

Efecto hipotensor de la indapamida. La importancia "in vivo" de su acción diurética.

LUIS I. JUNCOS*, SONIA TURRADO*, NORMA YANGOSIAN*

JUAN C. CORNEJO**, CRISTINA FERRER*

* Cátedra de Medicina III, IV Unidad Académica. Hospital Misericordia. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba

** Instituto Privado de Especialidades Médicas, Córdoba

Se estudiaron dieciséis pacientes hipertensos, ocho con función renal clínicamente normal y ocho con insuficiencia renal crónica terminal. Al primer grupo se le administró indapamida en dosis de 5 mg dos veces al día durante tres días, observándose una caída del peso corporal y de las tensiones arteriales sistólicas y diastólicas. La disminución promedio del peso correlacionó positiva y significativamente con el descenso de ambos valores tensionales ($p < 0,01$). En el grupo de pacientes con insuficiencia renal se estudió el cambio producido en un período de tres días en peso corporal, tensión arterial y volumen urinario total producido. Las mismas observaciones fueron repetidas una semana después, pero mientras los pacientes tomaban indapamida en dosis de 10 mg dos veces al día. El peso corporal aumentó similarmente en ambos períodos y las tensiones arteriales sistólicas y diastólicas hicieron otro tanto. Los aumentos fueron significativos. Tanto en el período control como en el experimental, se observaron correlaciones positivas similares y estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre el aumento de peso corporal y las tensiones arteriales diastólicas. No así con los valores sistólicos. Al mismo tiempo el volumen urinario producido no se modificó con el tratamiento con indapamida ($p < 0,01$). Estos estudios muestran que, en presencia de una respuesta diurética adecuada, la indapamida es efectiva en reducir la tensión arterial sistólica y diastólica. Sin embargo en pacientes en los que la indapamida no puede inducir natriuresis debido al bajo filtrado glomerular, la tensión arterial no disminuye. En consecuencia, podemos aducir que el efecto vasodilatador directo de la droga in vivo es dependiente de su otra acción, la diurética.

Durante la última década se ha desarrollado un gran número de agentes útiles en la terapia de la hipertensión arterial, entre los que figuran varios con propiedades diuréticas. La indapamida, con acción sobre el túbulo distal, posee una serie de características químicas y farmacológicas en común con otros diuréticos hipotensores, tales como las benzotiadiácidas, la clortalidona, la quinetzona, la metolazona, la bumetanida y la furosemida. Todos ellos son compuestos halogenados (excepto la bumetanida) que poseen un grupo sulfamilo más o menos ligado a un anillo benzénico. Los efectos natriuréticos principales ocurren al nivel diluyente del túbulo en sus porciones medulares y corticales. Si bien hay diferencias en potencia y en duración de la acción, todos ellos poseen leve acción inhibidora de la anhidrasa carbónica; todos causan expoliación de potasio y magnesio;⁶ y finalmente todos disminuyen la resistencia vascular periférica total, lo que es dependiente de un balance negativo del sodio.^{4, 10, 15}

Se ha sugerido que la indapamida produce un efecto vasodilatador directo por un bloqueo en el ingreso del calcio al interior del músculo liso.¹⁶ *In vivo* esto puede ser dependiente del estado del balance del sodio y calcio extracelulares.

En otras palabras, no se ha definido satisfactoriamente si la vasodilatación puede ser una variable independiente en el descenso de la presión arterial.

Nuestro grupo decidió evaluar la respuesta a la indapamida en dos muestras de pacientes. La primera, que sirvió de control, consistía en pacientes hipertensos que por no tener la función renal conservada respondieron con diuresis. El segundo grupo se formó con pacientes hipertensos cuyo filtrado glomerular era tan bajo que no se podía inducir

diuresis incluso con dosis dobles respecto de las usadas en el grupo control. Los resultados muestran que, en ausencia de diuresis, el efecto vasodilatador de la indapamida no existe o es mínimo y no puede compensar ni aun parcialmente el resultado de la expansión extracelular.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron ocho pacientes con hipertensión arterial (grupos I y II de la clasificación de la OMS), en quienes los antecedentes personales, el examen físico y los estudios radiológicos y de laboratorio no habían demostrado una causa para su cuadro hipertensivo y que presentaban niveles plasmáticos de creatinina normales (0,8-1,4 mg/dl) (Grupo I). A todos estos pacientes se los pesó con bata de consultorio solamente, y luego de permanecer sentados por 10 minutos se les tomó la presión arterial sistólica (fase 1 de Korotkoff) con manguito convencional y tensiómetro de mercurio. Durante los próximos tres días los pacientes recibieron indapamida 5 mg dos veces al día por vía oral. Al cuarto día, y antes de tomar su próxima dosis, los pacientes fueron una vez más pesados y las tensiones arteriales medidas en las mismas condiciones. Ninguno de los pacientes tomó ningún otro medicamento durante la semana previa al estudio y tampoco durante el período que duró el mismo.

Para el segundo grupo se seleccionaron ocho pacientes con hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica terminal que requerían tratamiento hemodialítico crónico iterativo (filtrado glomerular de menos de 7 cc/min) (Grupo II). En un primer período (control) se determinó peso y presión arterial en posición sentada una hora después de terminada la tercera hemodiálisis de la semana. A continuación los pacientes recogieron el total de la orina producida hasta la próxima hemodiálisis (tres días después), en cuyo momento se determinó una vez más el peso y tensión arterial. Siete días después (período experimental) se repitió el mismo procedimiento, pero se agregó indapamida en dosis de 20 miligramos diarios por tres días. Durante todo el tiempo que duró el estudio y por siete días antes, los pacientes sólo tomaron hidróxido de aluminio y vitaminas y se mantuvo un régimen sin medicamentos antihipertensivos o cualquier otro que pudiera influir tanto en el peso como en el estado cardiovascular.

Análisis estadístico: Las variables peso corporal y tensión arterial fueron analizadas en ambos grupos mediante análisis de varianza con separación por bloques, que para este caso es equivalente a un test "t" de Student para datos apareados. El Grupo II además fue analizado mediante el método

de la menor diferencia significativa (*least significant difference*) comparando: a) primera y segunda determinación del período control; b) primera y segunda determinación del período experimental, y c) diferencia lograda en el período control *versus* diferencia lograda en el período experimental. El volumen urinario fue analizado suponiendo una distribución log-normal.

RESULTADOS

La Tabla 1 muestra los valores de creatininemia, así como los pesos corporales y tensiones arteriales diastólicas y sistólicas, obtenidos antes y después del tratamiento con indapamida en el Grupo I. En todos los pacientes se produjo una reducción del peso corporal, cuyo promedio fue de 1,36 kg. Si bien este cambio no alcanzó a ser estadísticamente significativo, el descenso de peso se asoció con disminución de la tensión arterial sistólica en cinco pacientes y de la diastólica en siete de ellos. El cambio promedio del valor sistólico fue de -13,75 mmHg y el de la diastólica -12,50 mmHg, ambos estadísticamente significativos ($p < 0,01$) (Fig. 1). A pesar de que el cambio en el peso corporal de los pacientes no alcanzó significación estadística, hay una correlación positiva entre dicho descenso y el de la tensión arterial sistólica ($r = 0,85$, $p < 0,01$). Similarmente, hay una correlación positiva estadísticamente significativa entre la reducción de peso y la tensión arterial diastólica ($r = 0,94$, $p < 0,01$).

La Tabla 2 muestra los datos obtenidos en el Grupo II. En la mitad izquierda se observan los valores obtenidos durante el período control y en la mitad derecha aquellos observados en el período experimental, en que fueron tratados con indapamida. El volumen urinario promedio excretado en el período interdialítico durante el pe-

Tabla 1
Pacientes con función renal normal

Paciente	SCr*	Peso pre	Peso post	TA** pre	TA post
1	0,9	52,800	51,200	160/100	140/90
2	0,8	43,000	41,500	170/120	150/100
3	1,2	68,500	68,000	140/100	140/100
4	1,2	55,000	52,500	160/120	140/95
5	1,4	72,000	70,200	180/110	150/90
6	1,0	58,000	57,200	160/100	160/95
7	0,9	80,800	78,800	160/115	140/95
8	1,3	39,900	39,700	150/105	150/105
Promedio		58,750	57,387	160/108,7	146/96,2

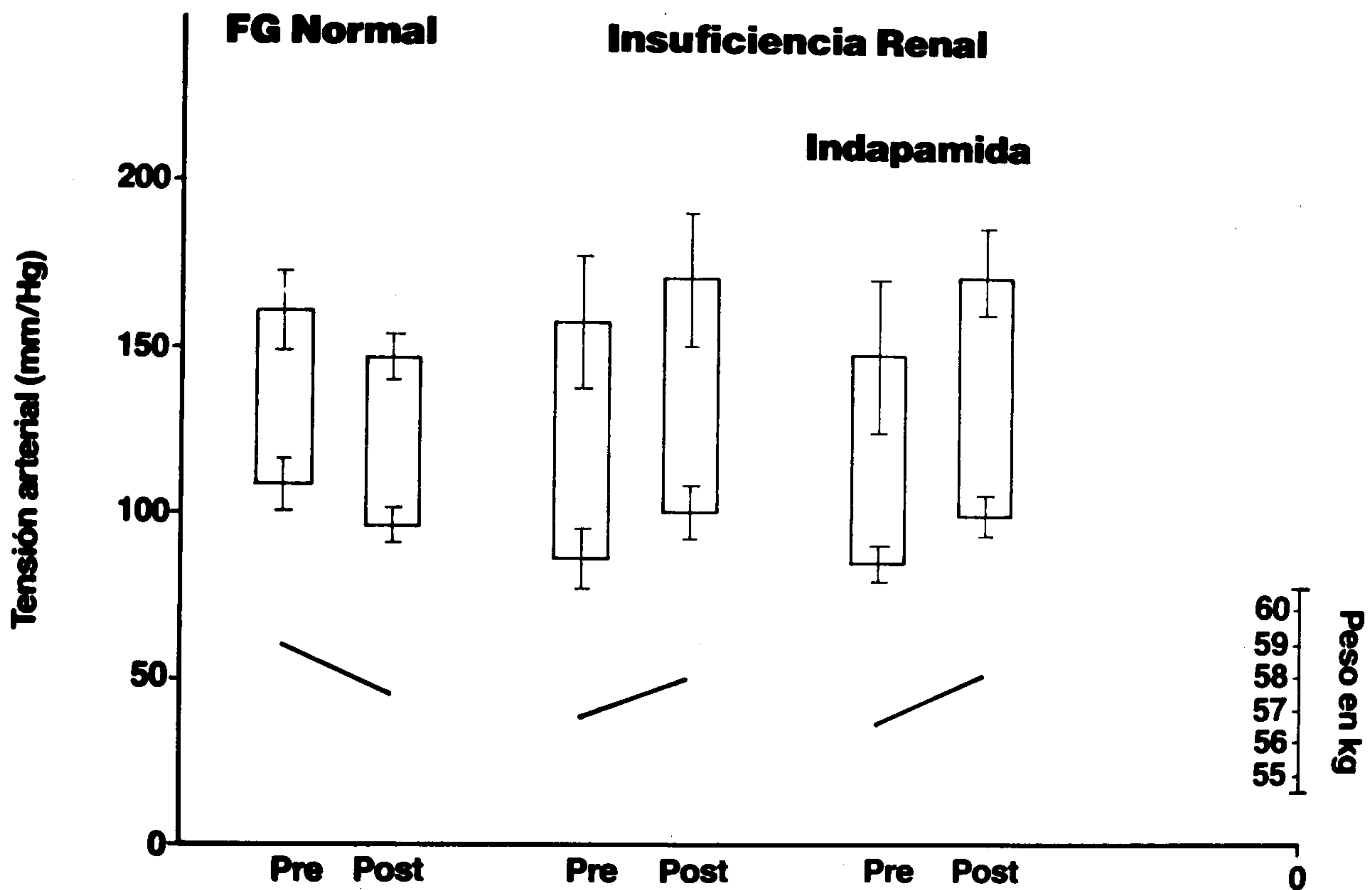


Fig. 1. Cambios en peso y presión arterial sistólica y diastólica en hipertensos con filtrado glomerular normal y en pacientes con insuficiencia renal. Estos, durante el período control, sin medicación, y en el período experimental, con indapamida. Valores promedios de tensiones sistólicas y diastólicas corresponden a los límites superior e inferior de cada barra.

río control, fue de 1.160 ml y durante el período experimental fue de 1.208 ml. Esta diferencia fue estadísticamente no significativa ($p > 0,01$) (Fig. 2). Durante el período control el peso corporal aumentó en todos los pacientes, obteniéndose un aumento promedio de 1,74 kg, lo que es

estadísticamente significativo ($p < 0,01$). En el período experimental también se observó aumento de peso entre la primera y segunda observación. Tal incremento de 1,5 kg es estadísticamente significativo también ($p < 0,01$). La presión arterial sistólica promedio aumentó 12,50 mmHg durante

Tabla 2
Pacientes con insuficiencia renal crónica

Paciente	Control							Experimental						
	VU c	Peso 1c	Peso 2c	TAS 1c	TAD 1c	TAS 2c	TAD 2c	VU exp	Peso 1exp	Peso 2exp	TAS 1exp	TAD 1exp	TAS 2exp	TAD 2exp
1	170	52,500	53,800	180	80	200	100	175	52,400	53,500	180	80	190	100
2	376	63,500	65,400	130	70	170	90	440	64,000	66,000	120	80	170	90
3	505	56,900	58,800	160	80	160	100	735	57,600	60,000	160	80	160	95
4	815	39,400	42,000	160	90	160	110	1,060	39,600	41,700	150	80	170	110
5	2,900	59,000	60,400	190	90	200	100	2,985	59,800	61,000	110	90	180	100
6	2,420	67,100	67,900	150	100	150	100	2,465	67,300	67,800	170	90	190	100
7	1,850	58,000	58,500	140	90	150	90	1,440	58,000	58,900	150	90	160	100
8	245	53,200	56,500	150	90	170	110	365	54,000	55,800	150	90	160	100
Promedio	1,160	56,130	57,870	157,5	86,2	170	100	1,208	56,580	58,080	148,75	85	172,50	99,37

VU=Volumen urinario. TAS=Tensión arterial sistólica. TAD=Tensión arterial diastólica. 1c=Observación al inicio del período control. 2c=Observación al final del período control. 1exp=Observación al inicio del período experimental. 2exp=Observación al final del período experimental.

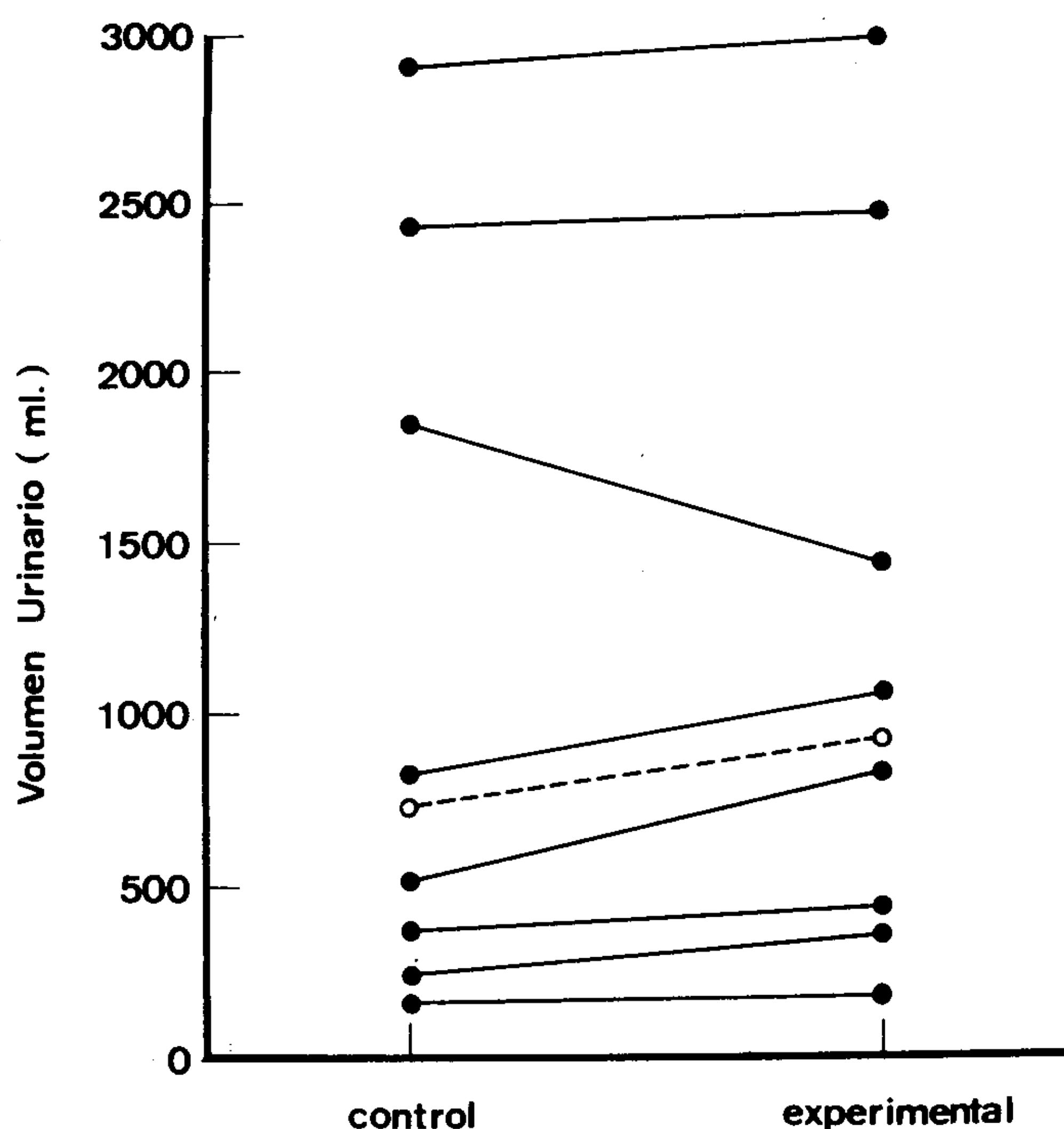


Fig. 2. Volúmenes urinarios observados en pacientes con insuficiencia renal terminal en el período interdialítico sin medicación (control) y con indapamida agregada (experimental).

el período control y 23,75 mmHg en el período experimental. Ambos incrementos promedio son estadísticamente significativos ($p < 0,01$). La presión arterial diastólica se elevó en el período control 13,75 mmHg y en el período experimental 14,37 mmHg. Ambos incrementos promedio son estadísticamente significativos ($p < 0,01$) (Fig. 1). El aumento de peso observado tanto en el período control como en el período experimental no se correlaciona significativamente con el aumento de tensión arterial sistólica. Sin embargo el aumento de la tensión arterial diastólica muestra una correlación positiva estadísticamente significativa con tal aumento del peso tanto en el período control como en el período experimental ($p < 0,05$ para ambos casos).

No hay diferencias significativas entre los cambios observados en peso y tensiones arteriales en el período control, comparados con los cambios de los mismos parámetros durante el período experimental.

DISCUSION

La indapamida es un derivado sulfonamídico (sulfamoilbenzamida) muy similar en su constitución a la metolazona, clorotiacida e incluso a la furosemida y la acetozolamida. Su acción sobre el segmento cortical diluyente es indudable.

Algunos estudios indican que la indapamida produce una disminución de la resistencia vascular periférica total,⁸ posiblemente en relación a una acción bloqueante sobre los canales del calcio.¹⁶ La droga reuniría así dos efectos farmacológicos importantes en el tratamiento de la hipertensión arterial: diuresis y vasodilatación.

Hace veinticinco años Hollander y su grupo¹² sugirieron que las tiacidas producían un descenso de la tensión arterial antes de que se observara una diuresis significativa. Las ideas de Hollander parecieron reforzarse con la demostración de que el diazóxido, una droga químicamente relacionada a las benzotiacidas, producían vasodilatación sin diuresis.^{2, 17} Sin embargo una serie de estudios posteriores mostraron fehacientemente que la disminución de la resistencia vascular periférica que producen las tiacidas es totalmente dependiente de un balance negativo del sodio y agua; en otras palabras, del mantenimiento del estado de contracción extracelular justamente por el efecto diurético.^{4, 5, 9, 10, 14, 15, 18, 23} Ulteriormente, Daniel y Tobias, separadamente, demostraron que los vasos de pacientes tratados con tiacidas disminuían su contenido de sodio, calcio y agua.^{3, 19, 20} Esto produciría una disminución del espesor de la pared vascular y en consecuencia un aumento del calibre de los lechos de resistencia. Por otra parte, es sabido también que la depleción salina disminuye la reactividad de los vasos a sustancias presoras tales como las catecolaminas y las angiotensinas.²² Esto último explicaría en parte la considerable elevación de la actividad renínica que se observa con cualquier tipo de balance negativo del sodio.

Nuestro grupo implementó este estudio a los fines de definir el grado de participación que le cabía a cada uno de los dos efectos farmacológicos que se acreditan a la indapamida. En el grupo de pacientes con función renal normal se observó una excelente respuesta hipotensora que se correlaciona positiva y significativamente con la pérdida de peso que ocurriera en todos los casos. En este sentido la falta de significación estadística en el descenso del peso corporal no coincide con la significación clínica, ya que es bien sabido que depleciones leves a moderadas del volumen extracelular inducen descensos de la tensión arterial, y en todos estos pacientes se observó tal fenómeno. De cualquier manera el efecto diurético de la droga es indiscutible.

En el período control en los pacientes con insuficiencia renal crónica se observó un aumento de los promedios de peso corporal y de tensiones arteriales sistólicas, habiendo una correlación positiva entre estos cambios. Este fenómeno es de común

observación en pacientes en tratamiento hemodialítico, y se considera que el aumento de los valores tensionales se debe a la expansión del espacio extracelular. Durante el período experimental, en este mismo grupo, los pacientes sufrieron un aumento de peso similar al del período control. Los volúmenes totales de orina producida entre diálisis tampoco difirieron entre períodos, a pesar de la administración de una dosis razonable de indapamida. Esto no es sorprendente, dado que el efecto de la droga y sus similares, sobre la reabsorción tubular de sodio, es mínimo o nulo en situaciones de filtrado glomerular tan bajo. Pero, debido a la falta de este efecto diurético, la indapamida no pudo evitar la leve a moderada elevación de la tensión arterial que usualmente ocurre en estas circunstancias.

Nuestros hallazgos coinciden con otros similares realizados con drogas diuréticas que disminuyen la resistencia vascular periférica, pero cuyo mecanismo hipotensor es últimamente dependiente de un balance negativo de sodio.^{7,13} Por supuesto, estos resultados no niegan un efecto directo de la droga sobre los vasos de resistencia, relacionado o no a los canales del calcio o a la reactividad vascular, pero indican que el efecto vasodilatador es, en última instancia, muy leve o dependiente de su efectividad diurética.

SUMMARY

Sixteen hypertensive patients, eight with normal renal function and eight with chronic renal failure were studied. The first group received indapamide 5 mg b.i.d. for three days. This treatment induced a fall in mean weight and systolic and diastolic blood pressures. There was a significant correlation between weight reduction and changes in both systolic and diastolic levels ($p < 0.01$). In the second group (with renal failure) we evaluated the changes in weight, arterial blood pressure and urine output in the three days between dialysis. The same parameters were checked again in the same interdialysis period but this time while the patients were taking indapamide 10 mg b.i.d. Body weight, and blood pressure increased significantly and similarly in both periods ($p < 0.05$ for each). There were statistically significant positive correlations between weight and diastolic blood pressure changes in both control and experimental periods. There was no change in urine output between periods ($p < 0.01$). These studies show that indapamide is effective whenever a diuretic response occurs. In patients with low glomerular filtration rate, the drug was unable to cause weight loss and

lowering of the blood pressure. Thus, we believe that any possible direct vasodilator effect of the drug is very mild or depends upon its diuretic action.

BIBLIOGRAFIA

1. Aoki VS, Brody J: The effect of thiazide on the sympathetic nervous system of hypertensive rats. *Arch Int Pharmacol* 177: 423, 1969.
2. Bartorelli C et al: Hypotensive and renal effects of diazoxide, a sodium-retaining benzothiadiazine compound. *Circulation* 27: 895, 1963.
3. Daniel EE: On the mechanism of antihypertensive action of hydrochlorothiazide in rats. *Circulation Res* 11: 941, 1962.
4. Dollery CT, Harrington M, Kaufman G: The mode of action of chlorothiazide in hypertension: With special reference to potentiation of ganglion-blocking agents. *Lancet* 1: 1215, 1959.
5. Dustan HP et al: A mechanism of chlorothiazide-enhanced effectiveness of antihypertensive ganglioplegic drugs. *Circulation* 19: 360, 1959.
6. Dyker T, Wester PO: Magnesium Replacement in Diuretic Therapy for Hypertension British.
7. Fallis N, Ford RV: Electrolyte excretion and hypotensive response. *JAMA* 176: 99, 1961.
8. Finch L, Hicks PE: Studies on the marked antihypertensive properties of indapamide (SE 1520) in rats and cats. *Br J Pharmacol* 58: 282, 1976.
9. Freis ED et al: Chlorothiazide in hypertension and normotensive patients. *Ann NY Acad Sci* 71: 450, 1958.
10. Freis ED: The effects of salt and extracellular fluid depletion on vascular responsiveness with particular reference to chlorothiazide. In Skelton FR (ed): *Hypertension, Proceedings Council High Blood Pressure Research*, November 1958. American Heart Association, New York, 1959.
11. Goldberg M, Beck LH, Puschett JB et al: Sites of action of benzothiadiazines, furosemide and ethacrynic acid. In: *Modern Diuretic Therapy in the treatment of cardiovascular and renal disease*, pp 135-147. Excerpta Medica, Amsterdam, 1973.
12. Hollander W et al: Studies on the antihypertensive action of chlorothiazide. *Clin Res* 6: 21, 1958.
13. Johnson OD, Ruchelman H, Ford RV: Diuretics and hypertension. Effect of sodium balance. *New Engl J Med* 267: 336, 1962.
14. Leth A: Changes in plasma and extracellular fluid volumen in patients with essential hypertension during long-term treatment with hydrochlorothiazide. *Circulation* 42: 479, 1970.
15. McLeod C et al: Sequential changes evoked by chlorothiazide in hypertensive patients. *Arch Intern Med* 106: 316, 1960.
16. Mironneau J, Gargouil YM: *La Revue de Medicine* 32: 26, 1977.
17. Rubien AA et al: Pharmacology of diazoxide, an antihypertensive, mondiuretic benzothiazine. *J Pharmacol Exp Ther* 136: 344, 1962.
18. Tarazi RC et al: Long-term thiazide therapy in essential hypertension. *Circulation* 41: 709, 1970.
19. Tobian L: Why do thiazide diuretics lower blood pressure in essential hypertension. *Ann Rev Pharmacol* 7: 399, 1967.
20. Tobian L, Janecek J, Tombaulian A, Ferreira D: Sodium and potassium in the walls of arterioles in experimental renal hypertension. *J Clin Invest* 40: 1922, 1961.
21. Villarreal H, Exaire JE, Revollo A et al: Effects of chlorothiazide on systemic hemodynamics in essential hypertension. *Circulation* 26: 405, 1962.
22. Wanko A, Freis ED: Altered vascular responsiveness following chlorothiazide or mercurial diuresis in normotensive subjects. *Circulation* 18: 792, 1958.
23. Winer BM: The antihypertensive actions of benzothiadiazines. *Circulation* 23: 211, 1961.