

**Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF)**

**Grupo Nacional de Medicina General Integral**

**BOLETÍN DE INFORMACIÓN TERAPÉUTICA PARA LA APS**

**Boletín No. 3 Enero - Febrero 1997**

### **PAPEL DE LOS DIURÉTICOS EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

Los **diuréticos tiacídicos** han sido los fármacos más utilizados en los últimos 35 años y de los que más experiencia de uso se tiene en el tratamiento de la hipertensión arterial. Durante la última década y con la introducción de los nuevos antihipertensivos se ha suscitado una intensa controversia sobre su lugar en terapéutica. En el presente número se actualizan los conocimientos sobre estos fármacos.

#### **Eficacia**

Están considerados, junto con los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, los fármacos de primera línea en el tratamiento inicial de la hipertensión leve o moderada. Los resultados de ensayos clínicos controlados han mostrado su eficacia para reducir las cifras de presión arterial y disminuir la morbimortalidad de causa cardiovascular (accidente vascular cerebral, infarto agudo del miocardio) en pacientes hipertensos.

Un metanálisis publicado en 1990 mostró que el tratamiento antihipertensivo con diuréticos y bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos reducía la incidencia de accidente vascular cerebral en un 33-50%, infarto agudo de miocardio y la mortalidad global.

Los ensayos clínicos realizados en ancianos con hipertensión sistólica aislada (SHEP=*systolic hypertension elderly program*) y con cifras de presión arterial diastólica superiores a 90 mmHg (EWPHE=*European working party on hypertension in the elderly*; STOP-hypertension=*Swedish trial on old patients with hypertension*) han mostrado que los diuréticos tiacídicos reducen la incidencia de accidentes vasculares cerebrales, acontecimientos cardiovasculares y la mortalidad.

#### **Mecanismo de acción de las tiacidas**

Los diuréticos tiacídicos disminuyen inicialmente la presión arterial mediante una reducción del volumen plasmático y su efecto a largo plazo se asocia a una disminución de la resistencia vascular periférica.

## **Efectos indeseados**

El efecto indeseado descrito con mayor frecuencia es la hipopotasemia. Se trata de un efecto que se corrige con la reducción de las dosis y muy pocas veces obliga a la retirada del fármaco. Existe controversia sobre la necesidad de administrar suplementos de potasio. En la mayoría de ocasiones se trata de un cuadro leve bien tolerado por el paciente, sobre todo si las dosis administradas son bajas. Se recomienda una restricción moderada de la ingesta de sodio para disminuir la pérdida de potasio asociada al uso de tiacidas. Con dosis bajas, la mayoría de los pacientes no requieren suplementos de potasio y sólo una ingesta adecuada en la dieta (cítricos, plátanos, tomates, etc.) es suficiente. Otra alternativa en caso de hipopotasemia es añadir un diurético ahorrador de potasio, combinación que ha sido utilizada en algunos de los grandes ensayos clínicos realizados.

Otros efectos indeseados descritos son hiponatremia, hiperglucemia, elevación de las cifras de colesterol (sobre todo a expensas de lipoproteínas de baja densidad), impotencia y alteraciones neurológicas (somnolencia, sensación de vértigo). La hiperuricemia es un efecto indeseado frecuente pero en pocas ocasiones da lugar a un cuadro clínico de gota. Estos efectos dependen de la dosis, son reversibles y en la mayoría de las ocasiones no es necesario retirar el fármaco. Con menor frecuencia se han descrito cuadros de erupción cutánea, fotosensibilidad, reacciones de idiosincrasia (edema pulmonar no cardiogénico), discrasias hemáticas, ictericia colestásica, hipercalcemia, hipertrigliciridemia y pancreatitis.

En ensayos clínicos recientes que comparan diferentes dosis se ha demostrado que con dosis bajas de 12,5 a 25 mg (tabla 1) se obtiene una disminución similar de la presión arterial y disminuye considerablemente la incidencia e intensidad de los efectos indeseados.

## **Interacciones farmacológicas**

En los pacientes tratados con digitálicos, que toman simultáneamente diuréticos tiacídicos puede aparecer hipopotasemia y aumentar así el riesgo de intoxicación digitálica. El efecto hiperglucemiante de las tiacidas puede incrementar las necesidades de insulina o de hipoglucemiantes orales en pacientes diabéticos. Los diuréticos pueden favorecer el riesgo de fallo renal inducido por los AINEs y éstos, a su vez, pueden disminuir los efectos terapéuticos de los diuréticos en pacientes tratados simultáneamente con ambos fármacos.

## **Otras consideraciones**

Los diuréticos tiacídicos son especialmente útiles en pacientes hipertensos de raza negra y en pacientes de edad avanzada (tabla 2). Es conveniente recordar que estos fármacos potencian el efecto de los demás grupos de antihipertensivos. La mayoría de los pacientes responden a las tiacidas en 2 a

4 semanas, por lo que la dosificación no debe ser incrementada a intervalos de tiempo inferiores.

Los **diuréticos del asa** son menos efectivos que los tiacídicos en el tratamiento de la hipertensión arterial. Su corta duración de acción, que implicaría la necesidad de administrar varias dosis al día y su perfil de efectos indeseables similar al de las tiacídicos (a diferencia de éstos, producen hipocalcemia) pero con trastornos hidroelectrolíticos más severos, los hacen menos adecuados para el uso habitual,. Los diuréticos del asa están indicados en pacientes hipertensos con insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal crónica con un filtrado glomerular inferior a 30 ml/min y/o creatinina sérica  $\geq 221$   $\mu\text{mol/l}$ . También son útiles en crisis hipertensivas con edema agudo de pulmón o fallo renal.

Los diuréticos **ahorradores de potasio** pueden ser útiles en pacientes hipertensos con, tendencia a la hipopotasemia o intolerancia a la glucosa y son de elección en el tratamiento del hiperaldosteronismo primario. Aunque pueden producir hiperuricemia, este efecto es menos frecuente que con las tiacidas; por esta razón pueden ser una alternativa si se presenta dicho problema.

## Conclusiones

Los diuréticos tiacídicos siguen siendo fármacos de primera línea para el tratamiento de la hipertensión arterial. Junto con los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, son hasta ahora, los antihipertensivos mejor estudiados y los únicos con los que se ha demostrado una reducción de la morbimortalidad de causa cardiovascular en pacientes hipertensos. Sus efectos indeseados pocas veces tienen una repercusión clínica importante y su incidencia se reduce considerablemente con las dosis recomendadas en la actualidad. Los diuréticos tiacídicos son fármacos eficaces, seguros y económicos. Los diuréticos del asa sólo se indican de manera sistemática en hipertensos con insuficiencia renal crónica y los ahorradores de potasio no deben indicarse de forma rutinaria.

**Tabla 1.** Dosificación de los diuréticos.

Fármaco	Rango de dosis (mg)	Intervalo dosificación (horas)
Hidroclortiacida	12.5 - 50	24
Clortalidona	12.5 - 50	24
Furosemida	20 - 320	8 - 12
Espironolactona	25 - 100	12 - 24

**Tabla 2.** Indicaciones de los diuréticos en la hipertensión arterial

<b>Fármacos</b>	<b>Indicaciones</b>
Hidroclortiacida ó Clortalidona	<ul style="list-style-type: none"><li>• HTA primaria leve-moderada sin enfermedades concomitantes</li></ul> <ul style="list-style-type: none"><li>* Ancianos</li></ul>
Furosemida	<ul style="list-style-type: none"><li>* Pacientes de raza negra</li><li>* Insuficiencia cardíaca</li><li>* Insuficiencia renal</li></ul>
Espironolactona	<ul style="list-style-type: none"><li>* Insuficiencia cardíaca</li><li>* Hipopotasemia inducida por otros diuréticos</li><li>* Hiperaldosteronismo</li></ul>

### **PAPEL DE LOS BLOQUEADORES b -ADRENÉRGICOS EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

Los bloqueadores b -adrenérgicos constituyen uno de los grupos farmacológicos mejor estudiados y más utilizados durante los últimos 25 años para el tratamiento de la hipertensión arterial. En la actualidad se consideran, junto con los diuréticos, los fármacos de primera línea en el tratamiento inicial de la hipertensión leve y moderada.

#### **Eficacia**

Los resultados de los ensayos clínicos controlados han mostrado su eficacia para reducir las cifras de presión arterial y disminuir la morbimortalidad de causa cardiovascular (accidente vascular cerebral, infarto agudo de miocardio) en pacientes hipertensos. Un metanálisis publicado en 1990 mostró que el mayor beneficio en la reducción de la mortalidad asociada a enfermedad coronaria se obtenía con los bloqueadores b -adrenérgicos frente a otros grupos de fármacos antihipertensivos. Estos resultados hacen suponer que, aparte del papel de la reducción de la presión arterial sobre la mortalidad coronaria, estos fármacos poseen un efecto cardioprotector que contribuye a la reducción de la mortalidad en estos pacientes. Por otra parte, los ensayos clínicos realizados en prevención secundaria del infarto de miocardio han mostrado que el tratamiento a largo plazo con bloqueadores b -adrenérgicos reduce la mortalidad en un 20% y la incidencia de reinfartos no mortales en un 25%. Por ello, se considera que los bloqueadores b -adrenérgicos están especialmente indicados en el tratamiento a largo plazo de pacientes con

hipertensión arterial y antecedentes de cardiopatía isquémica, sobre todo en la prevención secundaria del infarto agudo de miocardio (tabla 1).

### **Mecanismo de acción**

Son fármacos de estructura química muy similar que producen un bloqueo competitivo y reversible de la respuesta mediada por las catecolaminas a través de la estimulación de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos. Pueden tener la misma afinidad por los receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$  (bloqueadores no selectivos) o mayor afinidad por los receptores  $\beta_1$  (cardioselectivos). El efecto antihipertensivo se consigue a través del bloqueo de los receptores  $\beta_1$ , tanto para los no selectivos como para los cardioselectivos.

Existen diferencias farmacológicas entre atenolol y propranolol que pueden tener relevancia clínica y que se deben tener en cuenta a la hora de elegir un bloqueador  $\beta$ -adrenérgico para el tratamiento de un paciente hipertenso. Estas diferencias entre los preparados hacen referencia sobre todo a la liposolubilidad, cardioselectividad y duración del efecto (tabla 2).

Aunque los bloqueadores cardioselectivos, como el atenolol, presentan la ventaja teórica de que no aumentan la resistencia de las vías aéreas, las dosis utilizadas en la hipertensión arterial pueden producir broncoespasmo. Por ello no se recomienda su uso en pacientes con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

### **Efectos adversos**

Los efectos adversos más frecuentes están en relación con el bloqueo de los receptores  $\beta$ . Sobre el *sistema cardiovascular* pueden inducir insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes susceptibles, o exacerbarla en aquéllos con insuficiencia cardíaca compensada. A pesar de que la bradicardia es una respuesta normal al bloqueo  $\beta$ -adrenérgico, los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos pueden provocar bradiarritmias severas en los pacientes con defectos parciales o completos de la conducción auriculoventricular. Pueden reducir la tolerancia al ejercicio. Se han descrito casos de fenómeno de Raynaud. La supresión brusca de los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos después de tratamientos prolongados puede producir un efecto rebote que se traduce en crisis hipertensivas. En pacientes con cardiopatía isquémica, la supresión brusca de estos fármacos puede empeorar el cuadro e incluso aumentar el riesgo de muerte súbita. En estos casos, parece prudente disminuir la dosis de forma gradual durante 10 a 14 días y restringir el ejercicio durante este período.

Sobre el *aparato respiratorio* el bloqueo de los receptores  $\beta_2$  puede provocar broncoconstricción. Los cardioselectivos suelen inducir menos broncoespasmo, aunque a dosis terapéuticas pueden perder esta selectividad.

Sobre el *metabolismo*, los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos pueden enmascarar un episodio de hipoglicemia y retrasar la recuperación de la hipoglicemia inducida por insulina por lo que en pacientes diabéticos se recomienda utilizarlos con precaución y son preferibles los agentes cardioselectivos.

Pueden producir alteración del metabolismo lipídico porque elevan las concentraciones de triglicéridos y reducen las lipoproteínas de alta densidad. Estos efectos son menos pronunciados con los agentes cardioselectivos.

Sobre el *sistema nervioso central* los efectos indeseados atribuibles a estos fármacos incluyen fatiga, trastornos del sueño y depresión que pueden ser más frecuentes con el propranolol. *Otros efectos* indeseados poco frecuentes incluyen cuadros de impotencia, constipación, diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos, reacciones cutáneas, prurito y alopecia reversible.

### **Interacciones farmacológicas**

El hidróxido de aluminio y la colestiramina disminuyen la absorción de los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos. La fenitoína, el fenobarbital, la rifampicina y la nicotina son inductores enzimáticos hepáticos por lo que pueden disminuir las concentraciones plásmicas de estos fármacos, sobre todo del propranolol. Por su acción sobre el flujo sanguíneo hepático, la cimetidina y la hidralazina pueden aumentar su biodisponibilidad. Los antiinflamatorios no esteroideos atenúan el efecto antihipertensivo de los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, probablemente por la inhibición de la síntesis vascular de prostaglandinas y la retención de sodio.

### **Otras consideraciones**

Todos los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos son igualmente eficaces a dosis equivalentes. Los grupos de población que suelen presentar una menor respuesta a estos fármacos son los pacientes de raza negra. También podría ser menor la respuesta en ancianos o fumadores. Se ha demostrado su eficacia para todos los grados de hipertensión arterial.

### **Conclusiones**

Los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos se consideran fármacos de primera línea para el tratamiento de la hipertensión arterial. Los ensayos clínicos realizados han mostrado su eficacia en reducir la presión arterial y la morbimortalidad de origen cardiovascular. Son especialmente eficaces en pacientes hipertensos con antecedentes de cardiopatía isquémica (sobre todo después de un infarto agudo de miocardio), en jóvenes y en no fumadores. Pueden agravar la insuficiencia cardíaca congestiva y, al igual que en pacientes con asma y/o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se debe evitar su uso. En pacientes diabéticos con tendencia a hacer episodios de hipoglicemia y en insulinodependientes, se deben emplear con precaución y en estos casos es preferible un agente cardioselectivo.

**Tabla 1.** Indicaciones, precauciones y contraindicaciones de los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos en pacientes hipertensos.

<b>Indicaciones</b>	<b>Contraindicaciones</b>	<b>Precauciones</b>
Pacientes jóvenes.	Asma bronquial	Diabetes, sobre todo insulín dependiente
Antecedentes de infarto agudo de miocardio sin evidencia de insuficiencia cardíaca	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Enfermedad arterial periférica oclusiva
Angina de pecho	Insuficiencia cardíaca congestiva	Fenómeno de Raynaud
Hipertensión relacionada con taquicardia y gasto cardíaco elevado	Trastornos de la conducción auriculoventricular	Dislipidemias
Glaucoma	Bradicardia	En insuficiencia hepática hay que evitar el propranolol
Cefalea migrañosa		En insuficiencia renal hay que evitar el atenolol

**Tabla 2.** Características farmacológicas y dosificación de los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos.

<b>Fármacos</b>	<b>cardio-selectividad</b>	<b>liposolubilidad</b>	<b>actividad agonista parcial</b>	<b>Rango de dosis g/día</b>	<b>Intervalo de dosificación</b>
Propranolol	no	si	no	40-320 mg	24 h
Atenolol	si	no	no	25-100 mg	24 h

**En el próximo número, brindaremos información sobre el papel que juegan actualmente en la HTA los bloqueadores de los canales del calcio y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs).**

**Coordinador :** Dr. Eduardo Vergara Fabián

**Comité de redacción :** Dra. Cires Pujol, Miriam Especialista en Farmacología.- Dr. Díaz Alonso Guillermo Especialista en MGI.- Dr. Furones Mourelle, Juan Antonio Especialista en Farmacología.- Dr. Silva Herrera, Lázaro Especialista en MGI.- Dr. Vergara Fabián, Eduardo Especialista en MGI.- Dra. Zapata Martínez, Alicia Especialista en Farmacología.

**Colaboradores :** Para la confección de este número contamos con la valiosa colaboración de los Dres. Monserrat Bosch, Eduard Diogene, Joan-Ramon Laporte y Roser Llop, Especialistas en Farmacología Clínica del Instituto Catalán de Farmacología. Además ha colaborado con nosotros la Lic. Iliana Martínez Heredia.

**Auspicia :** Organización Panamericana de la Salud (OPS)

Organización Mundial de la Salud (OMS)

Dirección Nacional de Servicios Ambulatorios (MINSAP)

