



TOMA DE POSICIÓN SOBRE DIURÉTICOS EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL

2021

Coordinado por el Grupo de Trabajo
de Farmacología y Farmacoterapia.

Coordinadores Generales:

Dres. Mario Bendersky, Marcelo R. Choi, Christian Höcht
y Luis María Pupi.

Miembros integrantes:

Irene Ennis, María Victoria Ferretti,
Roberto A. Flores, Federico Herrera,
Martín Ibarrola, Marcos Marín, Gabriel Micali, Pablo
Miguélez, Roxana Mondino, Pedro Rumi, Ernesto Ylarri.

Índice de capítulos

Capítulo 1: Clasificación. Farmacocinética y farmacodinamia	6
Coordinador: Dr. Christian Höcht	
Capítulo 2: Acciones pleiotrópicas sobre la salud cardiovascular	9
Coordinador: Dr. Marcelo R. Choi	
Capítulo 3: Efectos adversos e interacciones farmacológicas. Diferencias entre los grupos. Contraindicaciones.	11
Coordinador: Dr. Pablo Miguélez	
Capítulo 4: Eficacia antihipertensiva como monoterapia y en combinaciones.	14
Coordinador: Dr. Ernesto Ylarri	
Capítulo 5: Impacto sobre el daño de órgano blanco.	17
Coordinadora: Dr. Fabiana Calabria	
Capítulo 6: Efectos sobre la morbimortalidad en pacientes con hipertensión arterial	20
Coordinador: Dr. Roberto Flores	
Capítulo 7: Indicaciones Actuales. Ubicación como opción de tratamiento en las guías	23
Coordinador: Dr. Federico Herrera	
Capítulo 8: Uso de diuréticos en poblaciones especiales	25
Coordinador: Dr. Martín Ibarrola	
Capítulo 9: Uso de diuréticos en situaciones especiales	29
Coordinador: Dr. Martín Ibarrola	

Autores:

José Alfie, Abel Berger, Gustavo Blanco, Laura Brandani, Gustavo Caruso, Carlos Castellaro, Gustavo Cerezo, Alejandra Christen, Alejandro de Cerchio, Mildren del Sueldo, Alejandro Delucchi, Walter Espeche, Pedro Forcada, Pedro Grose, Federico Herrera, Christian Höcht, Martín Ibarrola, Adriana Iturzaeta, Martín Koretzky, Daniel La Greca, Gustavo Lavenia, Daniel Llanos, Marcos Marín, Diego Márquez, Diego Martínez, Rocío Martínez, Gabriel Micali, Gonzalo Miranda, Roxana Mondino, Diego Nannini, Daniel Olano, Juan Carlos Pereira Redondo, Luis Pompozzi, Alberto Re, Nicolás Renna, Martín Salazar, Miguel Schiavone, Nicolás Stavile, Diego Stisman, Augusto Vicario, Sergio Visani, Judith Zilberman.

Comité de revisores

Dra. Laura Brandani
 Dra. Irene L. Ennis
 Dr. Felipe Inserra
 Dr. Daniel Piskorz
 Dr. Pablo Rodríguez
 Dr. Alberto S. Villamil
 Dr. Gabriel D. Waisman

Listado de abreviaturas

ACV: accidente cerebrovascular
AINE: anti-inflamatorio no esteroide
Ang II: angiotensina II
ARA-II: antagonista de los receptores de la angiotensina II
ARM: antagonistas de los receptores para mineralocorticoides
BCC: bloqueantes de canales de calcio
CV: cardiovascular
DM2: diabetes mellitus tipo 2
ECV: enfermedad cardiovascular
ERC: enfermedad renal crónica
FG: filtrado glomerular
HCTZ: hidroclorotiazida
HVI: hipertrofia ventricular izquierda
HTA: hipertensión arterial
HTR: hipertensión resistente
IC: insuficiencia cardiaca
IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
IM: infarto de miocardio
IRC: insuficiencia renal crónica
LDL-c: colesterol ligado a lipoproteína de baja densidad
PA: presión arterial
PAD: presión arterial diastólica
PAS: presión arterial sistólica
RCV: riesgo cardiovascular
SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño
SRA: sistema renina-angiotensina
TZ: tiazidas
VOP: velocidad de onda de pulso



Introducción

La llegada de los diuréticos se remite al año 1937, cuando Southworth observó que los antibióticos sulfamídicos conducían a un aumento en la excreción de sodio y agua. Posteriormente en la década del 50, la síntesis de la clorotiazida inició la era actual de diuréticos para el tratamiento de la hipertensión arterial. Desde entonces los diuréticos han ocupado un lugar destacado entre las drogas consideradas de primera línea en hipertensión arterial esencial. Tal es así que durante más de 40 años las distintas guías de tratamiento de la hipertensión arterial recomiendan su uso como fármacos de primera elección. Sin embargo, en los últimos años, han ocurrido cambios que han surgido de investigaciones que han demostrado algunas diferencias en la eficacia antihipertensiva, en los efectos adversos, y hasta en el poder preventivo de los distintos diuréticos, además del descubrimiento de nuevos roles de los diuréticos ahorradores de potasio en el manejo de la hipertensión arterial resistente.

Ante la necesidad de ofrecer a la comunidad médica una opinión formada por parte de profesionales destacados en el ámbito del tratamiento de la hipertensión arterial en nuestro país sobre el rol actual de los diuréticos dentro del arsenal de fármacos antihipertensivos, el grupo de trabajo de Farmacología y Farmacoterapia de la Hipertensión Arterial dependiente de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA) decidió convocar a un grupo de expertos a revisar críticamente las evidencias que respaldan las distintas opiniones respecto a diversos aspectos acerca de éste interesante grupo de drogas y que permitan elaborar esta Toma de Posición que estamos presentando, y que esperamos respondan con solvencia las expectativas, y ayuden al mejor uso de diuréticos en la hipertensión arterial.

Este documento ha sido dividido en nueve capítulos, cada uno de los cuales cuenta con la participación de distintos especialistas que revisaron en profundidad el tema asignado para generar conclusiones válidas y útiles para la práctica clínica. Asimismo, un grupo de expertos en hipertensión arterial que incluye a cuatro expresidentes de nuestra entidad ha actuado en calidad de revisor final del documento antes de su publicación.

Dr. Mario Bendersky

1

Capítulo

Clasificación. Farmacocinética y farmacodinamia

Coordinador: Christian Höcht
Autores: Alejandro de Cerchio,
Pedro Grose, Nicolás Stavile.

Los diuréticos son drogas que regulan los líquidos corporales mediante el ajuste del volumen, de la composición o de ambos, aumentando la tasa de flujo urinario y/o modificando su composición, principalmente mediante la excreción de sodio y cloro, aunque también de otros cationes (potasio, calcio, magnesio e hidrogeno), aniones (bicarbonato, fosfatos) y ácido úrico. Por lo tanto, los diuréticos aumentan el volumen de orina y, a menudo, cambian su pH. También cambian la composición iónica de la orina y la sangre, variando su efecto según el sitio y mecanismo de acción. De hecho, una forma de clasificarlos es por su mecanismo de acción (Tabla 1). En este capítulo se revisarán las principales características farmacodinámicas y farmacocinéticas de los diuréticos más frecuentemente utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA).

Inhibidores del simportador sodio-cloro: diuréticos tiazídicos y símil-tiazídicos

Son los diuréticos más ampliamente utilizados en el tratamiento de la HTA. Estructuralmente son derivados de sulfonamida y su capacidad diurética es menor en comparación con los diuréticos de asa, por lo cual se clasifican como diuréticos de eficacia intermedia. Las tiazidas (TZ) actúan por inhibición del simportador sodio-cloro (*SLC12A3*) en el túbulo contorneado distal. Dado que el sodio se ha reabsorbido en su mayor parte al llegar a esta porción del túbulo, la fracción de excreción de sodio es menor que la obtenida por los diuréticos asas, alrededor de 5 a 10%. Tanto las TZ como los diuréticos símil-TZ contienen el grupo sulfonamida que además inhibe la anhidrasa carbónica. Como mecanismo adicional de excreción de sodio bloquean el transportador de bicarbonato/cloruro dependiente de sodio que trabaja en conjunto con pendrina en las células intercaladas del conducto colector.

La fase inicial de la acción antihipertensiva de las TZ está relacionada con la hipovolemia, que ocurre por el incremento de la diuresis. Con el uso cróni-

co el volumen plasmático se recupera, pero persiste el efecto antihipertensivo. Esta segunda fase se debería a una acción vasodilatadora sobre el músculo liso arteriolar (acción musculotrópica) que trae aparejada una disminución directa de la resistencia periférica. Si bien el mecanismo del efecto vasodilatador de este grupo de diuréticos aún no está del todo dilucidado, se postula que es secundario a acciones directas de las TZ sobre los canales de potasio, inhibición de la anhidrasa carbónica o inhibición de la vía de las quinasas Rho-Ras. Como efecto farmacológico adicional, los diuréticos TZ o símil-TZ promueven la reabsorción de calcio a través de alteraciones en los mecanismos de transporte tanto proximal como distal.

Las características farmacocinéticas de los diuréticos TZ y símil-TZ difieren principalmente en la vida media y los mecanismos de eliminación. Si bien la biodisponibilidad oral de hidroclorotiazida (HCTZ), clortalidona e indapamida es alta (mayor al 65%), la vida media varía desde 3-13 horas en el caso de la HCTZ a 24-55hs y 15-25hs para la clortalidona e indapamida, respectivamente. La eliminación de HCTZ es completamente renal, razón por la cual la vida media plasmática se correlaciona con el aclaramiento de creatinina. La vida media prolongada de la clortalidona se explica por su elevada unión eritrocitaria (98%), actuando como depósito para la eliminación gradual desde el plasma por secreción tubular renal. Indapamida, por su parte, es eliminada exclusivamente por metabolismo hepático.

La duración del efecto diurético aportado por las TZ y símil-TZ depende de manera estrecha de la vida media de eliminación, siendo de 6-12 horas para la HCTZ, 40-72 horas para la clortalidona y 24 horas para la indapamida. La mayor vida media de eliminación clortalidona e indapamida contribuye a un mejor control de la presión arterial (PA) durante 24 horas en comparación con HCTZ. Cabe recordar que las TZ y símil-TZ disminuyen su acción cuando el FG es menor a 45ml/min y es clínicamente insuficiente en menores de 30 ml/min.

Tabla 1. Clasificación según mecanismo de acción.

Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica (Túbulo contorneado proximal)
Acetazolamida, Diclorfenamida, Metazolamida
Inhibidores del simportador sodio-glucosa 2 (Túbulo contorneado proximal)
Dapagliflozina, Empagliflozina, Canagliflozina
Diuréticos Osmóticos (Asa de Henle)
Manitol, Glicerina, Isosorbida, Urea
Diuréticos de Asa o de Alto techo (Inhibidores del Simportador sodio-potasio-2 cloro) (Porción ascendente gruesa)
Furosemida*, Torasemida, Azosemida, Acido Etacrinico, Bumetanida
Inhibidores del simportador sodio-cloro (Túbulo contorneado distal)
Tiazidas: Clorotiazida, Hidroclorotiazida*
Similares a Tiazidas: Clortalidona*, Indapamida*
Inhibidores del canal de sodio epitelial renal (Conducto colector)
Amiloride*, Triamtireno
Antagonista del receptor de mineralocorticoides (conducto colector)
Espironolactona*, Eplerenona*, Canrenona, Finerenona
Antagonistas del receptor V2 de vasopresina (conducto colector)
Conivaptán, Tolvaptán

*con aprobación a la fecha de uso en HTA en Argentina.



Inhibidores del Simportador sodio-potasio-2 cloro: diuréticos de asa o de alto techo

Hay 4 fármacos de este grupo que son furosemida, ácido etacrínico, bumetanida y torasemida, si bien en el país solo se dispone de furosemida. Los diuréticos del asa presentan un efecto diurético ampliamente superior a las TZ, aunque su potencia antihipertensiva es inferior. Su indicación está reservada para aquellos hipertensos con filtrado glomerular (FG) <30 ml/min (donde los diuréticos tiazídicos pierden efectividad) o con insuficiencia cardíaca (IC) como también en las emergencias hipertensivas. Inhiben el simportador sodio-potasio-2 cloro en el polo apical del asa gruesa ascendente de Henle, sitio de la nefrona donde se reabsorbe hasta un 25% del sodio filtrado. Esta acción explica el potente efecto natriurético de estos diuréticos, que suele aumentar la fracción de excreción de sodio más de un 15% y que determinan su denominación como diuréticos de alto techo. La furosemida y bumetanida también inhiben a la anhidrasa carbónica, si bien esta acción es muy débil para tener relevancia clínica.

También inhiben el mismo simportador en la mácula densa estimulando la secreción de renina. Además, inhiben la reabsorción de calcio y magnesio en la rama ascendente gruesa, al abolir la diferencia de potencial transepitelial, que es la fuerza impulsora dominante para la reabsorción de estos cationes. La furosemida aumenta además de forma aguda la capacidad venosa sistémica disminuyendo la presión de llenado del ventrículo izquierdo. Este efecto estaría mediado por prostaglandinas y requiere de una función renal preservada, beneficiando a los pacientes con edema pulmonar, incluso antes de que se produzca la diuresis. A su vez, los diuréticos del asa inhiben una segunda isoforma de este simportador, que se halla distribuido en otros tejidos, entre ellos el oído, lo que explica la ototoxicidad que se puede desarrollar como consecuencia del tratamiento.

Los diuréticos del asa también aumentan el flujo sanguíneo renal y el de la médula renal, pudiendo así interferir con el mecanismo multiplicador de contracorriente, efecto que se conoce con el nombre de "lavado medular", en donde la médula renal deja de ser

hipertónica, perdiendo así su capacidad de concentrar la orina ante diferentes situaciones clínicas que así lo requieran. Como resultado de estos mecanismos de acción, estos diuréticos aumentan drásticamente la excreción de sodio, cloruro, potasio, y agua generando un efecto diurético usualmente muy intenso con un flujo urinario de hasta 10 litros en 24 hs.

Con relación a las características farmacodinámicas de los diuréticos del asa, resulta importante mencionar la existencia de una tolerancia aguda al efecto del diurético que se ha denominado "efecto bracking" por el freno en el efecto diurético. El mecanismo no está del todo claro, pero probablemente estaría relacionado con mecanismos neurohumorales de compensación ante la depleción de volumen. Otro mecanismo de tolerancia descrito es el que se desarrolla con el tiempo e implica una especie de hipertrofia del túbulo distal que conlleva una mayor reabsorción del sodio que no es reabsorbido desde el asa de Henle.

Las características farmacocinéticas difieren entre los diferentes fármacos del grupo. La furosemida presenta una biodisponibilidad oral muy variable, oscilando entre un 10-100% según condiciones del paciente, junto con una corta vida media de aproximadamente 2 hs. La torasemida presenta una biodisponibilidad oral más estable (entre 80 -100%) y una vida media algo más prolongada (3,5 hs). Los diuréticos del asa presentan alta unión a proteínas plasmáticas y se eliminan de manera variable por excreción renal y metabolismo hepático. Mientras que la furosemida es depurada principalmente por secreción activa en el túbulo proximal (65%), la torasemida es metabolizada en un 80%. Con relación a los mecanismos de excreción renal, es importante mencionar que la llegada de estos diuréticos a los túbulos por filtración es limitada debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas, pero son secretados de manera eficiente por el sistema de transporte de aniones orgánicos en el túbulo proximal y de ese modo obtienen acceso al simportador sodio-potasio-2 cloro en la membrana luminal de la rama ascendente gruesa del túbulo. La administración simultánea de fármacos que compiten por la secreción tubular en el túbulo proximal, como los anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), pueden

reducir la secreción de los diuréticos del asa y, en consecuencia, su efecto diurético.

Una consecuencia directa de la corta vida media de eliminación de estos diuréticos es la imposibilidad de mantener niveles adecuados de los fármacos entre dosis en el lumen tubular, aspecto que dificulta el mantenimiento de la acción diurética y del efecto antihipertensivo. A medida que disminuye la concentración de estos diuréticos en el asa, las nefronas comienzan a reabsorber sodio ávidamente, lo que a menudo anula el efecto general del diurético sobre el sodio corporal total. Como resultado de este fenómeno de "retención de sodio post-diurético", no es posible obtener el efecto de balance negativo deseado de sodio al final del día administrando una dosis diaria única. Se puede superar parcialmente restringiendo la ingesta dietética de sodio o bien mediante una administración más frecuente del diurético del asa (ej.: furosemida cada 6-8 horas).

Diuréticos ahorradores de potasio: antagonistas del receptor de mineralocorticoides

Los antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM) -espironolactona y eplerenona- inhiben de manera competitiva y reversible la acción de la aldosterona sobre su receptor específico, que se encuentra en el citoplasma de las células epiteliales del túbulo distal. La activación del receptor de mineralocorticoides regula la expresión de proteínas inducidas por la aldosterona, las cuales afectan la producción, destrucción, localización y activación de múltiples componentes del sistema que participa en la reabsorción de sodio en los túbulos distales y los conductos colectores, en especial del canal de sodio epitelial. Como resultado de esta acción, la aldosterona endógena aumenta el transporte de sodio y cloruro transepitelial e incrementa el voltaje transepitelial negativo en el lumen, favoreciendo de esta manera la secreción de potasio.

La espironolactona y la eplerenona inhiben competitivamente la unión de la aldosterona al receptor de mineralocorticoides, previniendo la síntesis de proteínas inducidas por aldosterona y sus efectos biológicos. El bloqueo de la acción de la aldosterona por espironolactona o eplerenona en el túbulo contorneado distal y túbulos

colectores produce un aumento de la excreción de sodio y cloruro, y una disminución de la eliminación de potasio, hidrógeno, y amonio. Dado el sitio de acción distal de este grupo de diuréticos, su acción natriurética es de baja eficacia con una excreción máxima de 1-2% del sodio filtrado.

Como resultado de este mecanismo de acción, los efectos de los ARM sobre la excreción urinaria son dependientes de los niveles endógenos de aldosterona, siendo mayores y clínicamente evidentes en pacientes con concentraciones elevadas de aldosterona. Un aspecto que distingue a los ARM de los demás diuréticos es el hecho de que son el único grupo que no requiere el acceso al lumen tubular para generar la diuresis. Por lo tanto, los ARM se caracterizan por mantener su eficacia en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC).

Desde el punto de vista farmacodinámico, espironolactona y eplerenona difieren en su selectividad por el receptor a mineralocorticoides. La espironolactona posee afinidad por receptores androgénicos y de progesterona, mecanismo que explica la aparición de ginecomastia y disfunción eréctil en hombres y tensión mamaria en mujeres. En contraposición, la eplerenona, debido a la presencia de un grupo 9,11-epóxido, tiene muy baja afinidad por estos receptores de hormonas sexuales y menor riesgo de este tipo de efectos adversos.

La espironolactona y la eplerenona difieren además en sus propiedades

farmacocinéticas. La espironolactona se absorbe bien por vía oral con una biodisponibilidad aproximada de 65%. Tiene una elevada unión a proteínas plasmáticas (90%) y un rápido y amplio metabolismo hepático resultando en una vida media de solo 1,5 horas. Sin embargo, a través del metabolismo se generan metabolitos activos (7- α -tio-metil-espironolactona y canrenona) que presentan una vida media marcadamente más prolongada (16-35 horas para canrenona). La prolongada vida media de canrenona explica el lento inicio de acción de la espironolactona (efecto máximo luego de 48 horas) y que se requiera alrededor de 6 semanas en alcanzar el estado estacionario. Por su parte, la eplerenona se absorbe por vía gastrointestinal en forma rápida con una biodisponibilidad del 69%, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas luego de 2 horas. Se metaboliza en el hígado mediante la isoenzima CYP3A4 generando metabolitos inactivos que son excretados por orina y heces. La vida media de la eplerenona es corta (4-6 horas), valor que contrasta con la prolongada vida media del metabolito activo de la espironolactona. Estas diferencias también podrían explicar, en parte, la diferencia de potencia de algunos de los diferentes efectos farmacológicos, entre ellos el antihipertensivo.

Diuréticos ahorradores de potasio: *Inhibidores del canal de sodio epitelial renal*

La amilorida y el triamtereno bloquean el canal epitelial de sodio en el túbulo

distal y el conducto colector, generando un efecto limitado en el incremento de la excreción de sodio y cloro, dado la relativamente baja carga de estos electrolitos que llegan a esta porción de los túbulos comparado con los segmentos más proximales. El bloqueo del canal de sodio epitelial renal genera hiperpolarización de la membrana luminal, reduciendo el voltaje transepitelial lumen-negativo. Así, la atenuación del voltaje lumen-negativo disminuye la excreción de potasio, calcio y magnesio. En definitiva, los inhibidores del canal de sodio epitelial renal tienen escasa eficacia natriurética (solo promueven la excreción de 2% de la carga filtrada de sodio), por lo que se emplean más por sus acciones antikaliuréticas o ahorradora de potasio, para compensar los efectos de otros diuréticos que aumentan la excreción de potasio.

Las propiedades farmacocinéticas de amilorida y triamtereno difieren en relación a la biodisponibilidad oral, la vida media y los mecanismos de eliminación. El triamtereno tiene una biodisponibilidad de 50% y se metaboliza ampliamente en el hígado con una vida media de solo 4 horas. La amilorida, usado en el tratamiento de la HTA y único diurético de este grupo disponible en el país en combinación fija con HCTZ, tiene una biodisponibilidad oral de 25% y una vida media de 21 horas con eliminación exclusivamente renal.



2

Capítulo

Acciones pleiotrópicas sobre la salud cardiovascular

Coordinador: Marcelo R. Choi
Autores: Diego Márquez, Rocío Martínez, Diego Martínez, Daniel Olano

La HTA se caracteriza por cambios funcionales y estructurales en los vasos arteriales que incrementan la inflamación, la disfunción endotelial y la rigidez. Al igual que otros fármacos antihipertensivos, los diuréticos demostraron con el paso del tiempo, beneficios sobre la salud cardiovascular (CV) que son independientes de su efecto sobre la PA. Estos potenciales efectos fueron llamados pleiotrópicos, por su alusión a que en genética la pleiotropía es un fenómeno por el cual un solo gen es responsable de efectos fenotípicos o caracteres distintos y no relacionados. Estos efectos no son compartidos en todos los diuréticos, sino que son propios de cada molécula y sus acciones beneficiosas son independientes del descenso de la PA.

Diuréticos tiazídicos y tiazida "like" (símil-TZ)

Con el paso de los años se fueron descubriendo diferencias entre las distintas TZ. Se describieron efectos sobre el endotelio, plaquetas e inflamación que podrían explicar el beneficio adicional en la protección de órgano blanco y en la reducción de eventos CV, más allá de la reducción en la PA.

En comparación directa entre los fármacos TZ, las símil-TZ muestran, a nivel vascular, una mayor inhibición de la anhidrasa carbónica, inhibición en la expresión de RhoA y Rho Kinasa, antagonismo de canales de calcio y apertura de canales Kca, lo cual generaría un mayor efecto vasodilatador y menor daño del endotelio. Esto implica que la acción antihipertensiva depende, al menos en parte, de una acción vasodilatadora que es la que prevalece luego del efecto agudo de contracción del volumen. La misma puede ser directa o asociada a una menor respuesta vasoconstrictora a distintas sustancias presoras, como catecolaminas, Angiotensina II (Ang II) y endotelina.

Entre los efectos pleiotrópicos de clor-

talidona se ha descrito que disminuye la agregación plaquetaria, estimula la angiogénesis, inhibe la producción de factores proteicos celulares que conducen al desarrollo de enfermedad CV (ECV) e incrementa la producción de óxido nítrico. Además, exhibe efectos sobre la permeabilidad vascular, ya que disminuye el factor de crecimiento endotelial y reduce la transcripción del TGF- β 1 y TGF- β 3 que incrementan el depósito de colágeno, lo que podría explicar los cambios favorables en la hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) (mayor reducción en comparación con HCTZ) con mejora de la contractilidad miocárdica y por ende reducción del riesgo para IC. Adicionalmente se ha demostrado, *in vitro*, que clortalidona promueve la angiogénesis al estimular el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos a partir de células endoteliales, efecto que se deriva de la inhibición de la anhidrasa carbónica intracelular y consecuente alcalinización del medio intracelular.

Por otra parte, se ha demostrado que indapamida reduce el estrés oxidativo y preserva la función vascular al mejorar la función endotelial, disminuir la rigidez vascular y reducir la velocidad de onda de pulso (VOP). Se ha reportado que indapamida posee un efecto vasodilatador más eficaz en comparación con HCTZ, efecto que podría estar vinculado con la reducción del contenido de calcio de la pared vascular, disminuyendo así el tono vascular y la reactividad a catecolaminas y otras sustancias presoras. En comparación con HCTZ, indapamida sería más eficaz para eliminar los radicales libres de oxígeno e inhibir la agregación de las plaquetas. En un estudio prospectivo realizado en 56 pacientes con HTA y diabetes, en donde se comparó indapamida (liberación prolongada) 1,5 mg/día vs HCTZ 25 mg/día, ambas asociadas a quinapril 10-40 mg/día, demostró que la asociación quinapril-indapamida mejoró la función endotelial y función del VI comparada con quinapril-HCTZ.

Tanto indapamida como clortalidona, disminuyen más la agregación plaquetaria que HCTZ (efecto dependiente de la inhibición de la anhidrasa carbónica) y esto podría traducirse en una reducción de eventos CV, principalmente accidente cerebrovascular (ACV) y proteger contra el desarrollo de IC.

Diuréticos de asa

Un estudio confirmó que ambos diuréticos de asa (torasemida y furosemida) muestran una acción vasodilatadora dependiente del endotelio a nivel venoso y que su administración directa en el territorio arterial no produce vasodilatación excepto para el grupo control sano, sugiriendo que se requiere de un endotelio intacto para que actúen. Tal es así que la dilatación arterial, dependiente del endotelio, es menor en pacientes hipertensos para ambos diuréticos, aunque esto sólo se observa de manera significativa con la furosemida. Esto se debe a que los pacientes hipertensos tienen disfunción endotelial en el árbol arterial. Algunos trabajos sugieren que la acción vasodilatadora de los diuréticos de asa no sólo está mediada por óxido nítrico, sino que parece ser un efecto característico de esta clase de droga. Esto explicaría por qué ambos diuréticos son igualmente efectivos para reducir la precarga en pacientes con IC antes de que el efecto diurético sea manifiesto. Las prostaglandinas participan en el efecto mediado por los diuréticos de asa, por lo que la administración de indometacina o aspirina a dosis antiagregantes ha demostrado inhibir el efecto venodilatador producido por la furosemida.

Antagonistas del receptor mineralocorticoide

La aldosterona juega un papel preponderante en la patogénesis de la ECV que es independiente y complementario de la Ang II. Esto se ve reflejado en el hecho de que los pacientes con hiperaldosteronismo primario, en los que los niveles de Ang II son generalmente muy bajos, exhiben una mayor incidencia de HVI y ACV que los pacientes con HTA esencial. Esto es debido a que la activación del receptor mineralocorticoide por la aldosterona genera múltiples efectos que, al igual que la Ang II, contribuyen a la inflamación, fibrosis y disfunción CV. La activación de dichos receptores genera aumento de la síntesis de colágeno que contribuye a sus efectos deletéreos en el remodelado del VI y de las arterias, como así también fibrosis a nivel renal. La aldosterona también está implicada en la hipertrofia vascular del músculo liso y puede causar deterioro de la matriz vascular y disfunción endotelial. Los ARM, además de su efecto antih-

pertensivo, mejoran la función endotelial y reducen la rigidez arterial, ya que bloquean las acciones inflamatorias y fibróticas de la aldosterona. Al encontrarse el receptor mineralocorticoide ampliamente distribuido en el organismo, las acciones pleiotrópicas que genera los ARM son diversas, por lo que el tratamiento con estos fármacos tiene múltiples blancos de acción en distintos pacientes.

Espironolactona, un ARM de 1° generación, posee acciones antioxidantes que mejoran la distensibilidad vascular por reducción del estrés oxidativo. Demostró además reducir la albuminuria y los niveles de colágeno tipo IV urinario en pacientes no diabéticos y también mostró una potente inhibición de la migración de leucocitos con acción sobre la permeabilidad endotelial. Estas acciones se traducen en reducción de la VOP y del índice de aumentación en pacientes con HTA esencial e HTA resistente (HTR). Se ha demostrado una fuerte asociación entre el exceso de aldosterona y una función endotelial deteriorada en pacientes con HTR. En este sentido, la espironolactona es capaz de incrementar la actividad endotelial del óxido nítrico y aumentar significativamente la dilatación mediada por flujo de la arteria braquial independientemente del cambio de la PA. Otro resultado experimental a destacar fue que la exposición de células de músculo liso vascular y de cardiomiocitos a la aldosterona aumentaba tanto los niveles de ARNm de NHE1 como la actividad de este, un intercambiador que está involucrado en el desarrollo de hipertrofia y fibrosis. La espironolactona fue capaz de prevenir la síntesis de colágeno cardíaco y la fibrosis

en modelos de rata DOCA-sal e inhibió el efecto estimulante de la aldosterona sobre la actividad del NHE1 en las células del músculo liso vascular, lo que sugiere que la espironolactona puede actuar inhibiendo el NHE1.

Por su parte eplerenona, un ARM de 2° generación, atenúa el daño vascular independientemente del descenso de la PA a través del bloqueo de mecanismos proinflamatorios y fibróticos, mejorando la función cardíaca, atenuando el daño titular y vascular, mejorando la disfunción endotelial y el remodelado CV. Se ha demostrado así que, a igual descenso de la PA, eplerenona, en comparación con atenolol, genera mayor protección CV debido a que reduce el cociente colágeno/elastina, la rigidez arterial, la concentración plasmática de osteopontina, MCP-1, IL-8 e IL-10. Adicionalmente se describió que mejora la rigidez aórtica, atenúa la remodelación constrictiva después de la angioplastia coronaria y disminuye los cambios isquémicos y hemorrágicos en el cerebro. Además, eplerenona aumenta la biodisponibilidad de óxido nítrico tanto en monoterapia como combinado con enalapril. La evidencia sugiere que eplerenona reduce la microalbuminuria en mayor medida que la amlodipina. En estudios experimentales, eplerenona demostró tener efectos antiinflamatorios que mejoran la disfunción endotelial y brindan protección vascular del riñón. En un modelo experimental de HTA por consumo excesivo de sal, eplerenona atenuó la arteriopatía progresiva y la proteinuria asociada, sin influir de manera significativa en el nivel de PA, demostrando que la reducción de la inflamación vascular mediada por al-

dosterona probablemente represente uno de los mecanismos por los cuales eplerenona confiere protección renal.

La principal limitación en el uso generalizado de estos dos fármacos es la presencia de insuficiencia renal crónica (IRC) por el riesgo de hiperkalemia que acarrea a pesar de su beneficio demostrado, lo que hace que se desaconseje su uso con FG muy bajo.

Recientemente con la aparición de los nuevos ARM de 3° generación, como la finerenona, llevarán a reposicionar su uso, especialmente para la protección de órgano blanco, como el riñón y corazón. Si bien el efecto antihipertensivo de los nuevos ARM es menor, es considerable la protección tisular que brindan, independiente del descenso de la PA. A esto debe sumarse que tienen un riesgo de hiperkalemia significativamente menor. Un estudio recientemente publicado en pacientes diabéticos con ERC (FIDELIO-DKD) que incluyó pacientes con proteinuria y filtrado glomerulares entre 25 y 75 ml/min confirma esta información ya que redujo un 18 % el riesgo de eventos renales compuestos. Asimismo, la posibilidad del uso de los nuevos y muy efectivos neutralizantes de hiperkalemia, como son el patiromer y el ciclosilicato del zirconio, en reemplazo de las clásicas resinas (sulfato de poliestireno sódico o cálcico) hacen que, de confirmarse el promisorio beneficio cardio y nefro protector de los ARM puedan, con el cuidado adecuado, usarse en estas poblaciones de manera segura, aún en combinación con los inhibidores del sistema renina angiotensina (SRA).



3

Capítulo

Efectos adversos e interacciones farmacológicas. Diferencias entre

los grupos. Contraindicaciones.

Coordinador: Pablo Miguélez

Autores: Christian Höcht, Daniel Llanos, Gustavo Caruso, Abel Berger

Reacciones adversas de los diuréticos

Los efectos adversos generados por los diuréticos son dependientes de la clase farmacológica, siendo más frecuentes y de mayor intensidad con los diuréticos de asa. Los diuréticos TZ o símil-TZ son drogas antihipertensivas extensamente utilizadas, consideradas de primera elección, especialmente formando parte de asociaciones, libres o fijadas. Aun así, estos diuréticos poseen varios efectos adversos, algunos de los cuales generan controversia sobre su utilización, debido al potencial aumento del riesgo CV (RCV) que ocasionarían.

Alteraciones metabólicas

Los diuréticos del grupo tiazídico se han relacionado con hiperglucemia, insulinoresistencia, aparición de nuevos casos de diabetes e incremento de los valores plasmáticos de colesterol y triglicéridos. Reducen la sensibilidad a la insulina y producen acumulación de tejido adiposo visceral. La hipokalemia constituye un factor de aumento de susceptibilidad para estos efectos, y los suplementos de potasio reducen el riesgo de hiperglucemia. El desarrollo de nuevos casos de diabetes con el uso de este grupo de diuréticos es mayor en pacientes con obesidad abdominal. Estos efectos son dosis dependientes y se minimizan con el uso de dosis bajas.

Los efectos adversos metabólicos de este grupo de diuréticos no es igual para todas las drogas que la componen. A pesar de que la HCTZ es la más utilizada en nuestro país, y la que integra mayormente la composición de las asociaciones fijas, sus efectos adversos metabólicos son sustancialmente mayores que la de los diuréticos símil-TZ clortalidona (droga utilizada en el estudio ALLHAT) e indapamida (droga con efecto metabólico neutro aún en

diabéticos y ancianos). Esto constituye una importante diferencia entre las drogas de este grupo, con implicancias clínicas y terapéuticas. Comparando los tres fármacos entre sí, clortalidona demostró ser superior respecto a su perfil más seguro con menor incidencia de cambios metabólicos. A causa de esta menor incidencia de efectos adversos metabólicos, mayor reducción de riesgo de eventos, y mayor duración en su acción, publicaciones recientes otorgan cierta preferencia a los diuréticos símil-TZ por sobre la HCTZ. A pesar de que se ha considerado que indapamida tiene como característica distintiva no causar trastornos metabólicos significativos, según una revisión sistemática, cuando es administrada en dosis equivalentes a HCTZ, la diferencia entre ambos diuréticos en términos de efectos secundarios metabólicos parecería ser escasa.

Con relación al aumento de la glucemia, la evidencia proveniente de un metaanálisis que incluyó 26 estudios aleatorizados con más de 16.000 pacientes muestra que los cambios en la glucemia en ayunas son menores en pacientes que reciben dosis más bajas de TZ (HCTZ o clortalidona <25 mg diarios) en comparación con los que reciben dosis más altas. Si bien el riesgo del aumento de la glucemia resulta significativo, su relevancia clínica es escasa y resulta razonable asumir que los beneficios de los diuréticos TZ en el manejo de la HTA, superan el riesgo de presentación de este efecto adverso, aún con usos muy prolongados.

En lo que respecta al impacto sobre los lípidos, los diuréticos presentan un efecto significativo sobre el aumento de los niveles plasmáticos de colesterol total, LDL-C y triglicéridos; aunque es muy raro que este efecto alcance niveles clínicamente significativos. El mismo se ha puesto en evidencia, en el estudio SHEP (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*), en la rama activa con clortalidona con dosis de 12,5 mg a 25 mg diarios comparada contra placebo. Sin embargo, debido a que se llega a esta conclusión con el apoyo de un número reducido de estudios posteriores, se necesitan más investigaciones para establecer cuál es el impacto real que tiene esta familia de fármacos. Un subestudio de cohorte observacional retrospectivo del MR-FIT que evaluó el efecto de dosis altas de clortalidona (100 mg diarios) y de

HCTZ (50 mg diarios) sobre diferentes variables clínicas, demostró que clortalidona causó un incremento significativamente menor en el colesterol total y LDL-C comparado con HCTZ.

La hiperuricemia representa otro efecto adverso frecuente de las TZ, cuya principal manifestación es la gota sintomática. Entre los mecanismos asociados a la hiperuricemia secundaria a este grupo se ha propuesto la depleción del volumen, el incremento de la recaptación tubular de ácido úrico y la reducción de la secreción urinaria.

Alteraciones electrolíticas y humorales

Entre las principales alteraciones electrolíticas generadas por los diuréticos de asa y TZ se destacan la hiponatremia, hipopotasemia e hipomagnesemia. La hiponatremia, que es un efecto secundario infrecuente, aunque serio, se reporta con mayor frecuencia con las TZ. Además, se ha establecido que más de 90% de los casos de hiponatremia asociada a la terapia diurética ocurre con el uso combinado de TZ con ahorradores de potasio. Esta alteración electrolítica se presenta generalmente en mujeres de edad avanzada y se desarrolla al inicio del tratamiento, dentro de las primeras 2 semanas. La hiponatremia leve asintomática asociada al tratamiento con diuréticos puede ser resuelta mediante la restricción de la ingesta de agua y la prevención de la pérdida de potasio. La hiponatremia sintomática grave (<125 mEq/L) se asocia con convulsiones y secuelas neurológicas, por lo que debe ser considerada una emergencia médica. Se recomienda una corrección paulatina de la hiponatremia grave, teniendo en cuenta que se han descritos casos de síndrome desmielinizante osmótico secundario a la elevación brusca de la natremia.

La hipokalemia, definida por un valor de potasio sérico $\leq 3,5$ mEq/L, se reporta con frecuencia en pacientes tratados con diuréticos de asa o dosis altas de TZ o símil-TZ. Además de la dosis, el riesgo de hipokalemia depende de la frecuencia de administración, de la dieta y de la asociación con otros agentes farmacológicos que producen hipokalemia. En pacientes ambulatorios tratados con diuréticos, la reducción del potasio sérico <3,0 mEq/L es infrecuente, salvo en el caso de una ingesta elevada de sodio en la dieta o en el caso del uso de diuréticos de acción prolongada, como

clortalidona. En los estudios clínicos SHEP y ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*), la incidencia de hipokalemia que requirió tratamiento en pacientes tratados con clortalidona fue de 6—8%. Esta alteración es menos frecuente con el uso de indapamida en lugar de HCTZ o clortalidona. La hipokalemia inducida por estos diuréticos es dosis dependiente y se explica por diferentes mecanismos, entre ellos el aumento de la secreción de potasio en la nefrona distal, la disminución de la alcalosis metabólica clorémica luminal del túbulo distal y/o el hiperaldosteronismo secundario. La consecuencia directa de la hipokalemia es el aumento del riesgo de ectopia ventricular. De esta manera, la hipokalemia asociada a estos tipos de diuréticos se evidencia en las primeras semanas de tratamiento por lo que se requiere de la monitorización adecuada durante al menos el inicio de los tratamientos ya se trata de una alteración muy relevante y de riesgo. En el estudio *Medical Research Council (MRC)*, los pacientes hipertensos tratados con diuréticos reportaron mayor incidencia de contracciones ventriculares prematuras en comparación con el placebo (20% vs. 9%) que se correlacionó con la concentración sérica de potasio. La misma debe ser prevenida y puede ser corregida mediante la suplementación dietaria con potasio o la coadministración de diuréticos ahorradores de potasio. Se ha establecido que la terapia con diuréticos ahorradores de potasio es más efectiva que la suplementación oral de potasio en el mantenimiento de niveles fisiológicos del electrolito. Una vez alcanzado el estado estacionario, el riesgo de hipokalemia es bajo, salvo en el caso de aumento de dosis, pérdida de potasio extrarrenal o reducción del potasio de la dieta. Ante la presencia de hipokalemia significativa por TZ se sugiere siempre descartar hiperaldosteronismo.

Tanto los diuréticos de asa como las TZ incrementan la excreción urinaria de magnesio reduciendo los niveles séricos del catión a largo plazo en un 5-10%. Alrededor de 50% de los pacientes tratados con TZ documentan depleción del magnesio celular que puede estar presente con niveles séricos dentro del rango normal. La hipomagnesemia se desarrolla más frecuentemente en ancianos y en aquellos que reciben dosis altas de diuréticos del asa durante

períodos prolongados. Las principales consecuencias de la hipomagnesemia incluyen las alteraciones en el electrocardiograma -prolongación del intervalo QT y PR, ensanchamiento del complejo QRS y depresión del segmento ST, el desarrollo de taquiarritmias ventriculares y supraventriculares, y cambios neurológicos. La coadministración de diuréticos ahorradores de potasio representa una medida efectiva en la prevención de la reducción exagerada del magnesio sérico inducida por diuréticos del asa o TZ, sin conocerse el mecanismo exacto de este efecto.

Los diuréticos inducen efectos disímiles sobre el nivel sérico de calcio reportándose episodios de hipercalcemia con TZ y de hipocalcemia con diuréticos del asa. La HCTZ o los diuréticos símil-TZ reducen el aclaramiento renal de calcio como resultado de la inhibición de la secreción tubular del catión. La incidencia de hipercalcemia asociada a TZ se estima en 7.7-16 episodios cada 100.000 pacientes siendo más elevada en mujeres entre 70-79 años (55 casos cada 100.000 pacientes) y, en general, se trata de una alteración leve, asintomática y no progresiva. Este efecto ahorrador de calcio de los diuréticos TZ se aprovecha clínicamente para el tratamiento de las hipercalcemias acompañadas de litiasis cálcicas. Por su parte, los diuréticos de asa pueden afectar la composición ósea al incrementar la excreción urinaria de calcio y modificar el ritmo circadiano de la secreción de la hormona paratiroidea. Los efectos negativos de los diuréticos del asa sobre la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas pueden ser prevenidos mediante la suplementación con calcio y vitamina D.

En el caso de los diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, espironolactona y eplerenona), la principal alteración electrolítica la representa la elevación del potasio sérico, la cual en general es compensada por el hecho de que son frecuentemente administrados junto con diuréticos que favorecen la excreción renal del catión. La hiperkalemia secundaria a este grupo puede desarrollarse en especial en pacientes con reducción de la tasa de FG, en aquellos que consumen suplementos de potasio o sustitutos de la sal, o en sujetos que toman concomitantemente inhibidores del SRA o AINE. Otras situaciones que pueden predisponer a la hiperkalemia por ahorradores de potasio incluyen la acidosis metabólica, el hipoaldostero-

nismo hiporreninémico o la terapia con heparina. Si bien los aumentos del potasio sérico ameritan ser vigilados, es excepcional que, en ausencia de interacciones agudas, aparezcan efectos adversos serios hasta valores superiores a 6,5 mEq/L.

Otro efecto adverso propio de la terapia antihipertensiva con diuréticos de asa o TZ son las alteraciones del equilibrio ácido-base. Mientras que las TZ pueden promover alcalosis metabólica leve, los episodios de alcalosis metabólica grave son infrecuentes y se asocian con el uso de diuréticos del asa. Estas alteraciones del equilibrio ácido base son consecuencia de la contracción del espacio extracelular promovida por la pérdida urinaria de agua libre de bicarbonato. La administración de cloruro de sodio y/o potasio representa el mejor tratamiento para la corrección de la alcalosis metabólica asociada a estos fármacos.

Otros efectos adversos

Las TZ y símil-TZ contienen en su estructura química componentes resonantes, como el grupo sulfonamida, que contribuyen a la acción fotosensibilizante con el consecuente daño directo al ADN y la inflamación crónica subclínica de la piel. Como resultado de su acción fotosensibilizante, los diuréticos pueden incrementar los efectos deletéreos de la exposición a la luz solar en el desarrollo de varios tipos de cáncer de piel. Los estudios clínicos, que presentaron un diseño caso-control o de cohorte, documentaron una asociación entre el uso de HCTZ y el riesgo de melanoma maligno (incremento del riesgo: 17-32%), carcinoma de células escamosas (incremento del riesgo: 58-75%) y de cáncer de labio (incremento del riesgo: 110-119%). En el caso de los diuréticos símil-TZ, los hallazgos de 3 estudios observacionales han revelado una asociación positiva con el melanoma maligno (incremento del riesgo: 49-230%) sin relevar una asociación con carcinoma de células basales o de células escamosas. Teniendo en cuenta que la evidencia proviene de estudios observacionales con limitaciones metodológicas, se considera insuficiente para establecer cualquier cambio de las prácticas de prescripción con estos agentes antihipertensivos. En cambio, es importante recomendar controles periódicos para detectar lesiones cutáneas o lunares sospechosas y

aconsejar a los pacientes la limitación a la exposición a la luz solar y la utilización de protección solar adecuada. Recientemente, la Food and Drug Administration ha solicitado la inclusión del riesgo de cáncer de piel no melanoma en la información adjunta a HCTZ.

También asociada al tratamiento con TZ, se describe la ocurrencia de pancreatitis necrotizante y nefritis intersticial, ambos efectos potencialmente graves pero cuya incidencia es extremadamente infrecuente.

Contraindicaciones de los diuréticos

Las contraindicaciones para el uso de los diuréticos surgen, en su mayor parte, de su perfil de efectos adversos y de sus efectos a nivel renal. Como grupo no se deben administrar en cuadros de depleción de volumen, shock o hipotensión arterial; en paciente con alteraciones hidroelectrolíticas previas no corregidas, en la insuficiencia hepática grave y en la insuficiencia renal severa con anuria. En la tabla 1 se resumen las contraindicaciones por grupo.

Interacciones medicamentosas de los diuréticos

Las principales interacciones medicamentosas de la terapia con diuréticos están relacionadas con las alteraciones electrolíticas y el mecanismo de acción

Tabla 1: Contraindicaciones de los diuréticos en HTA.

Clase de Diurético	Contraindicaciones	Precauciones	
Tiazidas y simil tiazidas	Absolutas	<ul style="list-style-type: none"> • Hiponatremia (o antecedentes de hiponatremia secundaria a diuréticos) • Hipokalemia persistente • Hipersensibilidad a sulfamidas • Crisis gotosa • Hiperparatiroidismo primario 	<ul style="list-style-type: none"> - Síndrome metabólico - Intolerancia a la glucosa - Embarazo - Hipercalcemia - Hipokalemia
	Relativas	<ul style="list-style-type: none"> • Lactancia 	
Diuréticos de Asa	Absolutas	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad a sulfonamidas • Gota • Hipokalemia persistente 	
	Relativas	<ul style="list-style-type: none"> • Lactancia 	
Inhibidores de los canales epiteliales renales de Na+	Absolutas	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperkalemia 	<ul style="list-style-type: none"> - Situaciones asociadas con mayor riesgo de hiperkalemia (inhibidores del SRA, diabetes).
Antagonistas de la aldosterona	Absolutas	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperkalemia. • Insuficiencia renal severa. • Embarazo. 	<ul style="list-style-type: none"> - FG < 45 mL/min/1,73 m². - Situaciones asociadas con mayor riesgo de hiperkalemia (inhibidores del SRA, diabetes)
	Relativas	<ul style="list-style-type: none"> • Mujeres en edad fértil • FG < 30 mL/min/1,73 m² 	

renal de estos fármacos. Una interacción farmacodinámica común a las diferentes clases de diuréticos es la reducción de la eficacia antihipertensiva que resulta de la combinación con AINE. Los AINE pueden atenuar el efecto antihipertensivo de TZ, simil-TZ, diuréticos de asa y ahorradores de potasio

por diferentes mecanismos, entre ellos la retención de sodio y agua y la reducción de la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras. En la tabla 2 se resumen las interacciones de los diuréticos que por su mayor uso clínico resultan más frecuentes y relevantes a considerar en el paciente hipertenso.

Tabla 2. Interacciones de las diferentes clases de diuréticos de mayor indicación en HTA.

Clase de Diurético	Interacción	Efecto	Mecanismo
Tiazidas y simil tiazidas	Antiarrítmicos (clase I)	Proarrítmico (torsades de pointes iatrogénica)	Prolongación del intervalo QT.
	Digoxina	Proarrítmico	Hipokalemia inducida.
	Carbamazepina, oxcarbazepina y ciclosporina	Hiponatremia	Mayor reducción sérica del sodio.
	Ciclosporina	Hiperuricemia	Potenciación del efecto.
	Vitamina D (dosis altas) o Calcio (dosis moderadas)	Hipercalcemia y probable alcalosis metabólica	Reducción en la excreción de calcio.
	Litio	Potencian su efecto	Incremento de la reabsorción tubular de litio.
	Beta bloqueantes	Mayor riesgo de hiperglucemia y menor eficacia de la insulina	Farmacodinámicos
Diuréticos de Asa	Litio	Menos frecuente que con TZ	Incremento de la reabsorción tubular de litio.
	Aminoglucósidos	Ototoxicidad	Disminución de su aclaramiento en aproximadamente 35%
Ahorradores de potasio	IECA / ARA-II / Suplementos de potasio y sales dietéticas	Hiperkalemia	Aumento de los valores séricos del ion.
	Warfarina (con espironolactona)	Reducción efecto anticoagulante	Aumento de factores de coagulación secundario a diuresis.
	Digoxina (con espironolactona)	Potenciación del efecto	Disminución de la excreción renal del digitálico (se recomienda reducción de la dosis 15-30%).
Común a todas las clases	AINE	Reducción de la eficacia antihipertensiva del diurético	Retención hidrosalina y reducción de la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras.

4

Capítulo

Eficacia antihipertensiva como monoterapia y en combinaciones.

Coordinador: Ernesto Ylarri

Autores: Marcos Marín, Sergio Visani, Roxana Mondino, Nicolás Renna

Diuréticos tiazídicos y símil-tiazídicos

El aumento de la excreción urinaria de sodio es una parte lógica y fundamental del tratamiento de la HTA. De acuerdo con esto, los diuréticos TZ se enumeran en las guías de hipertensión como una de las tres opciones antihipertensivas de primera línea junto con los bloqueantes de canales de calcio (BCC) y los inhibidores del SRA.

Monoterapia y Eficacia

Los metaanálisis y los ensayos controlados aleatorizados han demostrado que, en comparación con placebo o ningún tratamiento, la disminución de la PA con esta clase de fármacos antihipertensivos se acompaña de reducciones significativas de la incidencia de ACV y de episodios CV importantes.

El estudio de Veteranos de la década del 60 así como los ensayos clínicos controlados aleatorizados y los metaanálisis posteriores demuestran que las TZ reducen la presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD), en promedio, comparado con placebo, en 9 mmHg (IC del 95%: 9 a 10) y 4 mmHg (IC del 95%: 3 a 4) respectivamente. Además, por el mayor efecto sobre la PAS que sobre la PAD, las TZ reducen la presión del pulso entre 4 mmHg y 6 mmHg. Con respecto a las dosis utilizadas, los diuréticos TZ en dosis bajas como primera línea de tratamiento son capaces de reducir todos los eventos de morbimortalidad CV.

El estudio ALLHAT que involucró cerca de 34.000 pacientes, comparó los beneficios CV de clortalidona, amlodipina y lisinopril, demostrando que la PAS a los 5 años se redujo más en el grupo clortalidona (12,5 a 25 mg/d) que con amlodipina (2,5 a 10 mg/d) y lisinopril (10 a 40 mg/d). La rama lisinopril en comparación con clortalidona evidenció tasas más altas de ECV, IC y ACV a los 6 años, mientras que amlodipina

frente a clortalidona, arrojó resultados secundarios similares, excepto por una tasa más alta de IC a los 6 años en el grupo amlodipina. En conclusión, el diurético fue superior en prevención de ECV, aunque en pacientes hipertensos que tenían al menos otro factor de riesgo de enfermedad coronaria, no se mostraron diferencias significativas entre los grupos para el resultado primario compuesto por eventos adversos CV mayores.

El estudio INSIGHT incorporó a 6.321 pacientes hipertensos con al menos un factor de riesgo CV adicional y los aleatorizó a una rama con 30 mg de nifedipina GITS versus la rama con HCTZ 25 mg asociada a amiloride 2,5 mg en un seguimiento promedio de 555 días. La media de PA se redujo en ambos grupos, de 173/99 mmHg a 138/82 mmHg, y fueron igualmente eficaces para prevenir las complicaciones CV y cerebrovasculares.

Por su parte, en el ensayo PATS, 5.665 pacientes con antecedentes de ACV o accidente isquémico transitorio, el tratamiento con 2,5 mg de indapamida, respecto a placebo, redujo la PAS y PAD en 5 y 2 mmHg respectivamente, y el ACV fatal y no fatal en un 29%.

Históricamente las TZ y los diuréticos símil-TZ se han agrupado bajo el único título de "tiazidas". Sin embargo, cada vez contamos con más evidencia de que estos dos grupos deberían considerarse por separado ya que presentan diferentes mecanismos de acción, farmacocinética, perfiles de seguridad y posiblemente diferentes perfiles de eficacia. En este sentido, la HCTZ posee un efecto reductor de la PA dosis dependiente, no así clortalidona ni indapamida. La clortalidona, en dosis de 25 mg e incluso menores, es comparativamente más potente que HCTZ 50 mg especialmente en reducción de la presión nocturna. También lo es la indapamida en dosis comúnmente prescritas sin evidencia de mayores efectos metabólicos adversos. La vida media de clortalidona es prácticamente el doble que la de HCTZ, lo que pudo haber influido en la diferencia mostrada en algunos estudios. Sin embargo, al día de hoy, lamentablemente, no contamos aún con grandes estudios cabeza a cabeza y de buen diseño que comparen ambos tipos de diuréticos en términos de beneficio CV y seguridad a largo plazo.

Combinaciones y Eficacia

Según el último Consenso Argentino de Hipertensión Arterial de 2018 el uso de combinaciones farmacológicas debe ser especialmente considerado en pacientes con HTA nivel 2 o 3, independientemente del riesgo CV (Clase I, Nivel de evidencia A) y en pacientes con HTA nivel 1 de moderado o alto riesgo CV (Clase I, Nivel de evidencia C). En todas estas circunstancias es necesario alcanzar las metas con la intensidad adecuada para reducir el tiempo de riesgo pues es difícil lograrlo solo con monoterapia.

La razón fundamental para usar la terapia de combinación de dosis fijas es obtener un mayor control de la PA mediante el empleo de dos agentes antihipertensivos con diferentes mecanismos de acción y facilitar de esta manera la adherencia al tratamiento al utilizar una sola tableta o comprimido que se administra una o dos veces al día. En nuestro país existen muchas combinaciones fijas con diuréticos, de los cuales al día de hoy la mayoría son con HCTZ. Existe una combinación fija perindopril-indapamida y dos con clortalidona (asociada a clonidina o atenolol). Este hecho, que no es exclusivo de nuestro país, sigue siendo un tema difícil de resolver.

Inhibidores del Sistema Renina-Angiotensina y Diuréticos

La adición de un diurético a una dosis estándar de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) produce una mejor respuesta que aumentar la dosis de estos últimos. Esta combinación representa una opción ideal en términos de eficacia, cumplimiento, efectos secundarios y costos. La acción sinérgica de la combinación de IECA-diurético permite también reducir la dosis de diurético, lo que conduce a una reducción de los efectos secundarios metabólicos asociados al uso de estos últimos.

La asociación de indapamida con perindopril ha sido estudiada en diversas poblaciones. En el estudio HYVET (*Hypertension in the Very Elderly Trial*) realizado en 3.845 pacientes de más de 80 años con PAS mayor a 160 mmHg, el régimen con indapamida más perindopril comparado con placebo redujo significativamente la PAS y PAD en 15 y 6,1 mmHg respectivamente y los eventos CV mayores. Adicional-

mente, esta combinación en el estudio ADVANCE, logró disminuir la PAS 5,6 mm Hg y la PAD 2,2 mm Hg en 11.140 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) luego de 4.3 años de seguimiento en comparación con placebo, lo que se tradujo en un descenso del riesgo relativo de eventos mayores macrovasculares (muerte CV, ACV e IM no fatal) o microvasculares. Por su parte, el estudio PROGRESS (*Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study*) determinó los efectos de reducir la PA en 6.105 pacientes con antecedentes de ACV o ataque isquémico transitorio, demostrando que esta terapia combinada redujo la PAS y PAD en 12 y 5 mmHg respectivamente y redujo el riesgo de ACV en un 43%.

El estudio ACOMPLISH, en 11.506 pacientes hipertensos de alto riesgo CV demostró que la combinación de benazepril más amlodipina fue superior a la combinación benazepril con HCTZ en reducción de eventos CV a pesar de lograr similares valores de PA (131.6/73.3 vs 132.5/74.4 mmHg). Pueden plantearse dudas de la generalización de estas conclusiones a poblaciones de menor riesgo, y por otra parte que el diurético empleado fue HCTZ y no una símil-TZ.

En relación a la combinación con los antagonistas del receptor AT1 de Ang II (ARA-II), se demostró que estos agentes reducen la incidencia de aparición de nuevos casos de diabetes, proteinuria y fibrilación auricular en estudios post-hoc. Además, el uso de ARA-II en combinación con HCTZ contrarresta los posibles efectos adversos de estos agentes cuando se administran como monoterapia. Debido a la tendencia de los ARA-II e IECAs a elevar los niveles de potasio, es menos probable que esto suceda al combinarlo con diuréticos, ya que contrarrestarían sus efectos sobre el potasio plasmático.

Bloqueantes de canales de calcio y Diuréticos

Un metaanálisis de cuatro estudios clínicos controlados y aleatorizados que evaluó los efectos de la terapia combinada con un BCC y un diurético demostró que esta combinación disminuyó significativamente la incidencia de IM y ACV en comparación con la terapia combinada con un BCC y otros fármacos, mientras que las tasas de mortalidad CV y total fueron similares.

En el estudio INVEST, se utilizó un BCC no dihidropiridínico en pacientes con enfermedad coronaria, y se demostró que los efectos preventivos de la terapia combinada entre el BCC y un IECA sobre la mortalidad total, IM no fatal y ACV no fatal fueron similares a los obtenidos con la combinación de un β -bloqueante y un diurético. En el estudio COPE, los diuréticos fueron significativamente más útiles que los β -bloqueantes para la terapia combinada con un BCC.

β -bloqueantes y Diuréticos

El fundamento de la combinación de β -bloqueantes con diuréticos es doble: los β -bloqueantes mitigan el aumento del nivel de renina plasmática inducido por los diuréticos y los diuréticos reducen la retención de sodio y agua inducida por los β -bloqueantes.

Varios estudios han mostrado los beneficios de la asociación de estos grupos. El estudio STOP-2 es el más representativo, en donde se demostró que no hubo diferencias significativas en el control de la PA entre los grupos de fármacos convencionales y no convencionales (β -bloqueantes y diuréticos vs IECA y BCC), ni hubo una diferencia en la frecuencia de ACV fatal y no fatal o en la frecuencia de IM entre los 2 grupos de tratamiento. Tampoco se registraron diferencias entre los 2 grupos en términos de aparición de nuevos casos de DM2.

En el estudio SHEP se comparó la clortalidona contra placebo con la adición posterior de atenolol. Sobre un total de 4.736 pacientes (edad promedio de 72 años) y con 4,5 años de seguimiento, la rama clortalidona redujo significativamente la PA en comparación con placebo (143/65 vs 155/72), con una disminución significativa en la incidencia de ACV, IM, ECV y muertes por todas las causas. En este estudio y en una revisión, Mancia y cols. concluyeron que los agentes diuréticos y los β -bloqueantes juntos podrían amplificar la tendencia natural dependiente del tiempo hacia el desarrollo de DM2; no obstante, cabe aclarar que el β -bloqueantes más frecuentemente utilizado en esta asociación fue el atenolol.

Otras combinaciones

Otros agentes antihipertensivos combinados incluyen diuréticos con un

vasodilatador de acción directa (hidralazina-HCTZ), un agonista α -adrenérgico central (metildopa-HCTZ y clonidina-clortalidona) o un bloqueante α -adrenérgico periférico (prazosín-politiazida). Ningún ensayo clínico hasta la fecha ha indicado un beneficio demostrable de estas asociaciones.

Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides

Sin duda, en los últimos años se ha puesto mucho interés en el rol de la aldosterona y la activación del receptor mineralocorticoide en la fisiopatología de la HTA y las enfermedades CV. La administración de los ARM tiene indicaciones concretas (*Clase I, Nivel de evidencia A*) para el hiperaldosteronismo primario, el exceso aparente de mineralocorticoides (clásico y no clásico), la IC con fracción de eyección reducida y la HTR. Respecto al hiperaldosteronismo primario, si bien algunos estudios demostraron mayor eficacia antihipertensiva con espironolactona respecto de la eplerenona, Karashima S y cols. efectuaron un pequeño estudio donde compararon los efectos de espironolactona versus eplerenona en pacientes con hiperaldosteronismo primario y demostraron que la eplerenona fue tan eficiente como la espironolactona en disminuir la PA, requiriendo el doble de dosis y con menos efectos adversos. En relación a la HTR, existe un consenso general, de que todo paciente hipertenso resistente a 3 drogas (inhibidor del SRA + BCC + diurético) en dosis máximas toleradas, confirmada por monitoreo ambulatorio de PA y con buena adherencia debería recibir como cuarta droga un ARM. Algunos estudios clínicos no controlados han demostrado que bajas dosis de espironolactona provocan una reducción de la PAS y PAD de 22 y 10 mmHg respectivamente en HTR. Posteriormente los estudios ASPIRANT y ASPIRANT-EXT demostraron la eficacia de la espironolactona que, en 8 semanas, redujo la PAS y PAD en la presión diurna, nocturna, de 24 horas y de consultorio contra placebo. El estudio PATHWAY 2, un estudio aleatorizado, doble ciego y cruzado, evaluó a 335 pacientes con HTR que recibieron durante 6-12 semanas 4 esquemas terapéuticos diferentes: placebo, espironolactona 25-50 mg/día, bisoprolol 5-10 mg/día y doxazosina 4-8 mg/día. Luego de las 12 semanas de tratamiento la espiro-

nolactona fue la más eficiente en reducir de modo significativo la PAS en comparación con placebo y las ramas bisoprolol y doxazosina. En el mismo sentido, el estudio REHOT, que comparo espironolactona (12,5-50 mg) versus clonidina (0,1-0,3 mg, 2 veces al día) como cuarto fármaco en 187 pacientes brasileños con HTR, demostró que espironolactona logró mayor disminución de la PAS y PAD de 24 horas y de la PAD ambulatoria diurna que clonidina.

El metaanálisis de Tam y cols. evaluó los efectos de la monoterapia con eplerenona versus placebo para HTA primaria en 1.437 adultos, con seguimiento de 8 a 16 semanas. Los resultados de este metaanálisis demuestran que eplerenona, reduce la PAS y PAD en hipertensos esenciales en 9,2 mmHg y 4,2 mmHg, respectivamente, en comparación con placebo, sin diferencia de efecto entre dosis de 50 mg/día a 200 mg/día.

Lamentablemente aún no disponemos evidencia para determinar el efecto de la eplerenona en términos de mortalidad o morbilidad en los hipertensos.

Diuréticos de asa

La furosemida y los otros diuréticos de asa como la torasemida, bumetanida y ácido etacrínico son eficaces para reducir la retención hidrosalina, pero por su limitada eficacia antihipertensiva y por su corta vida media no son útiles en el manejo crónico de la HTA.

En una revisión de Cochrane que incluyó 9 ensayos clínicos aleatorizados, que evaluaron la eficacia en reducción de la PA de cinco fármacos de la clase de diuréticos de asa (incluida furose-

mida 40 y 60 mg) versus placebo, el efecto hipotensor fue modesto, con una eficacia reductora de 8 y 4 mmHg para la PAS y PAD respectivamente, en comparación con placebo. La calidad de la evidencia fue de grado bajo y los autores concluyeron que el efecto reductor de la PA de los diuréticos de asa podría ser una sobreestimación. Tampoco hay suficiente evidencia de una reducción de la PA dosis dependiente.

En terapia combinada, un solo estudio, que data del año 1983 comparó la eficacia en la reducción de la PA de furosemida 40 mg/día asociada a un β -bloqueante versus β -bloqueante solo. Con 16 pacientes en la rama combinada y 11 pacientes en la rama monoterapia, resultó que la adición de furosemida 40 mg/día disminuyó significativamente la PAS sin efecto significativo en la disminución de PAD.

Por lo expuesto, los diuréticos de asa no deben utilizarse como tratamiento de primera línea en la HTA, ya que no hay suficiente evidencia de resultados positivos con ellos. La indicación en HTA se reduce exclusivamente a dos cuadros clínicos que frecuentemente se asocian con HTA, como la ERC avanzada, donde las TZ pierden efectividad clínica por no lograr adecuada concentración en la luz tubular, y en la IC con componente congestivo importante.

Diuréticos ahorradores de potasio

Los diuréticos ahorradores de potasio, amiloride y triamtireno se usan como segunda línea en el tratamiento de la HTA en pacientes que toman otros diuréticos. Solo seis estudios clínicos de la década del 80 evaluaron la efi-

cacia para reducir la PA de la amiloride y el triamtireno en dosis baja, como segundo fármaco asociado a HCTZ y clortalidona respectivamente. En estos estudios se observó que la adición de estos fármacos no aumentó la reducción de la PA, concluyendo así que los diuréticos ahorradores de potasio no tienen un efecto reductor de la PA estadística o clínicamente significativo a dosis bajas. Son necesarios nuevos estudios para evaluar la eficacia de estos fármacos en dosis más altas. En contrapartida, Tu W. y cols. en un estudio observacional con 17.291 pacientes hipertensos, compararon la PA entre pacientes que tomaban tiazidas con y sin triamtireno, ya sea sola o en combinación con otros antihipertensivos. Los resultados obtenidos mediante un análisis de puntuación de propensión demostraron que la PAS media fue más baja en el grupo triamtireno asociado a HCTZ y a otros antihipertensivos, con un rango de reducción de la PAS entre 1 y 4 mmHg. Por su parte, un subestudio del PATHWAY-2 comparó la eficacia de amiloride a dosis altas (10-20 mg/día) como cuarta droga versus espironolactona a dosis bajas en el tratamiento de la HTR. Luego de 6 semanas de tratamiento, amiloride demostró la misma eficacia de control de la PA que espironolactona, pero la misma se logró con dosis altas y con los mismos efectos adversos que espironolactona a dosis bajas.

Actualmente en nuestro país no disponemos de triamtireno y tampoco de amiloride en forma individual, disponiéndose únicamente de amiloride en combinaciones de fármacos con tiazidas o furosemida.

Impacto sobre el daño de órgano blanco.

Coordinadora: Fabiana Calabria

Autores: Daniel La Greca, Augusto Vicario, Gustavo Cerezo, Pedro Forcada, Diego Nannini, Juan Carlos Pereira Redondo.

Diuréticos e Hipertrofia Ventricular Izquierda

La HVI se desarrolla en el 36% al 41% de los pacientes hipertensos y predice de forma independiente los eventos CV y la mortalidad total. Además, la reducción inducida por fármacos en la masa ventricular izquierda se correlaciona con un mejor pronóstico.

Los principales beneficios del tratamiento antihipertensivo dependen de la reducción de la PA "per se". Las tres clases de fármacos recomendadas como terapia de primera línea mejoran los marcadores de la función renal y los eventos CV. Sin embargo, cuando se consideran los efectos sobre el daño de órgano blanco independientes de la reducción de la PA, comienzan a aparecer diferencias no solo entre las clases de drogas sino también entre las drogas que pertenecen a la misma clase terapéutica. Con respecto a los diuréticos, si bien se sabe que disminuyen la HVI, se desconocía cuál era el diurético óptimo o el que más capacidad tenía en disminuirla. Un metaanálisis reciente de Roush G y cols. sugirió la hipótesis de que los diuréticos CHIP reducirían la HVI más que la HCTZ sola. Del análisis de los 38 ensayos aleatorizados incluidos, se observó que una reducción del 1% en la PAS predijo una reducción del 1% en la HVI ($p=0.00001$). Con la finalidad de evitar la heterogeneidad de datos, se analizaron 28 ensayos doble ciego que determinaron que la HCTZ redujo porcentualmente la HVI un 7.29 % (IC del 95%: -10.4 a -4.2, $p<0.0001$), mientras que prácticamente los diuréticos CHIP fueron aproximadamente dos veces más eficaces que la HCTZ para reducir la HVI (clortalidona 8.2 % adicional [IC del 95%: -14.7 a -1.6, $p=0.015$]; indapamida 7.5 % adicional [IC del 95%: -12.7 a -2.3, $p=0.005$]; todos los diuréticos del metaanálisis CHIP combinados 7.7 % adicional [IC del 95%: -12.2 a -3.1, $p<0.001$]. En consecuencia, los diuréticos CHIP re-

dujeron la HVI más que HCTZ en un 105%. Si bien la PA se relaciona con la HVI, los diuréticos CHIP no superaron a la HCTZ en la reducción de la PAS (-0.3, IC del 95%: -5.0 a +4.3) o PAD (-1.6, IC del 95%: -5.6 a +2.4), sugiriendo que la reducción de la PA por sí sola, no explica la superioridad de los diuréticos CHIP sobre la reducción de la HVI. Es probable que estos efectos pleiotrópicos diferenciales entre los TZ y los símil-TZ, independientes de la PA, a largo plazo, actúen de manera diferencial sobre los distintos órganos blancos.

En otro metaanálisis reciente de Roush G y cols., comparando los diuréticos contra los inhibidores del SRA, ARA-II, BCC y β -bloqueantes en términos de reducción de la HVI, se observó que la clortalidona, indapamida y todos los diuréticos CHIP combinados superaron a los inhibidores del SRA y ARA-II: -8.9% (IC del 95%: -17.9 a -0.6, $p=0.036$), -5.9 % a los BCC; (IC del 95%: -11.4 a -0.4, $p=0.036$) y -5.6% a los β -bloqueantes (IC del 95%: -10.9 a -0.3, $p=0.041$). Los CHIP también superaron a todos los no diuréticos combinados. Como conclusión, podemos decir que los diuréticos símil-TZ han demostrado ser efectivos en la reducción de la masa ventricular izquierda en hipertensos, siendo superiores a la HCTZ sola y al resto de las familias de fármacos antihipertensivos. Se debe tener en cuenta que estos resultados surgen de un metaanálisis y no de estudios comparativos entre drogas.

Diuréticos y daño renal

Diuréticos y Filtrado Glomerular

La indicación de los diuréticos varía según el momento de la evolución del paciente hipertenso y del grado de deterioro de su función renal. De este modo, los diuréticos TZ y símil-TZ son de primera elección en el tratamiento de los pacientes hipertensos si su FG es superior a 30 ml/min/1,73 m². Si el paciente presenta un FG inferior a este valor se sugiere el uso de diuréticos de asa solos o en combinación con diuréticos TZ, sobre todo en IRC estadio 4. En cuanto a los diuréticos ahorradores de potasio, estos poseen diferencias en su indicación según se trate de triamtireno y amilorida, que se prescriben con las TZ como primera línea de tratamiento, y los antagonistas de la aldosterona, como la espironolacto-

na, que se indica en situaciones especiales como en la HTR.

Diuréticos y microalbuminuria

Uno de los objetivos relevantes en el tratamiento de la HTA en pacientes con daño renal y proteinuria es la reducción de esta última, particularmente cuando supera los 300 mg/g de creatinina. Independientemente de cuál sea el control de la PA que se obtiene, si no se logra una caída significativa de la proteinuria el beneficio nefroprotector no es evidente. En este sentido, los diuréticos que han demostrado tener más capacidad para disminuir la proteinuria son los ARM.

En el último año, se ha publicado una extensa revisión sistemática y metaanálisis de estudios controlados y aleatorizados sobre los efectos de los ARM en la ERC proteinúrica. Así, se demostró que, comparados con placebo logran una disminución significativa de la proteinuria entre un 25% y un 55%, con los BCC alcanzan un descenso mayor del 24%, mientras que no se observaron diferencias con respecto a los IECAs y ARA-II.

Otro diurético con diferentes características es la indapamida. En un estudio que comparó la acción de indapamida versus HCTZ en un grupo de pacientes hipertensos no controlados con losartán 50 mg/día, se demostró que la indapamida fue superior al mejorar la injuria tubular renal y la hemodinamia renal. Esto tendría su explicación por la acción directa de la indapamida sobre los canales de calcio tipo L, con una acción directa dilatadora sobre la arteriola eferente del glomérulo, haciendo caer la presión de filtración y protegiendo de esta manera al glomérulo del barotrauma.

Diuréticos e impacto a nivel cerebral

La HTA es el principal factor de riesgo vascular para deterioro cognitivo, demencia y todas las formas de ACV. Dado lo tardío de su expresión clínica, el daño del cerebro no ha sido diagnosticado ni cuantificado en forma adecuada, soslayando el impacto de la PA elevada sobre su estructura vascular.

Diuréticos y riesgo de ACV

Varios estudios clínicos aleatorizados, como también el análisis de Cochrane Hypertension Information Specialist, concluyen que los diuréticos TZ como

primera línea en el tratamiento antihipertensivo, tanto en bajas como altas dosis, reducen el ACV (6.2% vs. 4.2%, RR=0.68 y 1.9% vs. 0.9%, RR=0.47, respectivamente) y los eventos CV.

Con los diuréticos símil-TZ, dos estudios que utilizaron clortalidona han demostrado reducir el riesgo de ACV. El estudio ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*) demostró que en pacientes hipertensos > 55 años con al menos otro factor de riesgo, la clortalidona fue superior a lisinopril en la reducción de la incidencia de ACV. El estudio SHEP demostró que la asociación clortalidona con atenolol redujo la incidencia total de ACV en un 36%. En tanto en el estudio PROGRESS, la asociación indapamida con perindopril demostró una reducción en el riesgo de ACV recurrente en un 43%.

Psaty BM y cols., en el año 2003 publicaron un metaanálisis que evaluaba tratamientos con drogas antihipertensivas de primera línea y demostraron que los diuréticos en bajas dosis comparados con diferentes fármacos antihipertensivos o placebo fueron superiores en disminuir la incidencia de ACV y eventos CV. Sin embargo, estas diferencias a favor de los diuréticos en bajas dosis respecto de otros antihipertensivos no fueron confirmadas en otros meta-análisis, por lo que las guías clínicas actuales recomiendan tanto diuréticos en bajas dosis, como IECA, ARA-II o BCC como terapia inicial para pacientes con hipertensión.

Diuréticos y riesgo de demencia

Actualmente existe sobrada evidencia científica que sustenta la relación entre la HTA en la edad media de la vida y el desarrollo de demencia en etapas tardías y que el tratamiento agresivo en adultos jóvenes previene el desarrollo de demencia.

Si bien la HTA ha sido asociada con la demencia de tipo vascular, hoy día es aceptado como el principal factor de riesgo vascular modificable para la enfermedad de Alzheimer. En tal sentido, varios estudios demuestran que, el uso de diuréticos, tanto la monoterapia como en combinación con otros fármacos antihipertensivos, disminuye la aparición de demencia en pacientes hipertensos.

Recientemente se demostró en el estudio HOPE-3 (*Heart Outcomes Pre-*

vention Evaluation-3), que el uso de HCTZ en combinación con candesartan no modificó en forma significativa la declinación cognitiva, sin embargo, en el estudio PROGRESS la asociación de indapamida con perindopril, redujo 45% el deterioro cognitivo y 34% el riesgo de demencia en hipertensos post ACV. En el *Cache County Study*, un estudio que incluyó 216 pacientes con enfermedad de Alzheimer, el tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona) se asoció con una disminución del 70% en la incidencia de enfermedad de Alzheimer. También Rosenberg y cols., demostraron en una muestra de pacientes con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer, que la combinación de diuréticos y estatinas enlentecía la declinación funcional anual medida con el *Clinical Dementia Rating-CDR*. En el *Ginkgo Evaluation of Memory Study* realizado en adultos mayores de 75 años, solo los diuréticos en 320 participantes con "deterioro cognitivo leve" redujeron el riesgo de demencia (HR=0.58).

En el metaanálisis publicado por Tully JP y cols. los diuréticos presentaron un efecto de clase, siendo los diuréticos ahorradores de potasio superiores en reducir el riesgo de demencia (30%) comparados con los diuréticos TZ (6%). De esta manera, es posible inferir que los niveles elevados de aldosterona podrían estar asociados con disminución de la función cerebral en los hipertensos y que la disminución en la excreción de potasio actuaría como mecanismo neuroprotector. No obstante, en un metaanálisis reciente de Ding J y cols. que incluyó 6 estudios prospectivos (n=31.090 pacientes sin demencia mayores de 55 años) y con una mediana de seguimiento de 7 a 22 años, demostró que en la subpoblación de pacientes hipertensos tratados con cualquier agente antihipertensivo tenían menor incidencia de demencia (HR=0.88, IC de 95%: 0.79-0.98; p=0.019) y enfermedad de Alzheimer (HR=0.84, IC de 95%: 0.73-0.97; p=0.021) en comparación con los que no estaban tratados, sin encontrarse diferencias significativas entre los distintos fármacos. En cambio, en los normotensos no hubo asociación entre el uso de antihipertensivos y la demencia incidente o la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, otro metaanálisis publicado en el mismo año por Peters R y cols., en donde incluye-

ron más de 50.000 participantes de 27 estudios, se observó que, entre los mayores de 65 años, a excepción de los diuréticos, no encontraron relación por clase de agente antihipertensivo con el deterioro cognitivo incidente o la demencia. En este estudio el uso de diuréticos sugirió beneficios en algunos análisis, pero sin llegar a ser del todo consistentes en el tiempo de seguimiento, el grupo de comparación y el resultado.

En resumen, el uso de diuréticos como monoterapia o combinados con otros fármacos antihipertensivos, en especial con IECA, ha demostrado su utilidad en prevenir el ACV, el deterioro cognitivo, la demencia e incluso disminuir la declinación cognitiva en pacientes con enfermedad de Alzheimer, todas expresiones del daño del cerebro como órgano blanco de la HTA.

Diuréticos e impacto vascular

A pesar de que los diuréticos actúan principalmente sobre el riñón modificando la volemia, algunos de ellos poseen efectos adicionales sobre las arterias, como las TZ clásicas que tienen un esqueleto benzotiadiazina o símil-TZ, sin ese esqueleto, y los ARM.

De las TZ, los símil-TZ, en especial la indapamida, posee estudios que demuestran un efecto favorable sobre los parámetros de rigidez arterial como la VOP, la presión aórtica central y la aumentación aórtica. No todos los estudios son favorables y debe tenerse en cuenta que difieren enormemente las poblaciones, diseño del estudio y sistemas de medición. Sin embargo, la tendencia es positiva, en contra de lo que muestran la mayoría de las revisiones que indican el efecto a nivel arterial de los diuréticos como "neutro". En general se atribuyen los efectos sobre la rigidez arterial a cambios en la matriz, disminución del edema celular y modificaciones iónicas que involucran al sodio y al calcio. La presencia de un grupo sulfonado en ciertas TZ sería además responsable de las propiedades vasorelajantes, al actuar sobre el músculo liso vascular.

Por su parte, los ARM son ampliamente conocidos por antagonizar los efectos pro-fibróticos de la aldosterona a nivel CV, efecto que redundaría en una marcada reducción de la morbimortalidad CV en pacientes con cardiopatía isquémica e IC. Hay estudios que de-



muestran el impacto de dichos efectos a nivel de la rigidez arterial modificando los parámetros antes descritos.

Es importante considerar el uso de la cardiografía por impedancia en el manejo de la HTA, en especial, cuando es resistente o de alto riesgo por presentar complicaciones CV. Se discute sobre la confiabilidad de la medición del contenido de líquido torácico estimado por esta técnica, sin embargo, se la tiene en cuenta regularmente en la valoración del perfil hemodinámico de un paciente. De hecho, ha sido el fundamento estos últimos años para reconsiderar la fisiopatología de la HTR principalmente resultante de la

expansión de volumen (reducción de la función renal, escape aldosterónico, efecto colateral de diferentes drogas CV y no CV) dando origen a la frase “resistente a tres drogas de las cuales una sea un diurético” e incluso actualmente “si no se utilizó un antialdosterónico”. Con la edad se instala con mayor frecuencia (>75%) un patrón hipodinámico, con alta poscarga por rigidez arterial y bajo gasto cardíaco. Además, los ancianos, en especial del sexo femenino, ingieren poco líquido, y se encuentran contraídos de volumen.

De acuerdo con el esquema sugerido, mayormente bajo la influencia de guías europeas (ESC/ESH y NICE) este gru-

po debería recibir BCC y/o diuréticos. Teniendo en cuenta lo antedicho, sobre el patrón hemodinámico de este grupo etario y si no se hace la evaluación del comportamiento de la PA al ortostatismo, la aplicación de esta indicación, si no se corrige la deshidratación, no solo no controlará la presión, sino que pondría al paciente al riesgo de complicaciones (isquemia cerebral, cardíaca y renal) y accidentes (caídas y traumatismos graves). Ante un anciano con HTA de difícil control, frágil o de alto riesgo se sugiere considerar la valoración hemodinámica no invasiva para ajustar el tratamiento, en especial, con el uso de diuréticos.

6

Capítulo

Efectos sobre la morbimortalidad en pacientes con hipertensión

arterial

Coordinador: Roberto Flores

Autores: Martín Salazar, Gustavo Lavenia, Gustavo Blanco, Alejandro Delucchi

Los diuréticos han sido usados como parte del arsenal de tratamiento de la HTA desde la década del 50. En el año 1958 con el advenimiento de la clortalidona y en 1967 con la publicación del Estudio de Veteranos con HCTZ, reserpina e hidralazina, fueron los puntos de partida en lo que respecta a los efectos beneficiosos en el tratamiento de la HTA, en especial la disminución de los eventos CV, la hospitalización y la muerte súbita.

Es posible analizar la evidencia de los efectos sobre la morbilidad y mortalidad CV desde tres puntos de vista, mediante la comparación con placebo, con otros antihipertensivos y de TZ con símil-TZ.

Diuréticos versus placebo

Los estudios iniciales contra placebo que demostraron la utilidad del tratamiento antihipertensivo en reducir la morbilidad y la mortalidad CV tenían a los diuréticos como aspecto central en los esquemas de tratamiento, como fueron los estudios Administración de Veteranos (*Veterans Administration Cooperative Study on Antihypertensive Agents*), el estudio Australiano de hipertensión leve, el MRC (Medical Research Council Working Party), el estudio de Oslo y el EWPHE (*European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial*) que fueron efectuados con TZ. Dado que en aquel entonces la HTA se diagnosticaba y se clasificaba por la PAD, el criterio de ingreso de los estudios mencionados fue una PAD ≥ 90 mmHg (independientemente de la PAS) y se incluyó, en general, pacientes con HTA leve. Una excepción fue el estudio HDFP (*Hypertension Detection Follow-up Program*) que utilizó, por razones éticas, un diseño diferente para incluir pacientes con diferentes severidades de HTA. El tratamiento con clortalidona fue comparado contra el tratamiento usual que

recibía el paciente, demostrando una reducción del 17% en la mortalidad por todas las causas con un 20% de disminución de las cifras tensionales en los pacientes con PAD entre 90 y 104 mmHg a favor de clortalidona.

Posteriormente, la incertidumbre sobre la utilidad de tratar la HTA sistólica aislada permitió el desarrollo de estudios contra placebo en pacientes con esta condición. En este sentido, el estudio SHEP efectuado en pacientes de más de 60 años con HTA sistólica, demostró que clortalidona (12,5-25 mg +/- atenolol) redujo significativamente la incidencia de ACV (RR=0.63, IC del 95%: 0.49-0.82), de IM (RR=0.67, IC del 95%: 0.47-0.96), enfermedad coronaria (RR=0.75, IC del 95%: 0.60-0.94) e IC (RR=0.51, IC del 95%: 0.37-0.71) con una reducción marginal sin significancia estadística de la mortalidad por todas las causas (RR=0.87, IC del 95%: 0.73-1.05). Más recientemente el estudio HYVET realizado en 3.845 pacientes de más de 80 años con PAS > 160 mmHg demostró que indapamida (1,25 mg +/- perindopril) comparada con placebo redujo la incidencia de eventos CV (HR=0.66, IC del 95%: 0.53-0.82), con disminución del 30% en la tasa de ACV fatal y no fatal, 64% descenso en la tasa de IC y disminuyó la mortalidad por todas las causas en un 21% (HR=0.79, IC del 95%: 0.65-0.95).

Adicionalmente, en el estudio ADVANCE llevado a cabo en 11.140 pacientes con DM2, la combinación indapamida con perindopril demostró luego de 4.3 años de seguimiento disminuir, en comparación contra placebo, el riesgo relativo de eventos macrovasculares mayores (muerte CV, ACV e IM no fatal) o microvasculares en un 9% (0.91, IC del 95%: 0.83-1.00, $p=0.04$), el riesgo relativo de muerte CV en un 18% (0.82, IC del 95%: 0.68-0.98, $p=0.03$) y de muerte por cualquier causa en un 14% (0.86, IC del 95%: 0.75-0.98, $p=0.03$). Continuando con los beneficios de indapamida, el estudio PROGRESS determinó los efectos de reducir la PA en 6.105 pacientes con antecedentes de ACV o ataque isquémico transitorio, demostrando que el régimen indapamida en comparación con placebo, disminuyó el riesgo relativo de padecer un ACV en un 28% (IC del 95%: 17-38, $p<0.0001$) inde-

pendientemente del estado hipertensivo del paciente. Adicionalmente, la terapia combinada con perindopril redujo el riesgo de ACV en un 43%. También en prevención secundaria de ACV, el estudio PATS, llevado a cabo en 5.665 pacientes durante 2 años, evidenció que indapamida disminuye el riesgo de ACV, en comparación con placebo, en un 29%.

Los metaanálisis brindan información adicional y permiten estimar la magnitud de la protección brindada por diuréticos TZ y símil-TZ. El metaanálisis de Thomopoulos y cols. incluyó 12 ensayos clínicos con casi 50.000 pacientes en los que el tratamiento con un diurético TZ o símil-TZ fue comparado con placebo (o de manejo usual en el HDFP). La diferencia de PA entre el tratamiento y el control se estimó en -13,0/-5,5 mmHg para la PAS y PAD respectivamente. El tratamiento con diuréticos redujo significativamente todas las variables de resultados analizados, ACV -37% (IC del 95%: -28% a -45%) IC -49% (IC del 95%: -34% a -61%), enfermedad coronaria -18% (IC del 95%: -6% a -27%), muerte CV -18% (IC del 95%: -10% a -25%) y muerte por todas las causas -11% (IC del 95%: -5% a -17%). En cuanto a los beneficios absolutos, con estos datos se puede estimar que el tratamiento con diuréticos previene 15 ACV, 24 eventos CV mayores y 8 muertes cada 1.000 pacientes tratados por 5 años.

Debe mencionarse que la dosis de diuréticos cambió con el tiempo, siendo más baja en los estudios más recientes. En el metaanálisis mencionado se evaluaron por separado los estudios con dosis baja y los que permitían dosis altas/máximas. El análisis de los 8 estudios que usaron bajas dosis de TZ o símil-TZ demuestra que todos los puntos finales fueron reducidos significativamente. Como contrapartida, el análisis de los 4 estudios que permitieron dosis altas/máximas de diuréticos no mostró beneficio adicional ni en mortalidad CV (RR=0.84, IC del 95%: 0.64-1.11) ni en muerte por todas las causas (RR=0.88, IC del 95%: 0.74-1.06). Se ha sugerido que este hecho podría deberse a los efectos adversos metabólicos de las altas dosis de diuréticos.

En síntesis, comparado con placebo, el tratamiento con diuréticos previno



todos los eventos CV, con mayor reducción en IC y ACV que en enfermedad coronaria, y los beneficios sobre la mortalidad parecen depender de que se usen dosis bajas.

Diuréticos versus otros grupos de antihipertensivos

Numerosos ensayos clínicos controlados han utilizado TZ o símil-TZ en una rama de tratamiento y antihipertensivos de otros grupos en otra. El estudio ALLHAT, fue diseñado específicamente para comparar la eficacia a largo plazo de clortalidona (12.5-25 mg/d), lisinopril (10-40 mg/d) y amlodipina (2.5-10 mg/d). Incluyó más de 33.000 pacientes con HTA y al menos otro factor de riesgo de ECV. No hubo diferencias en el punto final primario, un combinado de enfermedad coronaria fatal e IM no fatal. Sin embargo, en el análisis de los puntos finales secundarios, el grupo amlodipina tuvo mayor riesgo de IC que los tratados con clortalidona (RR=1.38, IC del 95%: 1.25–1.52), mientras que la rama lisinopril, en comparación con clortalidona, presentó mayor riesgo de ACV (RR=1.15, IC del 95%: 1.02–1.30), IC (RR=1.20, IC del 95%: 1.09–1.34) y de eventos CV combinados (RR=1.10, IC del 95%: 1.05–1.16). Cabe mencionar que estos datos deben ser interpretados con precaución, pues pueden corresponder a diferencias debida a la eficacia de las combinaciones usadas en cada rama de tratamiento (atenolol para clortalidona, clonidina para amlodipina y reserpina para lisinopril). Además, deben considerarse las diferencias étnicas por la mayor eficacia de la clortalidona en la raza negra. Así, un subanálisis de los pacientes afroamericanos del ALLHAT (n≈12.000) demuestra que el ACV y la enfermedad coronaria fueron menos frecuentes en los tratados con clortalidona comparados con los tratados con lisinopril.

Los metaanálisis demuestran que los diuréticos tienen una eficacia similar a otros grupos de antihipertensivos en la reducción de la morbimortalidad CV. En el metaanálisis de Fretheim y cols. los diuréticos fueron comparables a otros antihipertensivos en la prevención de los tres criterios de valoración primarios seleccionados por los autores. Así, el riesgo relativo de los diuréticos para mortalidad por todas las causas, IM y ACV fue:

	vs β-bloqueantes (IC del 95%)	vs IECA (IC del 95%)	vs ARA-II (IC del 95%)	vs BCC (IC del 95%)
Mortalidad por todas las causas	0.90 (0.80-1.01)	1.00 (0.93-1.08)	1.02 (0.92-1.14)	1.03 (0.96-1.10)
IM	0.82 (0.68-0.98)	1.00 (0.88-1.15)	0.83 (0.69-1.03)	0.96 (0.84-1.07)
ACV	0.83 (0.68-1.07)	0.94 (0.81-1.10)	1.02 (0.82-1.28)	1.12 (0.97-1.29)

Se desprende que, la única diferencia significativa fue una mayor protección frente al IM de los diuréticos comparados con los β-bloqueantes.

Más recientemente, Thomopoulos y cols., publicaron un metaanálisis en el cual los diuréticos fueron comparados con otros grupos de antihipertensivos en ≈95.000 pacientes seguidos por ≈4 años. No hubo diferencias en la prevención de ACV, enfermedad coronaria, IC, muerte CV y muerte por todas las causas. Los diuréticos fueron ligeramente más eficaces que los β-bloqueantes cuando se consideró los puntos finales combinado de enfermedad coronaria, ACV e IC (RR=0.88, IC del 95%: 0.78–0.99) y tuvieron una incidencia 22% menor de IC que los BCC. Así, salvo diferencias menores, los ensayos clínicos y los metaanálisis muestran un efecto equivalente de los diuréticos con otros grupos de antihipertensivos en la prevención de la morbimortalidad CV.

No obstante, cabe señalar que las principales limitaciones y debilidades que poseen estos estudios y metaanálisis son que se restringen a una evaluación promedio de eventos duros y de mortalidad de alrededor de 4 años. Los cambios metabólicos, hormonales e hidroelectrolíticos que estas drogas generan, aunque son modestos con las dosis bajas que se usan en la actualidad, tiene la potencialidad de acarrear efectos adversos a tiempos más prologados y que el actual análisis de la información falla en identificar.

Tiazidas versus símil-tiazidas

En los últimos años se ha instalado un debate sobre la posible superioridad de los diuréticos símil-TZ sobre los TZ. Así, en la última década han aparecido distintos estudios que han demostrado las diferencias existentes entre la HCTZ y la clortalidona en términos de disminución del RCV y desarrollo de IC del 20%. En el metaanálisis de Olde Engberink y cols., que incluyó 21 estudios (> 480.000 pacientes año), TZ y símil-TZ redujeron los eventos CV en

una magnitud similar (TZ: RR=0.67, IC del 95%: 0.56–0.81; símil-TZ: RR=0.67, IC del 95%: 0.60–0.75). Sin embargo, el tratamiento con símil-TZ, pero no con TZ, redujo la mortalidad por todas las causas comparada con placebo (RR=0.84, IC del 95%: 0.74–0.96). Más aún, corregido por los cambios en la PA, el tratamiento con símil-TZ resultó en una reducción adicional del 12% de ECV (p=0.049) y del 21% de IC (p=0.023). El metaanálisis de Chen y cols. que incluyó 19 ensayos clínicos con más de 100.000 pacientes también sugiere que los diuréticos símil-TZ confieren mayor protección que las TZ. Finalmente, el metaanálisis de Thomopoulos y cols., analiza por separado los efectos de TZ, clortalidona e indapamida. Aunque los tres grupos muestran protección en general de la misma magnitud sobre los diferentes puntos finales, solamente el tratamiento con indapamida redujo la mortalidad por todas las causas (RR=0.86, IC del 95%: 0.75–0.99).

Recientemente Hripcsak G y cols. llevaron a cabo un análisis observacional comparativo con 36.918 registros de pacientes con clortalidona y 693.337 con HCTZ, no observando diferencias significativas en cuanto a beneficio CV (IM, IC hospitalizada o ACV). No obstante, los autores reconocen la posibilidad de sesgos residuales como la presencia de enfermedad más leve y bajo RCV y el corto período de estudio (un año).

Debemos recordar la presencia de ciertas limitaciones asociadas a los metaanálisis relacionadas a los sesgos de publicación, de selección y la heterogeneidad de los ensayos incluidos. De ahí la necesidad de contar con estudios aleatorizados que contemplen las distintas limitaciones y sesgos. Al día de hoy hasta donde sabemos, no hay ensayos aleatorios publicados que comparen clortalidona e hidroclorotiazida; un ensayo de este tipo se encuentra actualmente en curso en el US Veterans Affairs, y los resultados se esperan para el año 2023.

Agentes ahorradores de potasio

A pesar de que demostraron reducir la morbimortalidad en la IC, ninguno de ellos fue evaluado adecuadamente en cuanto a eficacia para reducir eventos CV y morbimortalidad en pacientes con HTA. Los ARM están indicados en el tratamiento del hiperaldosteronismo primario y secundario, en pacientes con IC congestiva o postinfarto de miocardio y en pacientes con HTR. En el tratamiento del hiperaldosteronismo primario, la espironolactona a largo plazo demostró reducir la tasa de eventos CV y renales de la misma manera que la adrenalectomía. Si bien, la evidencia acumulada respecto al control de la PA sugiere que los ARM, en particular la espironolactona, son la mejor opción como fármacos de cuarta línea en pacientes con HTR, desafortunadamente el efecto de estos

fármacos sobre los eventos CV en pacientes hipertensos esenciales sigue siendo desconocido.

En cuanto al uso de finerenona en pacientes diabéticos con ERC ha sido recientemente publicado que, además de los beneficios renales reportados previamente, existe en esta población una tasa de eventos CV significativamente inferior en la rama finerenona comparado con el tratamiento convencional. Al igual que espironolactona, no existen datos del efecto de esta droga sobre eventos CV en pacientes hipertensos.

En relación a amiloride, un sub-estudio del PATHWAY-2 demostró que a dosis de 10-20 mg/día, representa ser una alternativa eficaz a espironolactona en reducir la PA en pacientes con HTR. No obstante, también carece de evidencia

sobre los supuestos beneficios CV en el tratamiento de la HTA esencial.

Como conclusión se podría aseverar que los diuréticos son un grupo de fármacos heterogéneos de uso masivo como antihipertensivos con varias décadas de aplicación clínica, con vasta evidencia científica sobre la reducción de la morbimortalidad en pacientes hipertensos. Su eficacia en este aspecto parece similar a los otros grupos de antihipertensivos de primera línea, y podrían tener una ventaja adicional en la prevención de la IC. Debe destacarse que este beneficio se observa con el uso de dosis bajas de diuréticos. El solo descenso de la PA por la acción de estas drogas tiene evidencias de reducción significativa de complicaciones CV fatales y no fatales.

7

Capítulo

Indicaciones Actuales. Ubicación como opción de tratamiento en las guías

Coordinador: Federico Herrera
Autores: Diego Stisman, Gabriel Micali, Martin Koretzky, Miguel Schiavone, Laura Brandani

Indicaciones actuales

En las distintas guías sobre el manejo de la HTA, se encuentran las llamadas drogas antihipertensivas de primera línea que demostraron disminuir, no sólo la PA, sino también morbimortalidad en estudios comparativos con otros grupos farmacológicos. Este concepto es relevante ya que el objetivo fundamental del tratamiento antihipertensivo es disminuir la morbimortalidad CV, cerebral y renal a través del descenso de la PA. Esta condición se cumple para los diuréticos TZ y símil-TZ. Otras drogas con acción diurética no cumplen con dicha evidencia y su uso está relegado a situaciones puntuales, como espironolactona en HTR o el uso de diuréticos de asa en ERC avanzada. Además de su eficacia antihipertensiva, las TZ y símil-TZ son de primera elección como drogas de asociación en un porcentaje considerable de situaciones clínicas, dado su efecto sinérgico cuando se combinan con otros agentes antihipertensivos. Es muy importante recordar que la elección del tratamiento dependerá del paciente y que en la mayoría de los casos no se logrará el objetivo tensiometeorológico con una sola droga y se requerirán asociaciones de drogas antihipertensivas, en lo posible fijas.

Las principales indicaciones de uso de diuréticos, con su clase de recomendación y nivel de evidencia, en pacientes con HTA según el Consenso Argentino de HTA son:

Tiazidas y símil-Tiazidas

- HTA sistólica aislada en adultos mayores Clase I, Evidencia A
- HTA con hipercalcemia Clase I, Evidencia B

Diuréticos de asa

- HTA con FG < 30 mL/min Clase I, Evidencia A

Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides

- HTR Clase I, Evidencia A
- Hiperaldosteronismo primario Clase I, Evidencia A
- HTA con IC Clase I, Evidencia A
- HTA asociada a SAOS Clase IIa, Evidencia B

Ubicación como opción de tratamiento en las Guías

No hay un acuerdo generalizado sobre el lugar que ocupan los diuréticos en el algoritmo del tratamiento en las múltiples guías de tratamiento de la HTA. Se analizarán algunas de las más destacadas.

Las guías norteamericanas del año 2017 tienen sin duda mucha influencia del estudio ALLHAT. En ellas se destaca la superioridad de clortalidona sobre HCTZ, tanto en su potencia, vida media prolongada y beneficio en reducción de eventos CV. Clortalidona y otras TZ son drogas recomendadas para el inicio del tratamiento en monoterapia y en asociaciones. En monoterapia son una opción junto a IECA, ARA-II y BCC. Las guías destacan la superioridad de clortalidona frente a BCC e IECA para prevenir la IC.

El Consenso Argentino de HTA SAC/FAC/SAHA publicado en 2018, recomienda iniciar tratamiento antihipertensivo en todo paciente con valores de HTA nivel 1 o superior (≥ 140 y/o 90 mm Hg) (Clase I, Nivel de evidencia A), utilizando como primera línea terapéutica, en todos los casos que sea posible, fármacos de acción prolongada para favorecer la adherencia terapéutica. En los casos de elección de monoterapia, el consenso sugiere iniciar tratamiento con cualquier grupo farmacológico con igual grado de evidencia: IECA/ARA-II, BCC dihidropiridínicos, β -bloqueantes de 2° o 3° generación (con indicaciones precisas) y diuréticos TZ o símil-TZ, ya que éstos reducen la PA con eficacia comparable al resto de los grupos farmacológicos, teniendo efecto sinérgico cuando se utilizan en combinación con otros fármacos (Clase I, Nivel de evidencia C). Pero analizando el texto en detalle dentro del grupo de diuréticos, se identifica como grupo de preferencia a los símil-TZ (indapamida/

clortalidona) ya que han demostrado mayor potencia antihipertensiva y vida media más prolongada. Finalmente, en el tercer paso encontraremos pacientes con HTR y la espironolactona es de elección por la superioridad demostrada en el estudio PATHWAY-2, siendo eplerenona una opción en caso de intolerancia a la misma.

La guía ESC/ESH publicada en 2018, recomienda el inicio de tratamiento antihipertensivo con la combinación de un IECA o ARA-II asociado a un diurético, de preferencia los símil-TZ, como la indapamida y clortalidona o un BCC (Clase I, Nivel de evidencia A). No obstante, asigna igual peso en las recomendaciones tanto a diuréticos del grupo de las TZ como las símil-TZ debido a la falta de ensayos controlados aleatorizados de comparación directa que demuestren la superioridad entre las dos. Una segunda razón para no dar preferencia sobre alguno de los dos grupos farmacológicos es la menor disponibilidad de asociaciones farmacológicas en una sola píldora utilizando diuréticos símil-TZ ya que la mayoría de las disponibles actualmente en el mercado utilizan HCTZ como diurético.

Las guías británicas NICE, en su actualización 2019, presentan un algoritmo según la presencia o no de diabetes, la edad menor o mayor de 55 años y etnia afroamericana. En el primer paso los diuréticos no constituyen una opción, salvo para pacientes que no son diabéticos y son mayores de 55 años intolerantes a BCC (por ej. por edemas). El uso de diuréticos se reserva para los pasos de asociación doble o recién en la triple combinación. Remarcan la preferencia por símil-TZ tipo indapamida por sobre HCTZ.

Las guías canadienses 2020 recomiendan TZ y símil-TZ tanto en monoterapia como en asociaciones fijas (las que recomiendan), prefiriendo diuréticos de acción prolongada.

En este año se publicaron las Guías de la Sociedad Internacional de HTA. Las mismas presentan recomendaciones novedosas al separarlas en esenciales y óptimas, lo que permite adaptarlas a las distintas realidades socioeconómicas. Así entre las primeras se destaca el uso de TZ como monodrogas o en asociación (si no están disponibles las símil-TZ). En el algoritmo de manejo óptimo, se prefiere el uso de símil-TZ

y las asociaciones fijas en una sola píldora. En el primer paso se combinan IECA/ARA-II con BCC a bajas dosis, en el segundo a dosis mayor y recién en el tercer paso la triple asociación con el agregado de diuréticos. Finalmente, en el último escalón el agregado de espironolactona ante HTR. La predilección por la combinación fija de IECA/ARA-II + BCC por sobre la asociación fija con TZ parece estar relacionada a los resultados del estudio ACCOMPLISH.

Con respecto a pacientes diabéticos e hipertensos, las guías ADA del año 2019 establecen la superioridad de los

IECA y ARA-II en caso de albuminuria. Para el resto de los casos, los BCC y las símil-TZ (indapamida y clortalidona) pueden ser usadas desde el inicio del esquema terapéutico.

En resumen, todas las guías aceptan el uso de TZ o símil-TZ como opción en el tratamiento de la HTA. El lugar en el algoritmo depende de la guía consultada. Así en las NICE y en las guías de la Sociedad internacional de HTA no son una opción en el primer paso, mientras que en otras como las norteamericanas, europeas y argentina si lo son. Por otro lado, en las norteamericanas se destaca clortalidona, en las NICE se

deja clara la predilección de las símil-TZ por sobre HCTZ, mientras que en las de la Sociedad Internacional de HTA se acepta como esencial el uso de TZ, pero óptimo el de las símil-TZ. Todas las guías coinciden en que son muy buenas opciones para los tratamientos combinados, los que serán necesarios en la mayoría de los pacientes.

Con respecto a los diuréticos de asa hay acuerdo en reservarlos en casos de FG bajos o indicaciones puntuales.

Finalmente, todas las guías coinciden en emplear espironolactona como 4^o droga en caso de HTR y eplerenona en casos de intolerancia a espironolactona.



8

Capítulo

Uso de diuréticos en poblaciones especiales

Coordinador: Martín Ibarrola

Autores: Luis Pompozzi, Adriana Iturzaeta, Mildren Del Sueldo, Gonzalo Miranda, Judith Zilberman, Walter Espeche, Martín Ibarrola, Alberto Re

Diuréticos e HTA en la mujer

A nivel mundial, las mujeres son tratadas frecuentemente con diuréticos. Las guías actuales de tratamiento de HTA no proponen recomendaciones específicas para el tratamiento antihipertensivo en las mujeres, excepto para el embarazo. Los fármacos diuréticos son uno de los grupos de antihipertensivos más utilizados en todo el mundo, constituyendo, junto a inhibidores del SRA y BCC dihidropiridínicos, la primera línea de tratamiento en la HTA sin diferencia en el género.

Aunque muchos estudios mostraron diferencias significativas en la prescripción de varios grupos de fármacos en mujeres y hombres, todavía no hay evidencia suficiente para basar la terapia antihipertensiva diurética según el género. En el registro RENATA-2 se observó una prescripción mayor de diuréticos en mujeres que en hombres (12.8% vs. 9.6%), siendo, en mujeres, la 4ª droga en frecuencia utilizada. Por otra parte, las mujeres presentan respuestas farmacocinéticas tales como absorción, distribución, metabolismo y eliminación de las drogas, diferentes a los hombres. Sin embargo, en los estudios realizados con diuréticos para el tratamiento de la HTA en la mujer, se utilizaron dosis similares a la de los hombres, sin considerar las diferencias antes mencionadas.

La respuesta diurética a la HCTZ no es estadísticamente diferente en mujeres y hombres con respecto a la tasa de flujo urinario y las tasas de excreción de sodio y potasio, pero debido a que las mujeres mayores tienen más prevalencia de disminución de la tasa de FG, debe evaluarse la función renal en ese caso.

En el grupo etario de mujeres mayores, los diuréticos TZ producen una reducción en la excreción urinaria de calcio por lo que tienen un rol importante en la prevención de la osteoporosis disminuyendo el riesgo de fracturas. En cambio, en pacientes jóvenes que pa-

decen de anormalidades metabólicas, el uso de diuréticos puede estar asociado a un riesgo aumentado de eventos, entre otros motivos, por aumento del ácido úrico con potencial acción deletérea sobre la pared vascular.

Estudios de farmacovigilancia indican que las mujeres poseen entre 1.5 y 1.7 veces mayor riesgo de reacciones adversas a estos fármacos comparadas con los hombres y, además, suelen ser más severas. El uso de diuréticos en mujeres se asocia con hiponatremia e hipokalemia, calambres y arritmias, además de alteraciones del metabolismo de la glucosa y del colesterol. Otro efecto adverso para considerar con el uso de diuréticos es la disfunción sexual ya que las TZ disminuyen la lubricación vaginal.

Diuréticos en embarazo y lactancia

Es importante distinguir entre dos etapas distintas vinculadas con el embarazo:

1) *Durante el embarazo*, la resistencia vascular periférica disminuye progresivamente, mientras que el volumen minuto y la frecuencia cardíaca aumentan. Estos mecanismos provocan expansión del volumen plasmático y como consecuencia una disminución en la concentración de la albumina plasmática, generando sobre todo en etapas finales del embarazo, estados edematosos hipervolémicos. Frente al incremento de los valores de PA, la utilización de diuréticos parecería ser una estrategia interesante, pero debe ser evaluada con cautela, debido a que durante el embarazo la transferencia de drogas al feto es inevitable. La exposición durante el primer trimestre puede generar efectos teratogénicos, mientras que exposiciones posteriores podrían tener consecuencias funcionales en el feto. La indapamida se encuentra considerada en el grupo B de efectos teratogénicos. No están contraindicados en el embarazo, pero no son de primera elección porque al producir hipovolemia pueden comprometer el flujo uteroplacentario. Pacientes que están tratadas con estos agentes pueden permanecer en la gestación con ellos si han sido efectivos, de acuerdo con las recomendaciones actuales.

2) *En el puerperio*, el volumen plasmático disminuye rápidamente luego

del parto, regresando a la normalidad en los primeros días.

Por otro lado, existen dos clases de diuréticos (TZ y de asa), cuya utilización difiere de acuerdo con la etapa del embarazo y al fenotipo de HTA (gestacional o crónica). De esta manera, en las embarazadas hipertensas con tratamiento farmacológico previo al embarazo (HTA crónica), la continuidad del mismo queda supeditada a criterio del especialista, mientras que en la HTA diagnosticada en la segunda mitad de la gesta (HTA gestacional), la utilización de estos fármacos depende de las comorbilidades previas (IRC, IC).

Los efectos adversos informados con las TZ (trombocitopenia neonatal e ictericia; pancreatitis materna, hipocalcemia e hiponatremia) no fueron significativos en casi 7.000 mujeres entre embarazadas tratadas y no tratadas, con ausencia de efectos sobre la mortalidad perinatal. Por otro lado, las TZ se distribuyen en la leche materna y se han utilizado para inhibir la lactancia; sin embargo, las recomendaciones internacionales actuales, consideran que la clorotiazida, la HCTZ, la bendroflumetiazida y la clortalidona son compatibles con la lactancia.

Los diuréticos de asa, especialmente furosemida, han sido ampliamente utilizados en el embarazo para tratar el edema pulmonar, hipertensión severa en presencia de ERC o IC congestiva, a pesar del riesgo potencial de hiperbilirrubinemia neonatal. Sin embargo, en embarazadas que no reúnan estas condiciones, debido al mecanismo de acción de estas drogas (hipovolemia inducida por natriuresis), pueden causar un hipoflujo placentario y por consiguiente algún grado de sufrimiento fetal. Por otro lado, los diuréticos de asa penetran en la leche materna pudiendo ocasionar efectos adversos neonatales, así como suprimir la lactancia. Existe evidencia suficiente de utilizar furosemida en el puerperio inmediato a fin de disminuir la sobrecarga de volumen, la PA y la incidencia de preeclampsia post parto en embarazadas con HTA severa.

Por último, los ARM interfieren con el metabolismo hormonal, siendo de características lesivas para el feto en formación, produciendo feminización fetal. En el periodo preconcepción, aquellas mujeres que deban recibir ARM por síndrome ovárico poliquís-

tico, deben tener un método anti-conceptivo confiable. Se debe tener en cuenta la vida media de eliminación en caso de suspensión de los ARM y programación de una concepción.

Por lo tanto, se concluye que en embarazadas con HTA crónica que están utilizando diuréticos como tratamiento de base, estos fármacos pueden continuarse durante todo el embarazo e incluso en el periodo de la lactancia (sobre todo las TZ) bajo supervisión del especialista. Mientras que, en embarazadas con HTA gestacional, la utilización de diuréticos debe ser evitada, salvo en presencia de comorbilidades como IC e IRC, en las que los diuréticos de asa deben indicarse. Finalmente, durante el puerperio inmediato, los diuréticos de asa pueden ser una opción válida en hipertensas severas con estados edematosos a fin de evitar la incidencia de preeclampsia post parto, utilizándolas durante la primera semana (tabla 1). Los diuréticos tiazídicos, a altas dosis, no son aconsejados en las mujeres que deciden amamantar pues disminuyen la producción láctea y pueden inducir trombocitopenia neonatal.

Tabla 1.
Uso de diuréticos en el embarazo y puerperio.

	TZ	Diurético de asa
Tratamiento previo al embarazo	Continua	Continua
HTA crónica sin previo tratamiento y sin comorbilidades	Opción terapéutica	NO
Comorbilidades (IC, IRC)	NO	Opción terapéutica
HTA gestacional	NO	NO
HTA leve en el puerperio	NO	NO
HTA severa en el puerperio	NO	Opción terapéutica

Diuréticos en pediatría

Los diuréticos en pediatría están reservados para aquellos pacientes con edema y/o retención de sodio y tienen un uso limitado en el tratamiento de la HTA, como la HTA secundaria a glomerulonefritis difusa aguda, HTA

inducida por corticoterapia prolongada, en HTR con igual condición que en el adulto de uso de tres medicamentos de diferente clase, incluido un diurético, así como también su uso en el contexto de una enfermedad renal, asociada a IC y algunas formas de HTA monogénica (tabla 2). Cabe aclarar que no existen ensayos clínicos controlados que hayan evaluado el uso de diuréticos en la HTA pediátrica.

Las causas de HTA en pediatría que se pueden beneficiar de un tratamiento diurético son:

HTA asociada a enfermedad renal:

En casos agudos de glomerulonefritis primaria, secundaria a procesos infecciosos (glomerulonefritis difusa aguda postinfecciosa/postestreptocócica en la presentación clínica del síndrome nefrítico) o fallo renal asociado a enfermedades sistémicas, la HTA por hipervolemia se beneficia con el uso de diuréticos de asa.

En casos de HTA asociada a ERC por enfermedad glomerular o por hipodisplasia renal, 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 fármacos con HCTZ si es refractaria con FG mayor a 30 ml/min/1.73m². En estadios avanzados, con FG menor de 30 ml/min/1.73m² pueden estar indicados los diuréticos de asa a dosis necesaria para lograr su efecto. La HTA postrasplante renal según su fisiopatología podría requerir diuréticos.

HTA asociada a insuficiencia cardíaca:

Los diuréticos de asa, así como los ARM, están indicados en pacientes pediátricos con IC e hipervolemia. Los diuréticos no deben administrarse en monoterapia, sino combinados con inhibidores del SRA y del sistema simpático. No hay reportes de la asociación sacubutril/valsartan y nuevas drogas para el tratamiento de la IC en esta población al momento actual.

HTA neonatal:

Los recién nacidos de término y prematuros con HTA por sobrecarga hídrica pueden requerir diuréticos de asa.

HTA inducida por corticoterapia prolongada:

En la HTA inducida por esteroides con retención de sal y líquidos, los diuréticos

cos TZ son una buena opción en esta población.

Formas monogénicas de HTA o con renina baja se benefician con el tratamiento con diuréticos:

- Hiperaldosteronismo remediable con glucocorticoides (de herencia autosómica dominante): responde al tratamiento con corticoides. Pueden presentar HTA moderada a severa, alcalosis metabólica y también ACV hemorrágico en etapas temprana de la vida y responden al tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio como espironolactona y amiloride.
- Síndrome de Liddle (de herencia autosómica dominante): provocado por una mutación en el canal epitelial de Na⁺. La amiloride y el triamtereno, bloquean directamente el canal y por lo tanto bajan la PA en estos pacientes.
- Síndrome de Gordon (de herencia autosómica dominante): causa HTA con hiperkalemia, siendo las TZ el tratamiento de elección.
- Exceso aparente de mineralocorticoides (de herencia autosómica recesiva): en este caso la HTA responde bien a los ARM.
- Hiperplasia adrenal congénita (de herencia autosómica recesiva): es consecuencia a un defecto en las enzimas involucradas en la síntesis del cortisol. La HTA responde al tratamiento con diuréticos ARM.

A continuación, se describen las limitaciones al uso de diuréticos en hipertensos pediátricos:

- Se sugiere evitar el uso de diuréticos TZ en pacientes obesos, síndrome metabólico, hiperuricemia y diabetes con HTA por sus efectos metabólicos desfavorables. También evitarlos en adolescentes deportistas debido a la posibilidad de calambres, deshidratación, inducción de hipokalemia y arritmias complejas además de la disminución en su rendimiento deportivo.
- Los diuréticos deben ser evitados en la HTA renovascular y sólo utilizarlos inicialmente cuando la enfermedad bilateral está presente.
- La crisis hipertensiva, definida por urgencia o emergencia HTA, no se suele beneficiar con el tratamiento diurético. Únicamente sería de utili-

dad un diurético de asa intravenoso como coadyuvante en caso de fallo cardíaco congestivo en alteraciones acompañadas de sobrecarga de líquidos como en la glomerulonefritis difusa aguda.

da durante décadas. Como monoterapia o combinados con otros fármacos, han demostrado en este grupo de pacientes reducir eficazmente la PA y al mismo tiempo disminuir la morbimor-

El estudio SHEP demostró que aquellos pacientes tratados durante 4,5 años con clortalidona 12.5-25 mg (con atenolol/reserpina según necesidad), tuvieron menor incidencia de ACV, IM, enfermedad coronaria, IC y muerte por todas las causas en comparación con placebo. La hipokalemia fue mayor en el grupo clortalidona (3.9 vs 0.8 % con placebo). El valor del tratamiento con clortalidona fue confirmado por un subanálisis del estudio ALLHAT llevado a cabo en pacientes de 65 años, donde se demostró que clortalidona fue significativamente superior a amlodipina en reducir la incidencia de IC y el punto final combinado para enfermedad coronaria y eventos CV. Estos resultados evidencian la utilidad del uso de diuréticos en esta población.

Del mismo modo, los estudios HYVET y The HYVET Extension disiparon cualquier incertidumbre del beneficio de tratar la HTA en el muy anciano. El estudio HYVET incluyó pacientes hipertensos mayores de 80 años (debían ser autoválidos) y comparó indapamida de liberación lenta asociado a 2-4 mg de perindopril (75% recibió tratamiento combinado para alcanzar el objetivo de PAS <150 mmHg) contra placebo. El estudio tuvo que ser detenido precozmente dado que evidenció una reducción del 30% de ACV, 21% de la mortalidad total, 39% de ACV fatal y del 64% de IC con efectos adversos similares frente a placebo. No se observó beneficios en la actividad cognitiva como punto final secundario.

En otros estudios se evaluó amiloride 10-20 mg combinada con clortalidona 25mg e HCTZ 50mg con resultados beneficiosos, pero en estos estudios la media de edad fue menor de 65 años, por lo cual no contamos con evidencias sólidas respecto al uso de amiloride asociado a otros diuréticos en pacientes mayores de esta edad. La amilorida sola o combinada con TZ fue efectiva para disminuir los valores de PA y reducir la intolerancia a la glucosa como lo demostró el estudio PATHWAY-3 en pacientes de 65 años de edad promedio.

Los ARM (espironolactona y eplerenona) no han sido evaluados en pacientes ancianos con HTA sistólica aislada. Su indicación en este grupo poblacional se encuentra limitada a pacientes con comorbilidades en las cuales sí se encuentran indicados.

Tabla 2. Hipertensión arterial y diuréticos disponibles en pediatría

	Dosis	Dosis máxima	Intervalo de dosis	Indicación	Efectos adversos
DIURÉTICOS DE ASA				Glomerulonefritis Difusa Aguda ERC	Hiponatremia Hipokalemia Ototoxicidad Nefrocalcinosis
Furosemida	0.5- 2 mg/kg/día	6 mg/kg/día	Cada 12-24hs	Insuficiencia cardíaca	
TIAZIDAS/ SÍMIL TZ				ERC con FG: >30 ml/min/1.73m ²	Hiponatremia Hipokalemia Alcalosis
Hidroclorotiazida	0.5-1 mg/kg/día	3 mg/kg/día hasta 50 mg/día	Cada 24 hs	Síndrome de Gordon	Hiperglucemia Aumento resistencia insulínica Hipercolesterolemia
Clortalidona	0.3 mg/kg/día	2 mg/kg hasta 50 mg/día	Cada 24 hs		Fatiga muscular Calambres
AHORRADORES DE POTASIO				Hiperaldosteronismo o Exceso actividad mineralocorticoide	Hiperkalemia
Espironolactona	1 mg/kg/día	3.3 mg/kg / día hasta 100 mg/día	Cada 12-24 hs	Exceso aparente de mineralocorticoides Hiperplasia adrenal congénita Aldosteronismo remediable por glucocorticoide	Hiperkalemia Ginecomastia
Amiloride	5-10 mg/día 0.4-0.6 mg/kg/día	20 mg/día	Cada 12-24 hs	Aldosteronismo remediable por glucocorticoide Síndrome de Liddle	Hiperkalemia
Triamtireno	1-2 mg/kg/día	3-4 mg/kg / día hasta 300 mg/día	Cada 12 hs	Síndrome de Liddle	Hiperkalemia

Diuréticos en adultos mayores y muy mayores

La prevalencia de HTA en la Argentina alcanza el 77,4% en individuos ≥ 65 años, siendo aún superior en los mayores de 80 años.

Los diuréticos se han utilizado para tratar la HTA en personas de edad avanza-

dad CV asociadas con la HTA. Los diuréticos reducen la PA con eficacia comparable a la de otros antihipertensivos y parecen ser superiores a otras clases de fármacos para la prevención de la IC. Todavía es tema de debate la superioridad o no de diuréticos símil-TZ en esta población de pacientes.

Los diuréticos de asa no se encuentran indicados para el tratamiento de la HTA primaria en esta población, solo debe considerarse su uso en pacientes con comorbilidades asociadas (IC, ERC avanzada).

Como conclusión se puede decir que los diuréticos símil-TZ como la indapamida (solos o asociados con IECA)

han evidenciado ser de utilidad en el tratamiento de la HTA en pacientes de edad avanzada, especialmente en el grupo etario de mayor edad (85 años). Los diuréticos TZ en combinación con amiloride no han sido evaluados en pacientes añosos, sino en poblaciones con una edad media de 65 años. Por otra parte, no existen evidencias en el

uso de ARM en poblaciones añosas. Mientras que los diuréticos de asa solo se encuentran indicados en pacientes añosos con comorbilidades asociadas en las que se encuentran indicados, es decir, no para el tratamiento de la HTA en el anciano, sino por la comorbilidad que presente.

9

Capítulo

Uso de diuréticos en situaciones especiales

Coordinador: Martín Ibarrola

Autores: José Alfie, Federico Herrera, Alejandra Christen, Carlos Castellano

Diuréticos en la HTA resistente

El mecanismo subyacente a la resistencia al triple bloqueo contra el SRA, los canales de calcio y de los cotransportadores Na-Cl sensibles a TZ es, en la mayoría de los casos, la expansión de volumen. El exceso de aldosterona, una inapropiada activación de los receptores mineralocorticoides o de los canales epiteliales de sodio del nefrón distal, condiciona a la sensibilidad a la sal. Esto significa que la natriuresis depende de la elevación de la PA. El intento de disminuirla con vasodilatadores condiciona la antinatriuresis y a la expansión de volumen que perpetúa la HTA. Esta situación sólo se revierte restringiendo enérgicamente la ingesta de sodio e intensificando el tratamiento diurético para que la natriuresis no dependa del aumento de la PA o bloqueando la aldosterona.

En pacientes con HTR a irbesartan 300 mg, HCTZ 12.5 mg y amlodipina 5 mg, el bloqueo secuencial de los nefrones (espironolactona 25 mg → furosemida 20 mg → furosemida 40 mg → amiloride 5 mg) induce una mayor reducción de la PA que el bloqueo secuencial del SRA (ramipril 5 mg → ramipril 10 mg → bisoprolol 5 mg → bisoprolol 10 mg). Adicionalmente, la espironolactona demostró ser efectiva como fármaco de cuarta línea en el estudio ASCOT para reducir el número de pacientes con HTA no controlada. En consonancia, el estudio PATHWAY-2 demostró que la espironolactona 25-50 mg como cuarta droga fue superior al β -bloqueo con bisoprolol 5-10 mg o α -bloqueo con doxazosina 4-8 mg. El papel de la retención de sodio en causar HTR fue fuertemente sugerido por la baja renina plasmática basal, a pesar del tratamiento con tres fármacos que generalmente elevan la renina, y por una correlación inversa significativa entre la renina y la reducción de la PA por espironolactona. El amiloride a dosis de 10-20 mg, es un antihipertensivo tan efectivo como la espironolactona y puede sustituirla en el tratamiento de la HTR.

No obstante, existe un subgrupo de pacientes con HTR que es refractario al agregado de clortalidona y espironolactona, siendo el mecanismo atribuible una excesiva actividad del sistema nervioso simpático. En este subgrupo de pacientes se puede considerar la posibilidad de realizar denervación renal como medida terapéutica dada su evidencia demostrada en estos casos.

Diuréticos en el paciente hipertenso con obesidad y diabetes

Uso de diuréticos en la obesidad

Más del 40% de los pacientes con obesidad son hipertensos, comparados con solo el 15% de los pacientes con peso normal, demostrando que existe una relación lineal entre obesidad e HTA.

Los pacientes con obesidad tienen mayor riesgo de desarrollar insulinorresistencia, diabetes, dislipemias, SAOS y enfermedad por reflujo gastroesofágico. Como se ha mencionado previamente, entre los efectos negativos de las TZ se encuentran las alteraciones metabólicas incluyendo la aparición de nueva diabetes o dislipemias. En este sentido, estudios epidemiológicos sugieren que el índice de masa corporal elevado y el nivel de la glucemia previo al tratamiento con TZ, pueden predecir la elevación de la glucemia y el desarrollo de nueva diabetes. La obesidad abdominal (definido por un perímetro abdominal mayor a 102 cm en el hombre y 88 cm en la mujer) también es un fuerte predictor de riesgo de alteraciones de la glucemia en ayunas en pacientes que utilizan TZ y más aún si se combinan con atenolol.

Si bien en la obesidad no se ha demostrado que un agente antihipertensivo sea superior a otro, teniendo en cuenta los efectos adversos metabólicos de los diuréticos TZ, en especial su potencial riesgo de desarrollar diabetes, se debe considerar el uso de IECA, ARA-II o BCC por sobre los diuréticos y los β -bloqueantes.

En una reciente revisión sistemática y metaanálisis del año 2020, que evaluó 16 estudios realizados en pacientes con sobrepeso y obesidad, los diuréticos TZ han demostrado prevenir mejor la ICC y el ACV que los IECA y los BCC.

Por lo tanto, ante un paciente con HTA y obesidad, debemos realizar una

evaluación integral de todos sus factores de riesgo y comorbilidades que nos va a permitir seleccionar nuestra mejor estrategia terapéutica. Como recomendación general se podrá utilizar, en este subgrupo de pacientes, un IECA o ARA-II y en segunda línea se podrá asociar un BCC y como tercera droga de elección un diurético TZ, aconsejando realizar un seguimiento del perfil metabólico del paciente.

Uso de diuréticos en la diabetes

La incidencia de HTA en pacientes con DM2 es del 60% y en diabetes tipo 1 del 30%. Característicamente los pacientes con DM2 tienen alteraciones del metabolismo glucémico, insulinorresistencia, un SRA sobreactivado, mayor frecuencia de HTA nocturna e HTA oculta, patrón non-dipper y además se asocian a dislipemia, sobrepeso y obesidad.

Los diuréticos TZ y símil-TZ disminuyen el índice cardiaco, la resistencia periférica, aumentan la activación del SRA y el sistema simpático. Como ya mencionamos previamente, entre sus efectos secundarios se encuentran las alteraciones glucémicas y lipídicas, por lo que, desde el punto de vista fisiopatológico, no parecen ser los fármacos más adecuados para el tratamiento de la HTA de estos pacientes. Sin embargo, el objetivo principal es alcanzar un adecuado control de las cifras tensionales y así reducir el riesgo enfermedad CV global. En ese sentido las TZ y símil-TZ han demostrado descender la PA en forma similar a otras drogas de primera línea.

El estudio ALLHAT, con 33.357 pacientes mayores de 60 años y un 36% de pacientes con diabetes, no se observó diferencias en el punto final primario (enfermedad CV fatal y no fatal) con el uso clortalidona versus lisinopril o amlodipina.

En el Nestor Study, indapamida 1.5 mg/día logró una reducción de la microalbuminuria en forma similar a enalapril 10 mg en pacientes diabéticos. Además, la indapamida no posee efectos negativos sobre el perfil lipídico.

En el estudio ACCOMPLISH la asociación benazepril/amlodipina fue superior a benazepril/HCTZ con reducción significativa de eventos CV, especialmente en el subgrupo con diabetes y con mayor beneficio al compararlos

frente a diabéticos con alto riesgo de enfermedad CV.

En términos de efectos metabólicos adversos, en un metaanálisis que evaluó 16.162 pacientes se comparó TZ versus otras drogas o no tratamiento, observándose un aumento promedio de 4,8 mg/dl de la glucemia en el grupo TZ. Los pacientes que recibieron bajas dosis de diuréticos (clortalidona o HCTZ) menor a 25 mg/día, tuvieron un incremento leve de la glucemia (2,7 mg/dl) en comparación a los que recibieron dosis mayores que aumentaron su glucemia en 10,8 mg/dl. Se ha postulado que la hipokalemia podría estar vinculada a los cambios glucémicos. Cada 0,5 meq/L de descenso del potasio sérico hubo un incremento del riesgo de diabetes del 45%. En el estudio PATHWAY-3, el agregado de amiloride a la HCTZ en pacientes sin diabetes obtuvo una mejoría en la prueba oral de tolerancia a la glucosa de 7,57 mg/dl. Por otro lado, cabe mencionar que los efectos metabólicos adversos no parecerían obedecer a un efecto de clase. En este sentido es importante destacar que la indapamida no comparte con los diuréticos TZ sus efectos adversos sobre el metabolismo lipídico y glucémico, pudiendo administrarse con mayor seguridad en pacientes diabéticos.

Si bien no pueden considerarse como pertenecientes a fármacos diuréticos ni antihipertensivos es de especial interés considerar en este subgrupo de pacientes diabéticos e hipertensos, particularmente aquellos portadores de daño cardiovascular y/o renal, el uso de los inhibidores de SGLT2, ya que cada día es más contundente la evidencia de los beneficios de estas drogas desde el aspecto metabólico y cardiorenoprotector, incluido sus efectos natriuréticos y antihipertensivos.

Diuréticos en el paciente hipertenso con Insuficiencia Cardíaca

Los diuréticos presentan un efecto sinérgico en el tratamiento de pacientes con HTA e IC. Adicionalmente contribuyen a contrarrestar la retención hidrosalina causada por otras drogas antihipertensivas, constituyendo hasta el momento uno de los fármacos de elección en HTA e ICC. Por otra parte, los diuréticos provocan activación neurohormonal, por lo que es necesario asociarlos a IECA o ARA-II.

Las indicaciones del tipo de diurético a emplear dependen de su mecanismo de acción:

- Tiazidas y símil-TZ. HCTZ: utilizado en HTA e ICC leve o con fracción de eyección preservada (FEVI \geq 40%) combinadas con otros antihipertensivos. Las símil-TZ han demostrado mayor eficacia antihipertensiva y menores efectos adversos.
- Diuréticos de asa: tienen mayor potencia diurética, pero menor efecto antihipertensivo, teniendo indicación precisa con FG $<$ 30 ml/min, e indicación específica en HTA e ICC con síntomas congestivos.
- ARM (espironolactona, eplerenona): han demostrado su utilidad al reducir la morbimortalidad en pacientes con IC moderada a severa o con fracción de eyección reducida y mejoría de la clase funcional.
- HTA e IC con fracción de eyección preservada, pacientes con HTA y sobrecarga de volumen, se recomiendan los diuréticos, y a posteriori se agregan IECA/ARA-II y β -bloqueantes. Alcanzado el peso seco, si la PA persiste elevada, se debe titular hasta llegar a PAS objetivo entre 120-130 mmHg, como lo evidencian algunos estudios como el I-Preserve y PEP-CHF.

Diuréticos en el paciente hipertenso con nefropatía

El uso de diuréticos en pacientes con IRC tiene como objetivos principales:

- facilitar el manejo de la sobrecarga hidrosalina típica de estos pacientes
- ayudar en el control del potasio en los pacientes con hiperkalemia
- ayudar en el control de la PA, considerando la alta prevalencia de HTA en los pacientes con IRC, así como de HTR. En este sentido, los diuréticos facilitan la acción de drogas antihipertensivas como los inhibidores del SRA, BCC y otras drogas antihipertensivas.

En los pacientes con IRC podemos considerar 3 tipos de diuréticos: los diuréticos de asa, las TZ y los ARM. El uso de uno u otros depende del objetivo terapéutico y de la severidad de la IRC. La mayoría de los diuréticos, con excepción de la espironolactona y la eplerenona, actúan en la luz tubular. Por lo tanto, su acción depende de la

secreción en la luz tubular a través de transportadores que se encuentran en el túbulo contorneado proximal y que a su vez está directamente relacionada con el nivel de función renal.

Es interesante que si bien la caída del FG evidenciada en la IRC, reduce por definición la eliminación de Na⁺ y agua, existen mecanismos compensatorios tubulares que se sobreexpresan, disminuyendo la eliminación de fluidos y por ende permitiendo la acción de los diuréticos aún en pacientes con filtrados glomerulares bajos. Los diuréticos de asa conservan su utilidad, con limitaciones, hasta un FG $<$ 5 ml/min/1.73m², razón por la que mantienen sus efectos mientras haya diuresis residual aún en los pacientes en diálisis, contribuyendo en estos casos a controlar el peso interdialisis, así como mantener la kalemia.

Como ya mencionamos, la reducción en la función renal también compromete la secreción tubular de diuréticos, por lo cual debe aumentarse la dosis para lograr el efecto deseado. Por ejemplo, en el caso de un FG alrededor de 15 ml/min/1.73m², se secreta solo el 10-20% de la dosis administrada y aun aplicando dosis máximas de diurético, el efecto natriurético máximo será de un 20% del sodio filtrado. Es entonces que surge la inquietud sobre cuál es la dosis que debe administrarse para conseguir el máximo efecto diurético en los pacientes con IRC. Si tomamos como ejemplo a la furosemida, la evidencia muestra que el efecto natriurético máximo en pacientes con IRC avanzada se logra con 160-200 mg intravenosos o lo que es lo mismo decir; 8 a 10 ampollas de 20 mg. Cabe mencionar que este aumento de diuresis ocasionado no implica que mejoren la función renal ni aumenten la depuración de toxinas.

Relacionado con este punto, no deberíamos olvidar que en la IRC avanzada se produce acidosis metabólica por retención de hidrogeniones que limitan la llegada de los diuréticos al túbulo renal. La corrección de esta acidosis debe realizarse para poder optimizar la respuesta diurética.

Si bien hasta ahora se ha referido ahora a los diuréticos de asa, los diuréticos TZ son de elección en los pacientes con leve deterioro en la función renal, pero con FG $<$ 30 ml/min/1.73m², su efecto diurético es menor que el



logrado con los diuréticos de asa y es por ello que a estos niveles de filtrado se sugiere rotar de TZ a diuréticos de asa para obtener la mejor acción diurética posible.

Esta menor o escasa respuesta diurética de las TZ no debe ser interpretada como un fracaso terapéutico o un fenómeno de "resistencia" a la acción, sino secundaria al uso de dosis insuficientes. Por ejemplo, en pacientes con IRC moderada pueden requerirse 50 a 100 mg de HCTZ para tener respuesta diurética, mientras que, en las formas avanzadas de la IRC, pueden requerirse 100 a 200 mg para tener efecto diurético representativo.

Los ARM tienen un especial beneficio en pacientes con IRC, ya que este es un estado de relativo hiperaldosteronismo con el correspondiente efecto deletéreo tisular. Existen cuatro estudios aleatorizados con un total de 1.426 pacientes con IRC, IC y sin HTA donde en conjunto se observó una disminución del 29% de los eventos CV y la mortalidad, justificando la acción cardioprotectora y antifibrótica descrita para esta clase farmacológica. También existe evidencia que los sitúa como una buena opción para retardar el desarrollo de IRC terminal en los pacientes con ERC estadios 3-4, pero también aumentan la prevalencia de hiperkalemia lo que debe considerarse y eventualmente prevenir. El hecho de no tratarse de un fármaco que requiere de la secreción tubular le permite una acción efectiva aún en situaciones de FG bajo.

Conclusiones

Si bien los TZ y símil TZ son consideradas en su conjunto como drogas de primera línea en el tratamiento de la HTA, siendo las drogas antihipertensivas más efectivas para la prevención de la ICC, presentan diferencias importantes que van más allá de lo estrictamente farmacocinético, a tal punto que algunos tienden a considerarlas como 2 clases distintas de fármacos.

Todas estas drogas presentan menor eficacia cuando el FG es menor de 45 ml/min y son ineficaces por debajo de 30 ml/min debiéndose recurrir a un diurético de asa en dichas circunstancias.

Los diuréticos símil-TZ presentan mayor evidencia científica en ensayos aleatorizados y prospectivos sobre los beneficios en distintas poblaciones de pacientes (diabéticos, ancianos, con historia de ACV, raza negra, HTA nocturna) y en comparación con otras clases terapéuticas (el estudio ALLHAT que demostró similar eficacia entre diuréticos, IECA y BCC, utilizó la clortalidona como diurético). También la evidencia es mayor a favor de las símil-TZ con relación a protección de órgano blanco, entre otros, daño renal, albuminuria, HVI, VOP. Adicionalmente, algunas guías internacionales, recomiendan el uso de símil-TZ sobre los TZ para el tratamiento de la HTA debido principalmente a la vida media más prolongada, a la mayor eficacia antihipertensiva y a la mayor protección vascular ya mencionada.

No obstante, cabe señalar que, hoy en día, no existen estudios diseñados cabeza a cabeza comparando ambos grupos de diuréticos para demostrar la superioridad de uno sobre otro por lo que hasta el momento pueden utilizarse indistintamente teniendo en cuenta la diferencia de potencia farmacológica al momento de prescribir.

Por otra parte, cabe recalcar que la mayor parte de píldoras con combinaciones fijas incluyen a la HCTZ; solo algunas utilizan a los símil-TZ, principalmente indapamida.

Los efectos adversos metabólicos de ambos tipos de diuréticos son dosis dependientes por lo cual se deben prescribir con la menor dosis posible que ayude a controlar la PA. En el caso de la indapamida, la dosis de 1,5 mg en forma de liberación controlada tiene efecto neutro sobre los parámetros metabólicos. Las alteraciones del perfil metabólico (insulinorresistencia, nuevo inicio de diabetes mellitus), se contrarresta con la administración de potasio o el agregado de ahorradores de potasio.

Dr. Luis María Pupi

Bibliografía

- Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;10:CD002252.
- Akhtar F, Khalid F, Wang H, et al. The Effect of Thiazide Diuretics on Blood Lipid Profile in Hypertensive Adults: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus* 2018; 10:e2651.
- Al Khaja KA, Sequeira RP, Alkhaja AK, et al. Drug treatment of hypertension in pregnancy: a critical review of adult guideline recommendations. *J Hypertens* 2014;32:454-463.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-2997.
- Amery A, Brixko P, Clement D, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985;325:1349-1354.
- Anguita M, Bayés-Genís A, Cepeda JM, et al. Consenso de expertos sobre la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida: Más allá de las guías. *Rev Esp Cardiol* 2020;20 (Suppl B):1-46.
- Aronson JK. Diuretics. En: Meyler's Side Effects of Cardiovascular Drugs. Aronson JK (Ed). Elsevier, Amsterdam, *The Netherlands*. First Ed, 2009, pp 197-262.
- Bobrie G, Frank M, Azizi M, et al. Sequential nephron blockade versus sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study. *J Hypertens* 2012;30:1656-1664.
- Bragg-Gresham JL, Fissell RB, Mason NA, et al. Diuretic use, residual renal function and mortality among hemodialysis patients in the DOPPS study. *AM J Kid Disease* 2007;49:426-431.
- Brater DC. Update in diuretic therapy: clinical pharmacology. *Semin Nephrol* 2011;31:483-494.
- Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2018;13:291-310.
- Brown MJ, Williams B, Morant SV, et al.; British Hypertension Society's Prevention and Treatment of Hypertension with Algorithm-based Therapy (PATHWAY) Studies Group. Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:136-47.
- Burnier M, Bakris G, Williams B. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? *J Hypertens* 2019;37:1574-1586.
- Cadeddu C, Franconi F, Cassisa L, et al. Arterial hypertension in the female world: pathophysiology and therapy. *J Cardiovasc Med* 2016;17:229-236.
- Cameron AC, Lang NN, Touyz RM. Drug Treatment of Hypertension: Focus on Vascular Health. *Drugs* 2016;76:1529-1550.
- Cappelletti A., Katz M y colaboradores. Obesidad, Encrucijadas y Abordajes. Akadia editorial, Primera Edición, año 2018. pp 175-181.
- Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus chlortalidona. Evidence supporting their interchangeability. *Hypertension* 2004;43:4-9.
- Chapman N, Dobson J, Wilson S, et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007;49:839-845.
- Chen P, Chaugai S, Zhao F, et al. Cardioprotective Effect of Thiazide-Like Diuretics: A Meta-Analysis. *Am J Hypertens* 2015;28:1453-1463.
- Clayton JA, Rodgers S, Blakey J, et al. Thiazide diuretic prescription and electrolyte abnormalities in primary care. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:87-95.
- Collins SP, Levy PD, Martindale JL, et al. Clinical and Research Considerations for Patients With Hypertensive Acute Heart Failure: A Consensus Statement from the Society of Academic Emergency Medicine and the Heart Failure Society of America Acute Heart Failure Working Group. *J Card Fail* 2016;22:618-27.
- Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:761-772.
- Cursino T, Katz L, Coutinho I, et al. Diuretics vs. placebo for postpartum blood pressure control in preeclampsia (DIUPRE): a randomized clinical trial. *Reprod Health* 2015;12:66.
- Del Sueldo M, Zilberman J, Claros Martell N. Toma de posición: HTA en la mujer. Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. 2018. Disponible en: <http://www.saha.org.ar/files/documents/HTA-en-la-mujer.pdf>
- Delucchi A, Majul C, Vicarii A, et al. Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Características epidemiológicas de la hipertensión arterial en la Argentina. Estudio RENATA 2. *Rev Argent Cardiol* 2017;85:354-360.
- Dineva S, Uzunova K, Pavlova V, et al. Comparative efficacy and safety of chlortalidone and hydrochlorothiazide-meta-analysis. *J Hum Hypertens* 2019;33:766-774.
- Ding J, Davis-Plourde KL, Sedaghat S, et al. Antihypertensive medications and risk for incident dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies. *Lancet Neurol* 2020;19(1):61-70.
- Ellison DH. Clinical Pharmacology in Diuretic Use. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:1248-1257.
- Ernst ME, Moser M. Use of Diuretics in Patients with Hypertension *N Engl J Med* 2009;361:2153-2164.
- 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:e20171904.
- Fraccarollo D, Thomas S, Scholz CJ, et al. Macrophage Mineralocorticoid Receptor Is a Pleiotropic Modulator of Myocardial Infarct Healing. *Hypertension* 2019;73:102-111.
- Francischetti EA, de Abreu VG, da Silva Figueiredo LF, et al. Effects of Blood Pressure Lowering Agents on Cardiovascular Outcomes in Weight Excess Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2020;20:447-470.
- Fretheim A, Odgaard-Jensen J, Brors O, et al. Comparative effectiveness of antihypertensive medication for primary prevention of cardiovascular disease: systematic review and multiple treatments meta-analysis. *BMC Med* 2012;10:33.
- Gómez RM, Marín M. Bloqueantes de la aldosterona. En: Hipertensión Arterial: epidemiología, fisiopatología, clínica, diagnóstico y tratamiento. H. Gómez Llambí, D. Piskorz (eds). *Inter Medicina*, 2013; pp 531-533.
- Gravez B, Tarjus A, Jimenez-Canino R et al. The Diuretic Torasemide Does Not Prevent Aldosterone-Mediated Mineralocorticoid Receptor Activation in Cardiomyocytes. *PLoS One* 2013;8:e73737.
- Hall JJ, Eurich DT, Nagy D, et al. Thiazide Diuretic-Induced Change in Fasting Plasma Glucose: a Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *J Gen Intern Med* 2020;35:1849-1860.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383(15):1436-1446.
- Helgeland A. Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial. The Oslo study. *Am J Med* 1980; 69:725-732.
- Hripcsak G, Suchard MA, Shea S, et al. Comparison of Cardiovascular and Safety Outcomes of Chlortalidone vs Hydrochlorothiazide to Treat Hypertension. *JAMA Intern Med* 2020;180:542-551.
- Hypertension Detection Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA* 1979; 242:2562-2571.
- Inserra F. Diuréticos en el tratamiento de la hipertensión arterial. ¿qué lugar ocupan hoy? En: Hipertensión Arterial: epidemiología, fisiopatología, clínica, diagnóstico y tratamiento. H. Gómez Llambí, D. Piskorz (eds). *Inter Medicina*, 2013; pp 525-530.
- Jackson EK. Fármacos que afectan la función excretora renal. En: Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC (Eds), 13 ed, McGraw-Hill Global Education



- Holdings, 2018.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.
- James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507-520.
- Jani M, Lunder M, Sabovi M. Arterial stiffness and cardiovascular therapy. *Biomed Res Int* 2014;2014:621437.
- Kaplan NM. Indapamide: is it the better diuretic for hypertension? *Hypertension*. 2015;65(5):983-984.
- Karashima S, Yoneda T, Kometani M, et al. Comparison of eplerenone and spironolactone for the treatment of primary aldosteronism. *Hypertens Res* 2016; 39:133-137.
- Kasike BL, Ma JZ, Kalil RSN, Louis TA. Effects of Antihypertensive Therapy on Serum Lipids. *Ann Intern Med*. 1995;122:133-141.
- Kreutz R, Algharably EAH, Douros A. Reviewing the effects of thiazide and thiazide-like diuretics as photosensitizing drugs on the risk of skin cancer. *J Hypertens* 2019;37:1950-1958.
- Krezinski P, Starykzic A, Gielerak G, et al. The hemodynamic patterns in hypertensive men and women of different age. *J Hum Hypertens* 2016;30: 177-185
- Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, et al. The association between mid-life blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA* 1995; 274:1846-1851.
- Lavall D, Jacobs N, Mahfoud F, et al. The non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone prevents cardiac fibrotic remodeling. *Biochem Pharmacol* 2019;168:173-183.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
- Leavitt K, Obican S, Yankowitz J. Treatment and Prevention of Hypertensive Disorders During Pregnancy. *Clin Perinatol* 2019;46:173-185.
- Leggio M, Lombardi M, Caldarone E, et al. The relationship between obesity and hypertension: An updated comprehensive overview on vicious twins. *Hypertens Res* 2017;40:947-963.
- Levey AS, Uhlig K. Which antihypertensive agents in chronic kidney disease? *Ann Intern Med* 2006;144:213-215.
- Li Z, Li Y, Liu Y, et al. Comparative risk of new-onset diabetes mellitus for antihypertensive drugs: A network meta-analysis. *J Clin Hypertens* 2017;19:1348-1356.
- Lin JJ, Chang HC, Ku CT, et al. Hydrochlorothiazide hypertension treatment induced metabolic effects in type 2 diabetes: a meta-analysis of parallel-design RCTs. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:2926-2934.
- Lopes Perdigo J, Lewey J, Hirshberg A, et al. Furosemide for Accelerated Recovery of Blood Pressure Postpartum in women with a hypertensive disorder of pregnancy: A Randomized Controlled Trial. *Hypertension* 2021;77:1517-1524.
- Lopez J, Siegel D, Swislocki J, et al. El Metabolismo de la glucosa en pacientes con Hipertension Arterial. Primera Edición, 19 de octubre, 2017.
- Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank, JK et al. European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 2016;34:1887-1920
- MacLaughlin E, Saseen J. Use of Diuretics in Women for Management of Hypertension. *Curr Hypertens Rev* 2011;7:54-58
- Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet* 1980;1:1261-1267.
- Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006;24:3-10.
- Manolis AA, Manolis TA, Melita H, et al. Eplerenone Versus Spironolactone in Resistant Hypertension: An Efficacy and/or Cost or Just a Men's Issue? *Curr Hypertens Rep* 2019;21:22.
- Marino J, Barisani JL, Thierer J, et al. Consenso de Insuficiencia Cardíaca Crónica. *Rev Argent Cardiol* 2016;84(Suppl 3):1-50.
- Marrea M, García Puigb J, Kokotc F, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: The NESTOR* study. *J Hypertens* 2004;22:1613-1622.
- Masella C, Viggiano D, Molfino I, et al. Diuretic Resistance in Cardio-Nephrology: Role of Pharmacokinetics, Hypochloremia, and Kidney Remodeling. *Kidney Blood Press Res* 2019;44:915-927.
- Musini VM, Nazer M, Bassett K, et al. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD003824.
- Musini VM, Rezapour P, Wright JM, et al. Blood pressure-lowering efficacy of loop diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015:CD003825.
- National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in adults: diagnosis and management NICE guideline Published: 28 August 2019. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ng136.
- Neutel JM, Black HR, Weber MA. Combination therapy with diuretics: an evolution of understanding. *Am J Med* 1996;101:61S-70S.
- Pelliccia F, Rosano G, Patti G, et al. Efficacy and safety of mineralocorticoid receptors in mild to moderate arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2015;200:8-11.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380(24):2295-2306.
- Peters R, Yasar S, Anderson CS, et al. Investigation of antihypertensive class, dementia, and cognitive decline: A meta-analysis. *Neurology* 2020;94(3):e267-e281.
- Pickers P, Hughes AD, Russel FG, et al. Thiazide-induced vasodilation in humans is mediated by potassium channel activation. *Hypertension* 1998;32:1071-1076.
- Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension* 2009;54:475-481.
- Pompozzi L. Hipertensión arterial en el niño y el adolescente. PRONAP 2019. Mód:3. Cap:2
- Pottgard A, Pedersen SA, Schmidt SAJ, et al. Association of hydrochlorothiazide use and risk of malignant melanoma. *JAMA Intern Med* 2018;178:1120-1122.
- Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP): SHEP Corporate research Group. *JAMA* 1991;265:3255-3264.
- Prince M, Albanese E, Guerchet M, et al. World Alzheimer's Report 2014. Dementia and risk reduction. An analysis of protective and modifiable risk factors. Published by *Alzheimer's Disease International* (ADI), London September 2014.
- Puscas I, Coltau M, Baican M, et al. Vasodilatory effect of diuretics is dependent on inhibition of vascular smooth muscle carbonic anhydrase by a direct mechanism of action. *Drugs Exp Clin Res* 1999;25:271-279.
- Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, et al. Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol* 2020;36:596-624.
- Rada M, Galarza C, Aparicio L, et al. Dependence of thoracic fluid content with anthropometric geometric factors in impedance cardiography. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2016;43:1151-1152.
- Rapoport RM, Soleimani M. Mechanism of Thiazide Diuretic Arterial Pressure Reduction: The Search Continues. *Front Pharmacol* 2019;10:815.
- Reyes AJ. Diuretics in the treatment of patients who present congestive heart failure and hypertension. *J Human Hypertens* 2002;16(Suppl 1):S104-S113.
- Roush GC, Abdelfattah R, Song S, et al. Hydrochlorothiazide and alternative diuretics versus renin-angiotensin system inhibitors for the regression of left ventricular hypertrophy: a head-to-head meta-analysis. *J Hypertens* 2018;36:1247-1255.
- Roush GC, Abdelfattah R, Song S, et al. Hydrochlorothiazide vs chlorthalidone, indapa-

- midé, and potassium-sparing/hydrochlorothiazide diuretics for reducing left ventricular hypertrophy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens* 2018;20:1507-1515.
- Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, et al. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension* 2015; 65:1041-1046.
- Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: a review and update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014;19:5-13.
- Roush GC, Sica DA. Diuretics for Hypertension: A Review and Update. *Am J Hypertens* 2016;29:1130-1137.
- Sanidas EA, Grammatikopoulos K, Anastasiadis G, et al. Thoracic fluid content and impedance Cardiography: A Novel and Promising Noninvasive Method for Assessing the Hemodynamic Effects of Diuretics in Hypertensive Patients. *Hellenic J Cardiol* 2009;50:465-471.
- Shahin MH, Johnson JA. Mechanisms and pharmacogenetic signals underlying thiazide diuretics blood pressure response. *Curr Opin Pharmacol* 2016;27:31-37.
- Shankar S. Loop diuretics; From Na-K-2Cl transporter to clinical use. *Am J Physiol. Renal Physiol* 2003;284:F11-F21.
- Sica D. Diuretic combinations in refractory edema states. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics relationship. *Clin Pharmacokinet* 1996;30:229-249.
- Sica D. Diuretic use in renal disease. *Nat Rev Nephrol* 2011;8:100-109.
- Sica DA, Carter B, Cushman W, et al. Thiazide and Loop Diuretics. *J Clin Hypertens* 2011;13:639-643.
- Sociedad Argentina de Cardiología, Federación Argentina de Cardiología, Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. *Rev Argent Cardiol* 2008;86 (Suppl 2):1-53.
- Tadic M, Cuspidi C, Grassi G, et al. Gender-specific therapeutic approach in arterial hypertension - Challenges ahead. *Pharmacol Res* 2019;141:181-188.
- Takeda Y. Pleiotropic Actions of Aldosterone and the Effects of Eplerenone, a Selective Mineralocorticoid Receptor Antagonist. *Hypertens Res.* 2004;27:781-789.
- Tam TS, Wu MH, Masson SC, et al. Eplerenone for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD008996.
- Tamargo J, Segura J, Ruilope LM. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 1: thiazide and thiazide-like diuretics. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:527-547.
- Tamargo J, Segura J, Ruilope LM. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 2: loop diuretics and potassium-sparing agents. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:605-621.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;32:2285-2295.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs—overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015;33:195-211.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular outcomes and mortality: 14 - effects of different classes of antihypertensive drugs in older and younger patients: overview and meta-analysis. *J Hypertens* 2018;36:1637-1647.
- Tully PJ, Hanon O, Cosh S, et al. Diuretic antihypertensive drugs and incident dementia risk: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of prospective studies. *J Hypertens* 2016;34:1027-1035.
- Unger T, Borghib C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension* 2020;75:1334-1357.
- Vaclavik J, Sedlak R, Jarkovsky J, et al. Effect of spironolactone in resistant arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (ASPIRANT-EXT). *Medicine* 2014; 93:e162.
- Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA* 1967;202:1028-1034.
- Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA* 1970;213:1143-1152.
- Virdis A, Neves MF, Amiri F, et al. Spironolactone improves angiotensin-induced vascular changes and oxidative stress. *Hypertension* 2002;40: 504-510.
- Voelker JR, Cartwright-Brown D, Anderson S, et al. Comparison of loop diuretics in patients with chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 1987;32:572-578.
- Wenger NK, Arnold A, Bairey Merz CN, et al. Hypertension Across a Woman's Life Cycle. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1797-1813.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71:1269-1324.
- Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al; British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015; 386:2059-2068.
- Williams B, MacDonald TM, Morant SV, et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:464-475.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al, ESC Scientific Document Group, 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018;39:3021-3104.
- Wollam GL, Tarazi RC, Bravo EL, et al. Diuretic potency of combined hydrochlorothiazide and furosemide therapy in patients with azotemia. *Am J Med* 1982;72:929-938.
- Woodman R, Brown C, Lockette W. Chlorthalidone Decreases Platelet Aggregation and Vascular Permeability and Promotes Angiogenesis. *Hypertension* 2010;56:463-470.
- Wright JM, Musini VM, Gill R. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4:CD001841.
- Yang CT, Kor CT, Hsieh YP. Long-Term Effects of Spironolactone on Kidney Function and Hyperkalemia-Associated Hospitalization in Patients with Chronic Kidney Disease. *J Clin Med* 2018;7:459.
- Zhang X, Zhao Q. Association of Thiazide-Type Diuretics With Glycemic Changes in Hypertensive Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *J Clin Hypertens* 2016;18:342-351.
- Zillich AJ, Garg J, Basu S, et al. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006; 48:219-224.



1969
Más de
50 años de innovación
en Hipertensión
2021

