

## Modernos aspectos de la terapéutica salidiurética en la hipertensión arterial (\*)

M. COSPITE

Direttore Incaricato. Cattedra di Angiologia dell'Università di Palermo (Italia)

Ya antes de la introducción en terapéutica de los salidiuréticos benzotiazídicos algunas observaciones clínicas y experimentales habían demostrado que la disminución de sodio y del agua corporal obtenida por los diuréticos mercuriales o por la dieta asódica era capaz no sólo de determinar una reducción de los valores tensionales arteriales sino incluso de potenciar los efectos de todos los fármacos antihipertensivos disponibles.

Estas observaciones pudieron ser confirmadas en los años sucesivos por la introducción en terapéutica de los compuestos tiazídicos y de numerosos otros fármacos salidiuréticos.

A través de qué mecanismos los diuréticos explican su acción antihipertensiva no está aún aclarado por completo. Se han formulado algunas hipótesis a tal propósito, a saber, que la acción antihipertensiva de tales compuestos sea en esencia dependiente de la salidiurética.

Sabemos, en efecto, que los salidiuréticos provocan la eliminación de sodio, cloro, potasio, bicarbonato y agua en proporciones diferentes según los compuestos utilizados.

Tenemos, pues, buenas razones para considerar la pérdida de **sodio** del organismo como responsable de la acción hipotensora, sea porque la pérdida de sodio asociada a la eliminación de agua llevan a una reducción del líquido extracelular y del volumen plasmático, sea porque a un alterado equilibrio entre sodio extra e intracelular podría razonablemente atribuirse la disminución de la reactividad de la musculatura arterial a los estímulos vasoconstrictores exo y endógenos (5, 6, 11, 12, 12, 18, 25 y 26).

Si se analizan más intensamente tales mecanismos patogénicos, se observa que la primera de las acciones que se hace evidente es la disminución del líquido extracelular y de la volemia y, secundariamente, la reducción del aporte cardíaco de donde el efecto hipotensor inmediato que sigue al aumento de la eliminación de sodio y agua producido por los salidiuréticos a nivel renal.

Esto es demostrable incluso experimentalmente. En efecto, la perfusión de dextrano al 5 % que lleve la volemia a los valores iniciales o el suministro de cloruro sódico a la dosis de 20-30 g/día, son capaces de determinar la restauración del estado hipertensivo (2, 22).

---

(\*) Traducido del original en italiano por la Redacción.

No obstante, en los tratamientos prolongados el efecto hipotensor del salidiurético se mantiene incluso cuando el volumen plasmático, el de los líquidos extracelulares y el sodio cambiante regresan a los valores precedentes al inicio del tratamiento. Ello indica lo verosímil de la hipótesis de que el efecto hipotensor del salidiurético lo herede otro mecanismo como el de la disminución de la reactividad vascular. Esta disminución es atribuida por diversos autores a diferentes mecanismos:

a) Para algunos la disminución del patrimonio sódico de la fibrocélula muscular haría a la arteria menos sensible a los factores vasoconstrictores neurógenos y humorales. Las investigaciones de **Tobian** (25, 26) han demostrado un aumento del sodio de los tejidos y en particular de la pared de la aorta y de las arteriolas mesentéricas en ratas convertidas en hipertensas por estenosis de la arteria renal o bien administrando altas dosis de Doca.

b) Por contra, otros subrayan la posibilidad de que el salidiurético potencie los efectos vasodilatadores de algunos vasodepresores endógenos (como por ejemplo, las prostaglandinas, 16).

Por último, hay que recordar la influencia que la depleción de potasio pueda tener sobre las variaciones de la excitabilidad de las fibrocélulas musculares de la pared vascular. En efecto, se ha llamado la atención sobre la posibilidad de reducir la tensión arterial de ratas hipertensas cuando se las mantiene a dieta pobre en potasio (1, 19).

Estas observaciones no permiten, sin embargo, comprender cómo la asociación de un tiazídico que aumenta la pérdida de potasio con un antikalurético pueda actuar favorablemente sobre los efectos hipertensivos y, por otra parte, contrastan con situaciones clínicas como, por ejemplo, el síndrome de Conn en el cual el estado hipotensivo está asociado a hipokaliemia.

De lo dicho se desprende que aún hoy día no está del todo claro el íntimo mecanismo por el que los salidiuréticos tienen su efecto hipotensor.

Aclaremos ahora dos cuestiones que con frecuencia se presentan en la práctica clínica frente a un hipertenso:

1. La terapéutica salidiurética ¿debe emplearse en todas las hipertensiones o sólo en algunos tipos?

2. ¿A qué salidiurético, de los muchos que existen en la farmacología actual, hay que dar preferencia?

Respecto a la primera cuestión, parece útil recordar el intento de subdivisión hemodinámica de la hipertensión propuesta por **Laragh** (3, 14) basada en el balance del sodio, en la determinación sistemática de la actividad renínica plasmática, así como en la respuesta a los inhibidores específicos del sistema renina-angiotensina. Según **Laragh**, los estados hipertensivos arteriales pueden diferenciarse en tres grandes categorías:

A. Una, en la que hipertensión se debe a una expansión del volumen por exceso de sodio, de dónde el aumento del aporte cardíaco. **Constantemente la actividad renínica plasmática es baja.** Comprende este grupo la hipertensión esencial de baja renina y la hipertensión por exceso de mineralocorticoides.

B. Otra, en la que la hipertensión es secundaria a la vasoconstricción arteriolar inducida por la angiotensina II. **La actividad renínica plasmática está**

**constantemente elevada.** Comprende este grupo la hipertensión reno-vascular con estenosis unilateral de la arteria renal, la llamada hipertensión maligna, así como algunos tipos de hipertensión esencial con elevada tasa de actividad renínica.

C. Otra, en la que la hipertensión se debe a la intersección de ambos factores patogenéticos, es decir la expansión de volumen por exceso de sodio y la vasoconstricción arteriolar por Angiotensina II. Este grupo comprende la mayor parte de las hipertensiones esenciales (57 %, según **Laragh**), en las que, como es sabido, hallamos una **tasa normal de actividad renínica**, la hipertensión reno-vascular por estenosis bilateral de las arterias renales y, quizá, la hipertensión en la coartación aórtica.

Es obvio que los salidiuréticos encuentran su más precisa indicación y logra su mayor eficacia en las formas de hipertensión por expansión del volumen a causa del exceso de sodio, es decir aquellas con baja actividad renínica plasmática.

Sin embargo, también en las otras formas, que constituyen la mayor parte de la intersección de ambos factores patogenéticos, es decir la expansión del volumen y la acción vasoconstrictora de la Angiotensina II, los salidiuréticos hallan su indicación, dado que actúan ya a través de la reducción del volumen plasmático, ya modificando la reactividad de la pared arteriolar a los estímulos vasoconstrictores, ya por último limitando el efecto de retención sódica explicado por los fármacos hipotensores modernos (p. e. la hidralazina).

Cabe admitir que sólo en las formas, por fortuna las menos frecuentes (16 %, según **Laragh**), en las que la hipertensión se halla mantenida casi exclusivamente por la acción vasoconstrictora de la Angiotensina II (**hipertensiones de alta renina**) el salidiurético puede tener escasa eficacia.

En conclusión, si bien tenemos que esperar una respuesta diferente antihipertensiva, creemos que en la realidad clínica en cualquier programa de terapéutica antihipertensiva debe incluirse un salidiurético.

Respecto a la elección de dicho fármaco, debe basarse en su efecto y en la modalidad de cada uno. A tal fin conviene subdividir los salidiuréticos en cuatro categorías:

- 1) Salidiuréticos de intensa acción pero de breve duración (ácido etacrínico, furosamida).
- 2) Salidiuréticos de acción prolongada (tiazidas y derivados).
- 3) Salidiuréticos de acción más prolongada (clortalidona, clopamida).
- 4) Salidiuréticos de acción potasio-retentiva (espirolactonas, triamterene, amiloride).

No debemos olvidar que la terapéutica antihipertensiva debe proseguirse durante casi toda la vida y me satisface poder recordar las palabras del Profesor **Bartorelli**, quien ya en el lejano 1956 afirmaba «el hipertenso es similar al diabético, para el cual el tratamiento no admite interrupciones temporales y menos aún duraderas». Por tanto, los salidiuréticos de elección en la terapéutica de la hipertensión son los de acción prolongada y de ahorro de potasio.

Los salidiuréticos de acción prolongada permiten mantener establemente bajo el patrimonio sódico, incluso administrados de forma discontinua (2-3 veces

por semana). Esta forma de elegir el salidiurético por nosotros halla autorizada confirmación también en recientes publicaciones (2, 22).

Respecto a los salidiuréticos de acción potasio-retentiva hallan su indicación en situaciones en que el estado hipertensivo se acompaña de hipokaliemia. Esta hipokaliemia puede reconocer cuanto menos dos distintos orígenes: Una hiperinrección de aldosterona, como por ejemplo es posible observar en el síndrome de Conn; y una tubulopatía kaliopénica, como cabe observar en el síndrome de Liddle, donde la aldosterona es del todo normal. En el primer caso resultará eficaz la espirolactona; en el segundo, por contra, el triamterene y recientemente el amiloride, que obran modificando la permeabilidad de la membrana celular al potasio.

Independientemente de estas situaciones de hipokaliemia en el que domina el estado hipertensivo, un economizador del potasio halla indicaciones precisas en asociación a un salidiurético de acción prolongada dado, que como hemos dicho, la terapéutica antihipertensiva se efectúa ininterrumpidamente y por tanto existe el riesgo de instaurar un estado hipokaliémico con sus manifestaciones.

La hipokaliemia no es perjudicial sólo por los fenómenos que puede determinar (profunda astenia muscular, náuseas, vómitos, trastornos del ECG, etc.) sino también porque facilita la intoxicación digitálica en los enfermos en tratamiento miocardiocinético.

Dejando aparte la hipokaliemia, existen otros efectos indeseables cuyo conocimiento es indispensable para su utilización.

El primero de ellos es una alteración en el recambio de los glúcidos con la consiguiente hiperglicemia y glicosuria (15, 20, 21, 23, 24). Ya al principio en que fueron empleados los tiazídicos (clorotiazida e hidroclorotiazida) se documentó casualmente una glicemia con glicosuria en sujetos tratados largo tiempo con dichos fármacos. Ello dio lugar a una serie de investigaciones clínicas que demostraron cómo aquellos fármacos tenían capacidad de hacer manifiestos trastornos latentes del recambio hidrocarbonado y agravarlos en los sujetos en los cuales el equilibrio metabólico estaba mantenido con tratamiento dietético-terapéutico apropiado. Tales observaciones fueron confirmadas también experimentalmente en animales, a lo que nosotros también hemos contribuido en 1936 (7, 17).

En estos experimentos sometimos a conejos a una carga de glucosa con el fin de observar la acción de la hidroclorotiazida en una circunstancia en la cual son solicitados de forma activa los poderes de regulación fisiológica del metabolismo glucidico. Así pudimos observar cómo la hidroclorotiazida inducía un más lento retorno de la glicemia a los valores normales, provocando una mayor eliminación de glucosa. Tal comportamiento de la curva de glicemia por sobrecarga venía obstaculizada por la administración de insulina a la vez que de hidroclorotiazida. En otra serie de experimentos hemos profundizado sobre el mecanismo por el cual la hidroclorotiazida alteraba el recambio hidrocarbonado, sometiendo los animales a un prolongado tratamiento con el salidiurético. Comprobamos, así, que el tratamiento prolongado determinaba una degranulación de las células beta del páncreas (índice de una reducida secreción insulínica), así como una disminución de los depósitos de glicógeno muscular y hepático. La

naturaleza funcional de estas alteraciones fueron confirmadas por la fácil reversibilidad suspendiendo la administración del fármaco.

Los resultados obtenidos con estas investigaciones experimentales han permitido una atendible interpretación de los motivos por los cuales la insulina corregía la elevación de la curva de sobrecarga de glucosa y glicosuria obtenida en el conejo por medio de una sola dosis de hidrocortizida.

En efecto, se ha podido admitir que la insulina, aparte de actuar en sentido sustitutivo, se oponía indirectamente a la interferencia negativa sobre el proceso de reabsorción tubular de la glucosa, puesto que obstaculizaba la intensa glucogenolisis provocada verosímilmente incluso por una única dosis de hidrocortizida. Además, la demostración de las lesiones funcionales del páncreas no autorizaba a afirmar que el efecto del salidiurético fuese la de conducir sólo a una acción lesiva pancreática; lo que verosímilmente era más complejo. A tal propósito hay que tener presente que tales fármacos determinan una notable pérdida de potasio, aunque se reduzca el efecto diurético.

Ahora bien, considerada la importancia que la normal concentración hemática y tisular de tales iones reviste en la regulación de la intensidad y el ritmo de la increción insulínica y la penetración de glucosa en las células, se ha avanzado la hipótesis de que, al menos en parte, el efecto sobre los hidratos de carbono de las hidrocortizidas fuese secundario a la depleción de potasio. Tal suposición venía valorizada por el hecho de que, como demostraron **Meng y Kroneberg** (15), la hiperglicemia por hidrocortizida quedaba bloqueada por la administración oral de cloruro de potasio y, por otra parte, la acción diabética no se observaba nunca en los tratados con antikaluréticos.

Otro efecto indeseable de los salidiuréticos va a cargo del ácido úrico. En efecto, clínica y experimentalmente se ha demostrado que los salidiuréticos aumentan significativamente los niveles hemáticos de ácido úrico (27, 29). La interferencia sobre la eliminación de ácido úrico que ejercen los salidiuréticos parece deberse a una acción competitiva a nivel del túbulo distal. Como otras sustancias, el ácido úrico es reabsorbido en el túbulo proximal y segregado en el distal. Con los salidiuréticos se verifica una verdadera y propia competición a nivel del túbulo distal y la eliminación del salidiurético tiene lugar a expensas del ácido úrico, cuya tasa plasmática aumenta. No obstante, este efecto es reversible con rapidez suspendiendo la administración de salidiuréticos.

Estos datos permiten comprender cómo durante el tratamiento con salidiuréticos pueden presentarse verdaderas crisis de gota, en especial en sujetos particularmente predispuestos.

Estas indeseables acciones sobre el recambio glicídico y sobre la excreción de ácido úrico que la investigación farmacológica, efectuada para determinar el grado de tolerancia, no había atendido, ha sido revelada en clínica justamente en los tratamientos prolongados como por ejemplo se realizan en la terapéutica de la hipertensión arterial.

Sin querer disminuir la importancia que tienen los salidiuréticos en la terapéutica de la hipertensión, debemos conocer dichos efectos indeseables de forma que los podamos corregir cuando se produzcan, en especial en los sujetos predispuestos tal la prediabetes o bien los uricémicos.

## RESUMEN

Considerando los criterios de clasificación de las distintas formas de hipertensión arterial propuesta por **Laragh** guiados por la actividad renínica plasmática, se analizan los mecanismos de acción, las indicaciones y los efectos colaterales de los diversos salidiuréticos en la terapéutica de la hipertensión arterial.

## SUMMARY

Mechanisms of action, indications, and side effects of saluretics in the therapy of arterial hypertension are studied. Hypertension is classified in three types, according **Laragh**: a) Low Renin and high sodium plasmatic level, b) high plasma Renin activity, and c) both mechanisms. Treatment of choice in each type is described.

## BIBLIOGRAFIA

1. **Bartorelli, C.; Gargano, N., y Leonetti, G.:** Deplezione e rioplezione potassica negli ipertesi sottoposti a terapia diuretica di lunga durata. «Terapia Anti-ipertensiva, Ed. Italiana», pág. 445, 1966.
2. **Bloch, R. y Spach, M. O.:** Le traitement de l'hypertension artérielle par les diurétiques. «J. Méd. Strasbourg», 3:579, 1972.
3. **Brunner, H. R.; Gavros, H., y Laragh, J. H.:** L'inibizione specifica del sistema renina-angiotensina come chiave per comprendere la regolazione della pressione arteriosa. «Progr. Pat. Cardiov.», 18:463, 1975.
4. **Canon, P. J.; Anus, R. P., y Laragh, J. H.:** Methylenebutynyl phenoxacetic acid. Nevel and potent natriuretic and diuretic. «J.A.M.A.», 185:854, 1963.
5. **Cier, J. F.:** Les perturbations de l'équilibre ionique dans l'hypertension artérielle expérimentale. «Actualités de physiologie pathologiques», 2 series, Masson et Cie., éd., 1968, 57.
6. **Cier, J. F. y Froment, A.:** Le sodium dans l'hypertension expérimentale. «Pathologie et Biologie», 13:1052, 1965.
7. **Cospite, M. y Palazzoadriano, M.:** Benzotiazidici e metabolismo glicidico. Influenza della curva glicemica da carico. «Clin. Terap.», 25:337, 1963.
8. **Davidov, M.; Kakaviatos, N., y Finnerty, F. A., Jr.:** Antihypertensive properties of Furosemide. «Circulation», 36:125, 1967.
9. **Demartini, F. E.; Wheaton, E. A.; Healey, L. A., y Laragh, J. H.:** Effects of chlorothiazide on the renal excretion of uric acid. «Am. J. Med.», 32:572, 1962.
10. **Finnerty, F. A.; Davidov, M., y Kakaviatos, N.:** Relation of sodium balance to arterial pressure during drug-induced saluresis. «Circulation», 37:175, 1968.
11. **Green, D. M.; Reynolds, T. B., y Girard, R. J.:** Mechanisms of desoxycorticosterone action; effects on tissue sodium concentration. «Am. J. Physiol.», 105:181, 1955.
12. **Hagemeyer, F.; Rosin, G., y Schofferniels, E.:** Flux ionique dans la paroi artérielle de l'aorte de Rot. «Arch. Inter. Physiol.», 74:324, 1966.
13. **Hollis, W.:** Aggravation of diabetes mellitus treatment with chlorothiazide. «J.A.M.A.», 176: 947, 1961.
14. **Laragh, J. H.:** Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension: the use of renin and aldosterone profiles. «Am. J. Med.», 55:261, 1973.
15. **Meng, K. y Gronenberg, G.:** Untersuchungen und der Ratte zue Frage der diabetogenen Wirkung von Saluretica. «Nahrung Schmieberg Arch. exp. Path. u. Pharmak.», 251:433, 1965.
16. **Milliez, P.:** Role of the kidney in the onset and permanence of arterial hypertension. «Rev. Franc. Etud. Clin. Biol.», 6:641, 1961.
17. **Palazzoadriano, M.; Cospite, M., y Campesi, G.:** Benzotiazidici e metabolismo glicidico. Effetti del trattamento protratto con idroclorotiazide sul ricambio dei carboidrati. «Clin. Terap.», 35:545, 1965.
18. **Raab, W.:** Transmembrane cationic gradient and blood pressure regulation. Interaction of corticoids, catecholamines and electrolytes on vascular cells. «Am. J. Cardiol.», 4:752, 1959.

19. **Rosennan, R. H.; Freed, C. S., y Friedsmann, M.:** The peripheral vascular reactivity of potassium-deficient rats. «Circulation», 5:412, 1952.
20. **Runyan, J. W.:** Influence of thiazides diuretics on carbohydrate metabolism in patients with mild diabetes. «New Engl. J. Med.», 267:541, 1962.
21. **Sagild, U.; Andersen, V., y Andersen, P. B.:** Glucose tolerance and insulin responsiveness in experimental potassium depletion. «Acta Med. Scand.», 169:243, 1961.
22. **Schwartz, J. y Spach, M. O.:** Les médicaments hypotensives. «Bordeaux Médical», 6:1821, 1971.
23. **Shapiro, A.; Benedik, T. G., y Small, J. L.:** Effect of thiazides on carbohydrate metabolism in patients with hypertension. «New Engl. J. Med.», 265:1028, 1961.
24. **Sugar, S. T.:** Diabetic acidosis during chlorothiazide therapy. «J.A.M.A.», 175:618, 1961.
25. **Tobian, L. y Binion, J. T.:** Tissue cations and water in arterial hypertension. «Circulation», 5:754, 1952.
26. **Tobian, L. y Redleaf, P. D.:** Ionic composition of the aorta in renal and adrenal hypertension. «Am. J. Physiol.», 325:192, 1958.
27. **T'sai Fan Yu y Gutman, A. B.:** Study of the paradoxical effects of salicylate in low, intermediate and high dosage of the renal mechanism for excretion of urate.
28. **Zanchetti, A.:** Traitement diurétique prolongé, hypokaliémie et médicaments rétenteurs de potassium. «Bull. Soc. Intern. Cardiol.» Edition Française, 1975.
29. **Zins, G. R. y Weiner, I. M.:** Bidirectional urate transport limited to the proximal tubule in dogs. «Am. J. Physiol.», 215:411, 1968.