride versus hidroclorotiazida, no encontró diferencias en el grado de control de la presión arterial, pero ningún paciente del primer grupo desarrolló hipopotasemia.

Otras medidas que evitarían la hipopotasemia serían la disminución de la ingesta de sodio<sup>36, 37</sup> y el incremento de potasio en la dieta, consumiendo más cantidad de vegetales y fruta<sup>38</sup>. La corrección del potasio se puede acompañar de una disminución de 5 mmHg de la presión arterial<sup>38, 39</sup> e incluso el aumento de potasio en la dieta se acompañaría, según MacGregor<sup>40</sup>, de un descenso significativo de la presión arterial. A nivel experimental, Tobian y cols.<sup>41</sup> observaron un efecto protector de los suplementos de potasio en la dieta de ratas sal sensibles y que tenían lesiones de nefroangioesclerosis.

A2. Hipomagnesemia

Existe poca información sobre la incidencia real de

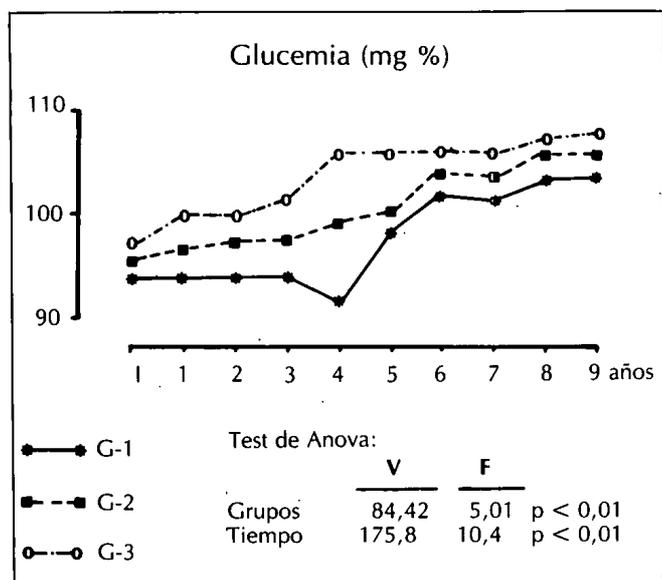


Fig. 3.—Evolución de la glucemia en los diferentes grupos terapéuticos.

este problema, ya que habitualmente no es un parámetro que se mida de rutina y sus cifras séricas son un reflejo parcial de su concentración intracelular. Con furosemida que inhibe la reabsorción de magnesio a nivel del asa de Henle<sup>42</sup>; el efecto sería más evidente, pero existen dudas sobre la depleción producida por las tiazidas<sup>43</sup>.

### A3. Hiperglucemia

Hollifield<sup>44</sup> describió un incremento en la glucemia sérica de los pacientes tratados con tiazidas y una disminución en los test de sobrecarga oral de glucosa.

Esta intolerancia podría estar mediada a través de una interferencia con la liberación de insulina del páncreas y en relación con el grado de hipopotase-mia, ya que la elevación del potasio sérico mejora la sensibilidad a la insulina<sup>36, 37</sup>.

Estas alteraciones son más manifiestas en pacientes mayores, donde se han descrito estas anomalías después de dos años con tratamiento tiazídico<sup>22</sup> y es necesario un tiempo superior a cinco años en pacientes más jóvenes<sup>45, 46</sup>.

En nuestra serie (fig. 3) el análisis de la varianza mostró un incremento significativo de los niveles de glucemia en relación al tiempo de evolución ( $F = 5,01$ ;  $p < 0,01$ ) en todos los grupos de tratamiento, así como diferencias significativas con relación al tipo de tratamiento recibido ( $F = 3,72$ ;  $p < 0,01$ ). Analizando individualmente cada grupo y comparativamente entre ellos (test de Newman-Keuls), los pacientes con medidas no farmacológicas mostraron un incremento significativo ( $p < 0,01$ ) a partir del sexto año, que se mantenía hasta el final del estudio.

En los grupos con diurético solo o asociado, este

incremento fue más precoz y significativo ( $p < 0,05-0,01$ ) a partir del cuarto año y se acentuó en los meses siguientes. El incremento porcentual en estos grupos osciló entre 4-10 %.

En resumen, tanto en los pacientes con tratamiento no farmacológico como en los grupos con tiazidas-amiloride, se apreció un incremento significativo de los valores basales de glucemia, siendo más precoz en los sujetos que recibían diuréticos.

Estos resultados estarían en concordancia con la revisión efectuada por Davidson<sup>47</sup> sobre las modificaciones del metabolismo de los hidratos de carbono en relación con la edad. Basalmente en ayunas observó un incremento de 1 mg % por década, que aumentó hasta 4 mg % por década en los test posprandiales.

### A4. Metabolismo de las lipoproteínas

Las primeras alteraciones recogidas en la literatura<sup>48, 49</sup> mostraron una elevación de un 18 % en los triglicéridos totales e incremento del colesterol total (5-10 %). Estas modificaciones secundarias a las tiazidas eran agudas y desaparecían al suspender el tratamiento.

Si se revisan series seguidas a corto plazo, sobre un total de 38 trabajos recogidos por Ames<sup>50</sup>, las alteraciones más frecuentemente encontradas fueron un incremento del colesterol total, aumento de la fracción VLDL (7-50 %) y triglicéridos totales entre 14-37 %.

En muchos de estos trabajos la muestra era pequeña y se necesitarían un mínimo de 30 pacientes para que fuera representativa.

Al considerar más de treinta pacientes seguidos menos de un año, la información bibliográfica quedó reducida a nueve series que cumplen este criterio y los incrementos son inferiores a los comentados anteriormente. Solamente en seis de ellas se encontró aumentos de colesterol y triglicéridos.

Al relacionar estas modificaciones con el tipo de diurético utilizado, casi todas las series correspondían a tiazidas y al usar ahorradores de potasio, Grimm y cols.<sup>51</sup> no observaron alteraciones en los lípidos y lipoproteínas en los sujetos tratados con espiranolactona. Ames y Hill<sup>52</sup> sí demuestran un leve incremento de triglicéridos en sujetos seguidos con espiranolactona.

En seguimientos por encima de un año, Ames<sup>50</sup> recoge ocho series y únicamente en dos de ellas hay experiencia superior a seis años de evolución. Goldman<sup>53</sup>, sobre un total de 302 pacientes seguidos durante un año, se obtuvo un incremento del 5 % del colesterol total y del LDL, sin cambios de HDL, ni tampoco detriglicéridos.

Lasser<sup>54</sup> en seis años de seguimiento encontró aumento de triglicéridos, con descenso del colesterol total y de HDL, en el grupo tratado con diurético y en otro conjunto de intervención especial y sin diuré-

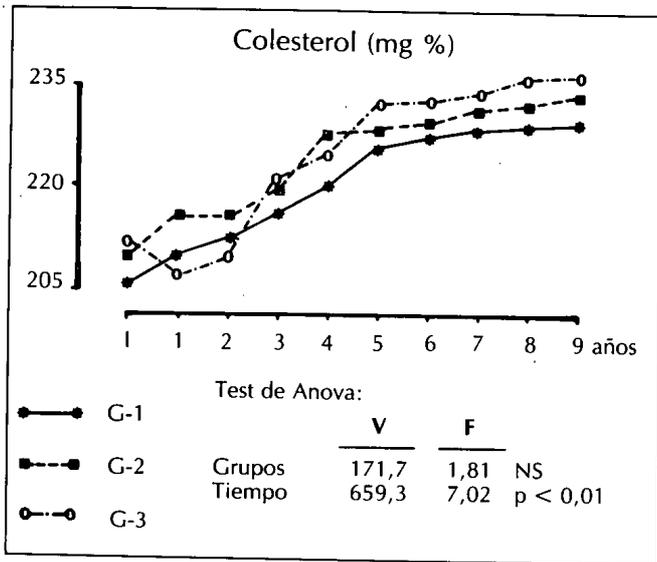


Fig. 4.—Evolución del coolesterol total en los distintos grupos farmacológicos.

ticos. El decremento del coolesterol total en este último grupo fue doble que con diuréticos.

En la serie de Halgeland<sup>55, 56</sup>, que utilizó un grupo control, no hay modificaciones de coolesterol total ni triglicéridos, ni tampoco en la fracción HDL, aunque este último dato no es valorable por haber sido medido en suero congelado y almacenado durante mucho tiempo.

Amery y cols.<sup>57</sup>, utilizando hidroclorotiazida-triamterene y comparativamente con su grupo control, no encontraron modificaciones del coolesterol total ni tampoco de potasio sérico.

De estos datos de la bibliografía se puede deducir que los resultados no son homogéneos y a largo plazo las modificaciones son menos negativas que las descritas inicialmente. Esta disparidad de resultados puede depender del número de pacientes seguidos en cada serie, tipo y dosis de diuréticos y también, y muy importantes, de los factores dietéticos-ambientales. Sin embargo, estos resultados a largo plazo son incompletos, ya que las lipoproteínas séricas no han sido medidas en todos los casos.

En nuestra experiencia se encontraron unos valores basales medios rigurosamente normales en los cuatro grupos (203-212 mg %) y sin diferencias significativas entre ellos. El análisis de la varianza mostró un incremento significativo a lo largo del tiempo del estudio (V = 533,36; F = 5,52; p < 0,01), así como diferencias significativas entre los cuatro grupos terapéuticos (V = 257,01; F = 2,663; p < 0,05) (fig. 4).

Al analizar individualmente cada una de las diferentes opciones terapéuticas, se apreció en el grupo A un incremento progresivo a partir del quinto año (F = 2,16; p < 0,05) que se acentuó a los setenta y dos meses de evolución (F = 2,881; p < 0,01), manteniéndose en este rango hasta el final del estudio.

En los sujetos tratados con tiazidas de forma aislada o asociadas a un segundo o tercer fármaco, se observó un incremento más precoz y significativo desde los cuarenta y ocho meses (F = 3,010; p < 0,01) que se mantuvo hasta los nueve años de control.

Al separar la población en tratamiento diurético en dos grupos, según la edad, por encima o debajo de cincuenta años, el grupo mayor mostró valores más elevados (10-15 mg %), pero sin significado estadístico.

Al distribuir la población según su sexo, el análisis de la serie demostró valores más altos para las mujeres a partir del cuarto año (v = 373,45; F = 4,54; p < 0,05) y durante todo el tiempo de evolución.

En resumen, los incrementos de los niveles de coolesterol se produjeron en todos los grupos, siendo más precoces en los sujetos que recibían diuréticos, ya fuera de forma aislada o asociados a otros fármacos. También hubo una tendencia a cifras más elevadas en la población por encima de cincuenta años, aunque no llegó a ser significativa. Sin embargo, al separar la población tratada con diuréticos según el sexo, las mujeres presentaban cifras más elevadas significativamente (p < 0,05).

En el informe publicado en 1988 por el Programa Nacional de Educación sobre Coolesterol<sup>58</sup>, y sobre una muestra de 5.604 personas entre veinte-setenta y cuatro años, se demostró claramente un incremento de las cifras de coolesterol en relación a la edad con valores máximos en los hombres de 229 mg % entre cincuenta y cinco y sesenta y cuatro años, que se acentuó para mujeres de similar edad a 249 mg %.

Estos datos apoyarían los resultados encontrados en nuestra serie, tanto en el grupo de medidas no farmacológicas como en las restantes y donde parte del incremento encontrado podría guardar relación con la edad de los pacientes y no ser atribuibles totalmente al tratamiento, ya que la edad media de nuestro grupo al inicio del mismo era de cuarenta y nueve años y el 60 % de la muestra correspondía a mujeres. A favor de este último punto estarían los datos publicados por Boehringer y cols.<sup>59</sup>, que en mujeres premenopáusicas no observaron anomalías del patrón lipídico durante el tratamiento diurético y sí las objetivaron después de la menopausia.

Con relación a los triglicéridos, en los primeros meses de evolución se objetivó en los cuatro grupos un descenso progresivo y significativo con relación a las cifras basales. El análisis de la varianza mostró un descenso significativo en relación al tiempo de seguimiento (V = 685,1; F = 7,02; p < 0,01), que es independiente del tratamiento que recibieron, ya que en todos ellos, y según se ha comentado anteriormente, también se produjo en los cuatro grupos (v = 2.048; V = 10,13; p < 0,01).

Tanto el tratamiento no farmacológico como la ad-

**Tabla IV.** Efectos secundarios de las tiazidas

	%		%
Cefaleas .....	3	Depresión .....	< 1
Astenia .....	3	Disminución de la libido ..	< 1
Debilidad .....	3	Hipotensión .....	< 1
Vértigo .....	1	Fiebre y artralgia .....	< 1
Palpitaciones .....	1	Calambres .....	< 1
Náuseas .....	1	Pancreatitis .....	< 1
Rash .....	< 1		

McMahon F: *En Management of Essential Hypertension*. Futura Publishing Company, NY, 1978.

ministración de diuréticos solos o asociados, descendieron las cifras basales de triglicéridos totales.

### Mecanismos posibles de las alteraciones lipídicas con los diuréticos

Dentro de la complejidad del problema, algunos autores han intentado atribuir estas alteraciones a trastornos iniciales en el metabolismo del potasio o en los hidratos de carbono, e incluso Kaplan<sup>13</sup> intenta justificar estos trastornos a través de una pérdida de potasio por vía renal, que sería responsable de las alteraciones de los hidratos de carbono y lipoproteínas.

La ausencia de déficit de potasio y la falta de alteraciones en las lipoproteínas en las series de Ames y Hill<sup>52</sup> en sujetos tratados con espirolactona, así como en la serie de Amery<sup>60</sup> con HCT-triamterene y la ausencia de hipopotasemia y alteraciones lipoproteicas al utilizar indapamida<sup>61</sup>, hicieron pensar en una correlación importante entre hipopotasemia y alteraciones de lipoproteínas. Sin embargo, esta correlación no ha podido ser demostrada<sup>62</sup>, sugiriendo que el potasio plasmático no sea un buen indicador del contenido potásico y habría que realizarlo con el potasio total.

En un estudio correlativo Ames y Hill<sup>62, 63</sup> observaron una relación directa entre intolerancia a la glucosa y alteraciones lipídicas en una población hipertensa en tratamiento diurético.

Esta intolerancia se acompañaba con niveles altos de insulina, lo que hablaría de resistencia a la misma. Similares datos han sido publicados por Glück y colaboradores<sup>64</sup>.

Otros autores<sup>60, 65-67</sup> no demostraron la relación anteriormente comentada; sin embargo, algunos de estos trabajos corresponden a series muy cortas. La intolerancia a la glucosa podría ser una explicación para las alteraciones lipídicas que se observan con los diuréticos.

En nuestra serie se encontró correlación en el tiempo entre el incremento de la glucemia y de colesterol

en los grupos tratados con tiazidas-amiloride, pero también se produjo en el grupo 1 (medidas no farmacológicas). En este caso habría que interpretarlo como intolerancia a los hidratos de carbono en relación con el aumento de la edad a lo largo del tiempo de evolución y cierto grado de sobrepeso.

### A5. Hiperuricemia

La incidencia de hiperuricemia asintomática en el seno de la HAE es más elevada que en la población general, llegando hasta un 20-30 %<sup>68-71</sup>, siendo interpretado por Messerli y cols.<sup>72</sup> como un desajuste en el manejo del ácido úrico a consecuencia del daño vascular que desencadena la hipertensión.

Para algunos autores<sup>73, 74</sup> este incremento del ácido úrico sería un factor de riesgo en el desarrollo de arteriosclerosis y enfermedad coronaria. En nuestros datos<sup>71</sup> la población hiperuricémica presentaba cifras más elevadas de presión arterial, triglicéridos y colesterol que los sujetos normouricémicos.

La administración de diuréticos a través de la contracción de volumen y el aumento de la reabsorción proximal, podría incrementar los niveles de ácido úrico.

Revisando los niveles de ácido úrico basales y la evolución a largo plazo, se observaron diferencias significativas en las cifras basales ( $F = 15,6$ ;  $p < 0,01$ ) de los diferentes grupos y que deben guardar relación con el daño vascular que la hipertensión ha desencadenado en relación con sus cifras tensionales. La clasificación de los grupos terapéuticos se realizó en relación con sus cifras tensionales iniciales.

Durante el tiempo de evolución no se observaron diferencias significativas ( $F = 1,45$ ,  $p$  NS), aunque estos datos tienen un valor relativo, ya que un 8 % de los sujetos incluidos en los grupos C y D recibieron allopurinol para control de la hiperuricemia.

La administración de tiazidas a las dosis que se utilizan en la actualidad no producen elevación significativa a largo plazo de los niveles de ácido úrico, pero contraindican su administración en aquellos pacientes que tienen cifras basales elevadas.

### A6. Creatinina

En nuestra serie existían diferencias significativas exclusivamente en las cifras basales ( $F = 14,3$ ;  $p < 0,01$ ) y no se produjeron modificaciones significativas con el tratamiento diurético.

Igual que en el parámetro anterior, estas diferencias deben guardar relación con el daño vascular de la hipertensión.

No se encontraron diferencias significativas en las restantes variables analizadas: sodio, calcio, fósforo, bicarbonato y proteínas totales.

### B) Otros efectos secundarios

La tolerancia es muy buena, con una incidencia de efectos secundarios inferior al 5 % (tabla IV).

La sintomatología más frecuente: astenia, debilidad, es totalmente inespecífica y aparece con un porcentaje similar en estudios realizados con placebo. Los síntomas de afectación del sistema nervioso son más subjetivos y también se han descrito lesiones cutáneas<sup>75</sup>.

La asociación de una tiazida con un diurético distal favorece la disminución de la libido e impotencia.

### Papel de los diuréticos en el momento actual

Su efecto hipotensor en hipertensión leve-moderada es similar a otros grupos farmacológicos, y a pesar de los efectos bioquímicos negativos, cuando se utilizan a dosis bajas, su incidencia disminuye, con una excelente tolerancia clínica y sin olvidar su fácil manejo en forma de monodosis y bajo coste.

Sin embargo, en los últimos años los nuevos fármacos hipotensores (calcioantagonistas e inhibidores de la ECA) están demostrando, además de un efecto hipotensor comparable, beneficios sobre los órganos dianas de la hipertensión, como la mejoría de la función renal con inhibidores<sup>76-78</sup>, efecto natriurético con los calcioantagonistas<sup>79-83</sup>, protección o disminución de la masa ventricular con calcioantagonistas<sup>84-87</sup> e inhibidores<sup>88, 89</sup>.

También a nivel experimental, los nuevos calcioantagonistas, como isradipine, disminuyen la formación de placas de ateroma<sup>87, 90, 91</sup>. Estos datos habrá que contrastarlos en clínica humana, pero sus resultados iniciales son muy prometedores sobre la utilización de este grupo de fármacos en pacientes hipertensos con riesgo de aterosclerosis.

En resumen, y en el momento actual, los diuréticos tiazídicos pueden y deben ser utilizados a dosis pequeñas, asociados a ser posible a un diurético distal ahorrador de potasio, y dentro del primer escalón en pacientes con hipertensión sin repercusión cardiovascular y sin alteraciones bioquímicas iniciales, individualizando la indicación según el perfil de cada paciente.

Además se pueden asociar a cualquier otro hipotensor, como segundo escalón, controlando los niveles de potasio, ácido úrico, glucemia, colesterol y triglicéridos.

Los diuréticos no han perdido, por tanto, su papel en el tratamiento de la hipertensión, disponiendo de cuatro grupos de fármacos dentro del primer escalón para poder elegir uno de ellos para iniciar el tratamiento según las características más idóneas de cada paciente<sup>8</sup>.

Este planteamiento nos permite individualizar el tratamiento, considerando en cada caso no solamente el efecto máximo hipotensor, sino también el mayor grado de protección cardiovascular, la personalidad

del paciente e incluso su actividad profesional y social.

### Bibliografía

1. Begilow RS y Pollack H: The therapy of hypertension by accelerated sodium depletion. *J Mount Sinai Hosp* 15:223, 1948.
2. Novello FC y Sprague JM: Benzothiadiazine dioxides as novel diuretics. *J Am Chem Soc* 79:2028, 1957.
3. Freis ED y Wilson IM: Potentiating effect of chlorothiazide in combination with antihypertension agents, preliminary report. *Med Ann DC* 26:468, 1957.
4. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of high blood pressure. *JAMA* 237:255-262, 1977.
5. World Health Organization Expert Committee Arterial Hypertension. Techn. Rep. Series 628. Ginebra, WHO, 1978.
6. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of high Blood Pressure (1980). *Arch Intern Med* 140:1280-1285, 1980.
7. The 1984 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 144:1045-1055, 1984.
8. Zanchetti A: Step-wise treatment witch step first. In *Mild Hypertension From Drugs Trials to Practice* (Eds. T Strasser y D Ganten). New York, Raven Press 243-249, 1987.
9. Arterial Hypertension. Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series 628. World Health Organization. Geneve, 1987.
10. 1988 Joint National Committee. The 1988 Report of the Joint National Committee on Detection. Evaluation and Treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 148:1023-1038, 1988.
11. Tarazi R, Duston A y Frohlich E: Long-term thiazide treatment in essential hypertension. *Circulation* 42:709-712, 1970.
12. Tobian L: Why do thiazides lower blood pressure in essential hypertension? *Annu Rev Pharmacol* 7:399-408, 1967.
13. Kaplan NM: Clinical Hypertension fourth edition. Williams & Wilkins, pp. 180-272, 1986.
14. Freis E: New Drugs for Hypertension. *JAMA* 229:689, 1974.
15. Freis E: Advantage of diuretics. *Am J Med* 77 (4A):107-109, 1984.
16. Dustan HR, Tarazi RC y Bravo EL: Diuretic and diet treatment of hypertension. *Arch Intern Med* 133:1007-1013, 1974.
17. Bengtsson C, Johnsson G, Sannerstedt R y Wenko L: Effects of diferent doses of chorthalidone on blood pressure, serum potassium and serum urate. *Br Med J* 1:197-199, 1975.
- 18.
19. Beerman B y Groschinsky-Grind M: Anthypertensive effects of various doses of hidroclorotiazide and its relation to the plasma level of the drug. *Eur J Clin Pharmacol* 13:195-201, 1978.
20. Hyams D: The Elderly patient. A special case for diuretic therapy. *Drugs* (suppl 4):138-153, 1986.
21. Puras A, Alcázar JM, Miranda B, Oliet A, Rodicio JL y Ruilope LM: Tratamiento de la hipertensión arterial en la tercera edad. *Med Clín* 92:245-249, 1989.
22. Amery A, Birkenhager W y Brixho P: Mortality and morbidity results from the European Working Party on high blood pressure in the Elderly trial. *Lancet* I:1349-1354, 1985.
23. Veterans' Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic pressures averaging 90 through 114 mmHg. *JAMA* 213:1143-1152, 1970.

24. McFate Smith W, Feigal DW, Furberg CD, Greenlick M, Kuller L, Perry M, Schaper HW y Schoenberger JA: Use of diuretic in treatment of hypertension in the elderly. *Drugs* 31 (suppl 4):154-164, 1986.
25. Alcázar JM, Ruilope L, Ladrón de Guevara P, Arteaga J, Gallar P, Gutiérrez Millet V y Rodicio JL: Evaluación a largo plazo de un protocolo terapéutico en la hipertensión arterial esencial. *Nefrología* 1:59-33, 1981.
26. Management Committee of the Australian National Blood Pressure study: The Australian Therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet* 1:1261-1267, 1980.
27. Helgeland A: Treatment of mild hypertension: a five-year controlled drug trial. The Oslo Study. *Am J Med* 69:725-732, 1980.
28. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. «Five-Year». Findings of the Hypertension Detection and Follow-up program. *N Engl J Med* 307:976-980, 1982.
29. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 248:1465-1467, 1982.
30. Medical Research Council Working Party: MRC Trial of treatment of mild hypertension. Principal results. *Br Med J* 291:97-99, 1985.
31. Morgan DB y Davidson C: Hypokalemia and diuretic: An analysis of publications. *Br Med J* 280:905-908, 1980.
32. Solomon RJ y Cole AG: Importance of potassium in patients with acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 647 (suppl):87-93, 1981.
33. Holland OB, Nixon JV y Kuhnet L: Diuretic-induced ventricular ectopic activity. *Am J Med* 70:762-768, 1981.
34. Madias JE, Madias NE y Gavras HP: Nonarrhythmogenicity of diuretic-induced hypokalemia: its evidence in patients with uncomplicated hypertension. *Arch Int Med* 144:2171-2176, 1984.
35. Myers MG: Diuretic therapy for hypertension in the elderly. *Drugs* 31 (suppl 4):184-191, 1986.
36. Ram CV y Kaplan NM: Diuretic and sodium restriction in treatment of hypertension: Effects on potassium wastage and blood pressure control. *Circulation* 164:57-58 (Abstr.), 1978.
37. Ram CV: Diuretic in the management of hypertension. *Postgrad Med* 71:155-168, 1982.
38. Kaplan NM, Carnegie A, Raskin P, Heller JA y Simmons M: Potassium supplementation in hypertensive patients with diuretic-induced hypokalemia. *N Engl J Med* 312:746-749, 1985.
39. Kaplan N: Problems with the use of diuretics in the treatment of hypertension. *Am J Nephrol* 6:1-5, 1986.
40. MacGregor GA, Smith JJ, Markandu ND, Banks RA y Sagnella GA: Moderate potassium supplementation in essential hypertension. *Lancet* 2:567-570, 1982.
41. Tobian L, MacNeill D, Johnson MA, Ganguli MC y Twai J: Potassium protection against lesions of the renal tubules, arteries and glomeruli and nephron loss in salt-loaded hypertensive Dahl S rats. *Hypertension* 6 (suppl 1):170-176, 1984.
42. Sheehan J y White A: Diuretic-associated hypomagnesemia. *Br Med J* 285:1157-1159, 1982.
43. Leary WP y Reyes AS: Diuretic-induced magnesium losses. *Drugs* 28 (suppl 1):182-187, 1984.
44. Hollifield JN: Biochemical consequences of diuretic therapy in hypertension. *J Tenn Med Assoc* 71:757-758, 1978.
45. Lewis PJ, Kohner EM, Petrie A y Dollery CT: Deterioration of glucose in hypertensive patients on prolonged diuretic treatment. *Lancet* 1:564-566, 1976.
46. Marks P, Nimalasuriya A y Anderson J: Modern diuretic treatment. *Br Med J* 286:1419-1422, 1981.
47. Davidson Mayer B: The effect of ageing on carbohydrate metabolism: a review of the English literature and a practical approach to the diagnosis of diabetes mellitus in the elderly. *Metabolism* 28:688-705, 1979.
48. Johnson B, Bye C, Labrooy J, Munro-Faure D y Slack J: The relation of antihypertension treatment to plasma lipids and other vascular risk factors in hypertensives. *Clin Sci Mol Med* 47:9-10, 1974.
49. Ames RP y Hill P: Elevation of serum lipid levels during diuretic therapy of hypertension. *Am J Med* 61:748-757, 1976.
50. Ames RP: The effects of antihypertensive drugs on serum lipids and lipoproteins I. Diuretics. *Drugs* 32:260-278, 1986.
51. Grimm RH, Leon AS, Hunninghake DB, Kristini L, Hannan P y Blackburn H: Effect of thiazide diuretic on plasma lipids and lipoproteins in mildly hypertensive patients. *Ann Intern Med* 94:7-11, 1981.
52. Ames RP y Hill P: Raised serum lipid concentration during diuretic treatment of hypertension: a study of predictive indexes. *Clin Sci Mol Med* 55 (suppl 4):311s-314s, 1978.
53. Goldman AI, Steele BW, Schnaper HW, Frohlich ED y Perry H: Serum lipoprotein levels during chlortalidone therapy. A Veterans Administration National Heart, Lung and Blood Institute Cooperative Study on Antihypertensive Therapy: Mild Hypertension. *JAMA* 244:1691-1695, 1980.
54. Lasser NL, Grandits G, Caggiula AN, Cutler JA, Grimm RH, Kuller LH, Sherwin RW y Stanler J: Effects of antihypertensive therapy on plasma lipids and lipoproteins in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Med* 76:52-66, 1984.
55. Helgeland A, Hjermann I, Holme I y Leren P: Serum triglycerides and serum uric acid in untreated and thiazide-treated patients with mild hypertension. The Oslo Study. *Am J Med* 64:34-38, 1978.
56. Helgeland A: Treatment of mild hypertension: A five-year controlled drug trial: The Oslo Study. *Am J Med* 69:725-732, 1980.
57. Amery A, Bulpitt C, De Schaepdryver A, Fagard R, Hellemans J, Mutsers A, Berthaux P, Deruyttere M, Dollery C, Forette F, Lund-Johansen P y Tuomilhto J: Glucose intolerance during diabetic therapy. *Lancet* 1:681-683, 1978.
58. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of high blood cholesterol in adults. *Arch Intern Med* 148:36-39, 1988.
59. Boehringer K, Weidmann P, Mordasini R, Schiffl H y Bachmann C: Menopause-dependent plasma lipoprotein alterations in diuretic-treated women. *Ann Intern Med* 97:206-209, 1982.
60. Amery A, Birkenhager W, Bulpitt C, Clement D y Deruyttere M: Influence of antihypertensive therapy on serum cholesterol in elderly hypertensive patients. *Acta Cardiologica* 37:230-244, 1982.
61. Scalanbrino A, Galeone F, Giuntoli F, Guidi G y Birindelli A: Clinical investigation on long term effects of indapamide in patients with essential hypertension. *Current Therapeutic Research* 35:17-22, 1984.
62. Ames RP y Peacock PB: Serum cholesterol during treatment of hypertension with diuretic drugs. *Arch Intern Med* 144:710-714, 1984.
63. Ames RP y Hill P: Antihypertensive therapy and risk of coronary heart disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 4 (suppl 2):206-212, 1982.
64. Gluck Z, Weidmann P, Mordasini R, Bachmann C, Riesen W, Peheim E, Kensch G y Meier A: Increased serum low-density lipoprotein cholesterol in men treated short-term with the diuretic chlortalidone. *Metabolism* 29:240-245, 1980.
65. Meier A, Weidmann P, Mordasini R, Riesen W y Bachmann C: Reversal or prevention of diuretic-induced alterations in serum lipoproteins with beta-blockers. *Atherosclerosis* 41:415-419, 1982.
66. Berglund G y Andersson O: Low doses of hydrochlorothiazide in hypertension. Antihypertensive and metabolic effects. *Eur J Clin Pharmacol* 10:177-182, 1976.
67. Berglund G y Andersson O: Beta-blockers or diuretics in hypertension? A six year follow-up of blood pressure and metabolic side effects. *Lancet* 1:744-747, 1981.
68. Breckenridge A: Hypertension and hyperuricemia. *Lancet* 1:15-19, 1966.
69. Cannon PJ, Stason WB, De Martini FE, Sommers JC y Laragh

- JM: Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *New Eng J Med* 275:457-464, 1966.
70. Steele TH: Asymptomatic hyperuricemia. *Arch Intern Med* 139:24-25, 1979.
  71. Alcázar J, Ruilope L, Ladrón de Guevara P, Barrientos A, Gutiérrez Millet V, Bello I y Rodicio JL: Hiperuricemia e hipertensión arterial esencial. *Nefrología* 2:145-149, 1982.
  72. Messerli FH, Frohlich ED, Suárez DH, Aristimuno GG y Dreslinsky GR: Asymptomatic hyperuricemia; an index of nephrosclerosis in early essential hypertension. In Book of Abstracts of the Seventh Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. New Orleans, p. 87, 1980.
  73. Fessel WJ, Sigelamb AB y Johnson ES: Correlates and consequences of asymptomatic hyperuricemia. *Arch Intern Med* 132:44-54, 1973.
  74. Fessel WJ: High uric acid as a indicator of cardiovascular disease. Independence from obesity. *Am J Med* 68:401-404, 1980.
  75. McMahon FG: In «Management of essential hypertension». Published by Futura Publishing Company, 1978.
  76. Williams G: Converting-enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. *N Engl J Med* 319:1517-1525, 1988.
  77. Ruilope L, Miranda B, Oliet A, Rodicio JL, Romero JC y Raij L: Control of hypertension with the converting enzyme inhibitor captopril reduces glomerular proteinuria (Abstracts). 12th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. Tokio, 1988.
  78. Romero JC, Ruilope L, Bentley MD, Fiksen-Olsen MJ, Lahera V y Vidal MJ: Comparison of the effects of calcium antagonists and converting enzyme inhibitors on renal function under normal and hypertensive conditions. *Am J Cardiol* 62:59G-68G, 1988.
  79. Baner JH, Sunderrajan S y Reams G: Effects of calcium entry blockers in renin-angiotensin-aldosterone system, renal function and hemodynamics, salt and water excretion. *Am J Cardiol* 56:62H-68H, 1985.
  80. Chaignon M, Bellet M, Lucsbo M, Rapoud C y Gendou J: Acute and chronic effects of a new calcium inhibitor, nicardipine on renal hemodynamics in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 8:892-897, 1986.
  81. Romero JC, Raij L, Granger JP, Ruilope L y Rodicio LM: Multiple effects of calcium entry blockers on renal function in hypertensive. *Hypertension* 10:140-151, 1987.
  82. Ruilope L, Miranda B, Oliet A, Alcázar J, Bigorra J y Rodicio JL: Persistence of the natriuretic effects of calcium entry blockers. *J Cardiovasc Pharmacol* 12 (suppl 4):136-139, 1988.
  83. Eliahou E, Cohen D, Hellberg B, Ben-David A, Herzog D, Shechter P, Kapuler S y Kogan N: Effect of the calcium channel blocker Nisoldipine on the progression of chronic renal failure in man. *Am J Nephrol* 8:285-290, 1988.
  84. Frohlich ED: Calcium channel blockers a new dimension in antihypertensive therapy. *Am J Med* 77 (suppl 2B):1-45, 1984.
  85. Kobayashi I, Kiminari J y Tarazi RC: Effect of nitrendipine on coronary flow and ventricular hypertrophy in hypertension. *Hypertension* 5 (suppl 11):45-51, 1983.
  86. Nicholson JP, Resnick LM y Laragh JH: The antihypertensive effect of verapamil at extremes of dietary sodium intakes. *Ann Intern Med* 107:323-334, 1987.
  87. Hof RP: Analysis of peripheral vascular actions of the new calcium antagonist isradipine. *Am J Med* 84 (3B):18-25, 1988.
  88. Fouad FM, Tarazi RC y Bravo EL: Cardiac and haemodynamic effects of enalapril. *J Hypertension* 1 (suppl):133-142, 1983.
  89. Dunm FG, Oigman W, Ventura HO, Messerli FH, Kobrin I y Frohlich ED: Enalapril improves systemic and renal hemodynamics and allows regression of left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Cardiol* 53:105-108, 1984.
  90. Ginberg R, David K y Bristow MR: Calcium antagonists suppress atherogenesis in aorta but not in intramural coronary arteries of cholesterol fed rabbits. *Lab Invest* 49:154-158, 1983.
  91. Willis AL, Nagel B y Churchill V: Antiatherosclerotic effects of nicardipine and nifedipine in cholesterol fed rabbits. *Arteriosclerosis* 5:250-255, 1988.