

Acción antihipertensiva de la hidroclorotiazida sola y combinada con potasio oral

Por los Dres. JOSE MENDELZON, ROBERTO VEDOYA,
BERNARDO HUGO ACUESTA y MARIA CELIA FERNANDEZ

La importancia del ion sodio en la patología y en la terapéutica de la hipertensión arterial es ampliamente conocida y ha sido exhaustivamente estudiada. No ha ocurrido lo mismo con el ion potasio, a pesar de la relación estrecha que existe en el metabolismo de ambos cationes.

A partir de 1956, con la aparición de la clorotiazida primero (1) y los diferentes derivados tiazídicos después, comienzan a observarse cada vez con mayor frecuencia los efectos perjudiciales que puede provocar la acción kalurética de los mismos, especialmente relacionados con problemas de arritmias cardíacas. De ahí que se hiciera muy común el agregado de potasio oral en la terapéutica diurética, al comienzo en forma de cloruro de potasio y más adelante, para solucionar problemas de dosificación útil y evitar la posibilidad de lesiones intestinales (2, 3, 4), en forma de gluconato, que por buena tolerancia y bajo nivel de efectos colaterales, difundió ampliamente su uso. Dado que al mismo tiempo los derivados tiazídicos demostraron poseer un eficaz efecto antihipertensivo (5, 6, 7, 8), su uso se ha generalizado en el tratamiento de la hipertensión arterial, y concomitantemente el del gluconato de potasio oral, para contrarrestar los efectos de la hipopotasemia en esos enfermos.

No existen, sin embargo, mayores estudios sobre qué influencia puede ejercer el agregado oral de este ion

sobre las cifras tensionales, a pesar de que ya en 1928 Addison (9) había dicho que "la persistencia de la hipertensión arterial en este continente se debe en gran parte a la dieta pobre en potasio y al uso excesivo de la sal". Este concepto sirve de base a Priddle (10) para hacer notar que "en todos los casos con hipertensión arterial fija debe continuarse indefinidamente con dieta hiposódica y en muchos casos con alta ingesta de potasio".

No son concordantes las opiniones a este respecto, ya que si bien algunos autores (11, 12, 13), coinciden en que el potasio puede ayudar a disminuir la tensión arterial en hipertensos, otros en cambio dicen que el mismo no posee ninguna influencia sobre las cifras tensionales (14, 15, 16, 17, 18). Incluso Hazard y cols. (19), en un trabajo experimental hecho en ratas, encuentran que la administración de potasio tiene un efecto hipertensor.

Desde otro punto de vista, el uso de drogas capaces de retener potasio: espironolactonas (20), triamtirene (21) y clorhidrato de amiloride (22), pueden potenciar moderadamente el efecto antihipertensivo de los diuréticos.

Otro hecho que ha llamado nuestra atención es que el ácido etacrínico y el furse mide, que poseen una acción diurética y natriurética mucho más intensa que la hidroclorotiazida, tienen sin embargo un poder antihipertensivo menor (23), planteándose el interrogante sobre si este menor efecto no puede deberse a la menor kaluresis que esos diuréticos provocan en relación con las tiazidas.

Trabajo del Centro de Estudios Cardiovasculares "Dr. Eduardo Braun Menéndez", Hospital Rawson, Buenos Aires, Argentina.

Tratando de aclarar este problema, decidimos estudiar qué influencia ejerce sobre el efecto antihipertensivo de los derivados tiazídicos el agregado de gluconato de potasio por vía oral.

MATERIAL Y METODO

Se seleccionaron 20 pacientes ambulatorios que tuvieran una hipertensión arterial estabilizada, para lo cual a cada uno de ellos se le suspendió toda medicación antihipertensiva por un lapso de tres semanas por lo menos, luego de lo cual se hicieron controles tensionales cada 3 a 5 días, en posición acostada y de pie, después de un reposo de 15 minutos y efectuando tres tomas por vez en cada posición. Si durante este período las cifras tensionales se mantenían estables por lo menos en cuatro tomas, el paciente era incluido en nuestro estudio y el promedio de estos controles se consideró como presión de control. En ese momento el enfermo era medicado con hidroclorotiazida* a la dosis de 50 mg por día o con placebo, con la técnica de la permutación y con doble ciego, por un lapso de un mes para cada uno, haciendo contro-

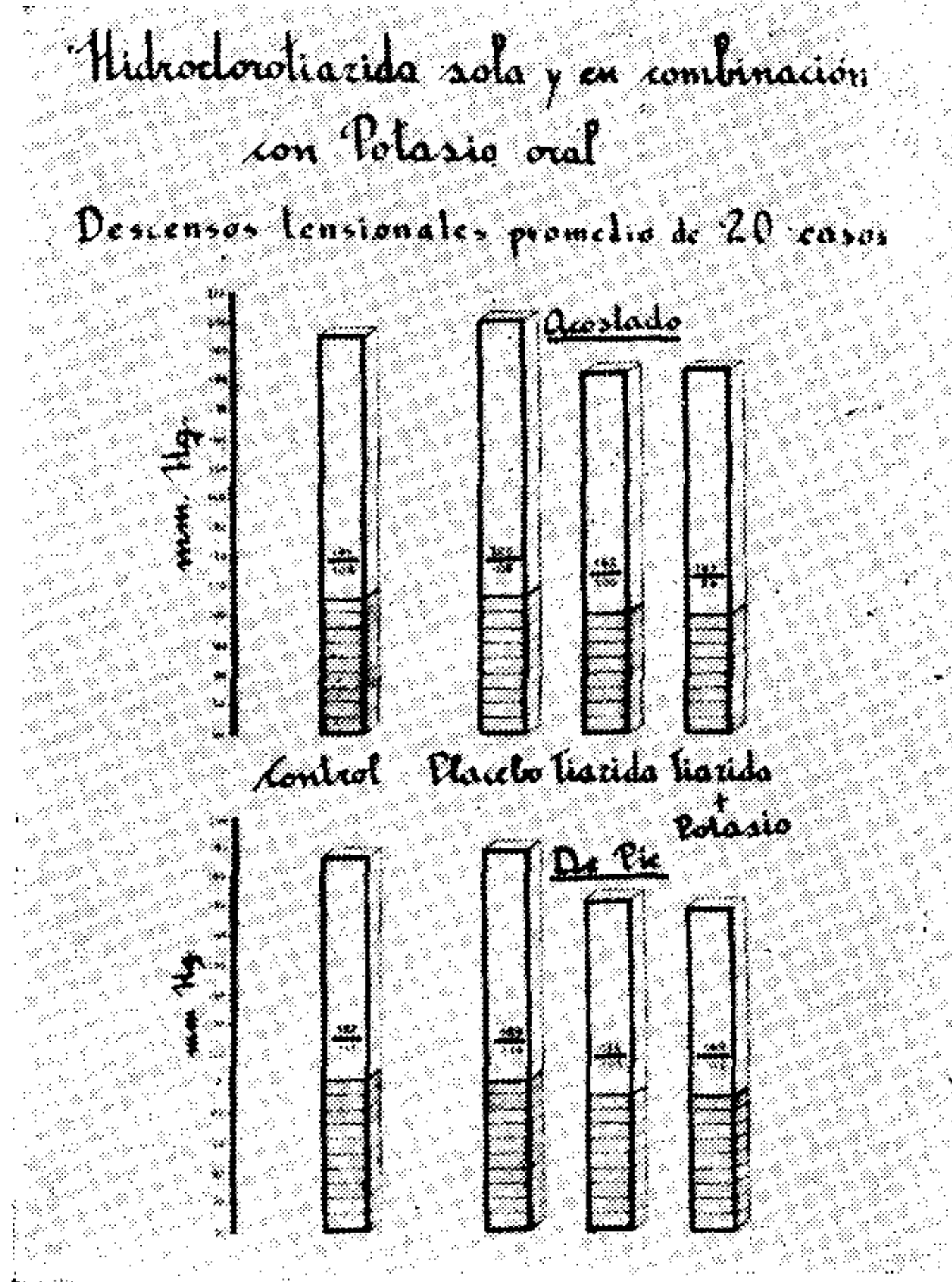


GRAFICO 2. — La administración de 50 mg diarios de hidroclorotiazida descendió la kalemia de 4,6 mEq/L a 4,2 mEq/L (P < 0,05), volviendo a elevarse la misma a 4,5 mEq/L (P < 0,05) al agregar gluconato de potasio oral. La natremia no experimentó modificaciones

Hidroclorotiazida sola y en combinación con Potasio oral

Resultados promedios generales

	Tensión Arterial Acostado				Tensión Arterial de Pie			
	Control	Placebo	Tiazida	P	Control	Placebo	Tiazida	P
Sistólica	194	200	182	12 < .01	183	188	172	15 < .01
Diastólica	106	106	100	21 < .01	99	99	95	7 < .01

	Tensión Arterial Acostado				Tensión Arterial de Pie			
	Control	Placebo	Tiazida	P	Control	Placebo	Tiazida	P
Sistólica	187	189	172	15 < .01	189	188	172	18 < .01
Diastólica	111	110	105	6 < .01	105	105	105	6 < .01

	Electrolitos Plasmáticos (mEq/L)				Electrolitos Plasmáticos (mEq/L)			
	Control	Placebo	Tiazida	P	Control	Placebo	Tiazida	P
Kalemia	4,6	4,2	4,5	0,05	4,5	4,5	4,5	0,05
Natremia	144	144	144	0	143	143	143	1 > 2

GRAFICO 1. — El descanso tensional promedio obtenido con 50 mg diarios de hidroclorotiazida no sufrió modificaciones con el agregado de 60 mEq diarios de gluconato de potasio por vía oral.

les tensionales semanales. Al cabo de este período agregamos gluconato de potasio** por vía oral, a la dosis de 60 mEq por día en tres tomas, también durante un mes y con controles de presión semanales. Para el análisis de los resultados se tomó el promedio de los registros semanales de cada etapa, como efecto de esa etapa.

En 15 casos se estudió la repercusión en la natremia y en la kalemia, también con controles en forma semanal.

Excepto la suspensión de la medicación antihipertensiva, así como la del potasio si fuere el caso, se mantuvieron todas las demás medidas terapéuticas e higiénico-dietéticas de los pacientes.

De los 20 enfermos, 17 eran mujeres y 3 hombres; ninguno tenía hipertensión maligna al comienzo del estudio y el fondo de ojo osciló entre los grados I y II. Todos los pacientes estaban compensados desde el punto de vista cardíaco y en ningún caso hubo que suspender la medicación por

* Diclortide, Merck Sharp y Dohme Arg.
** Kalium, Laboratorios Beta.

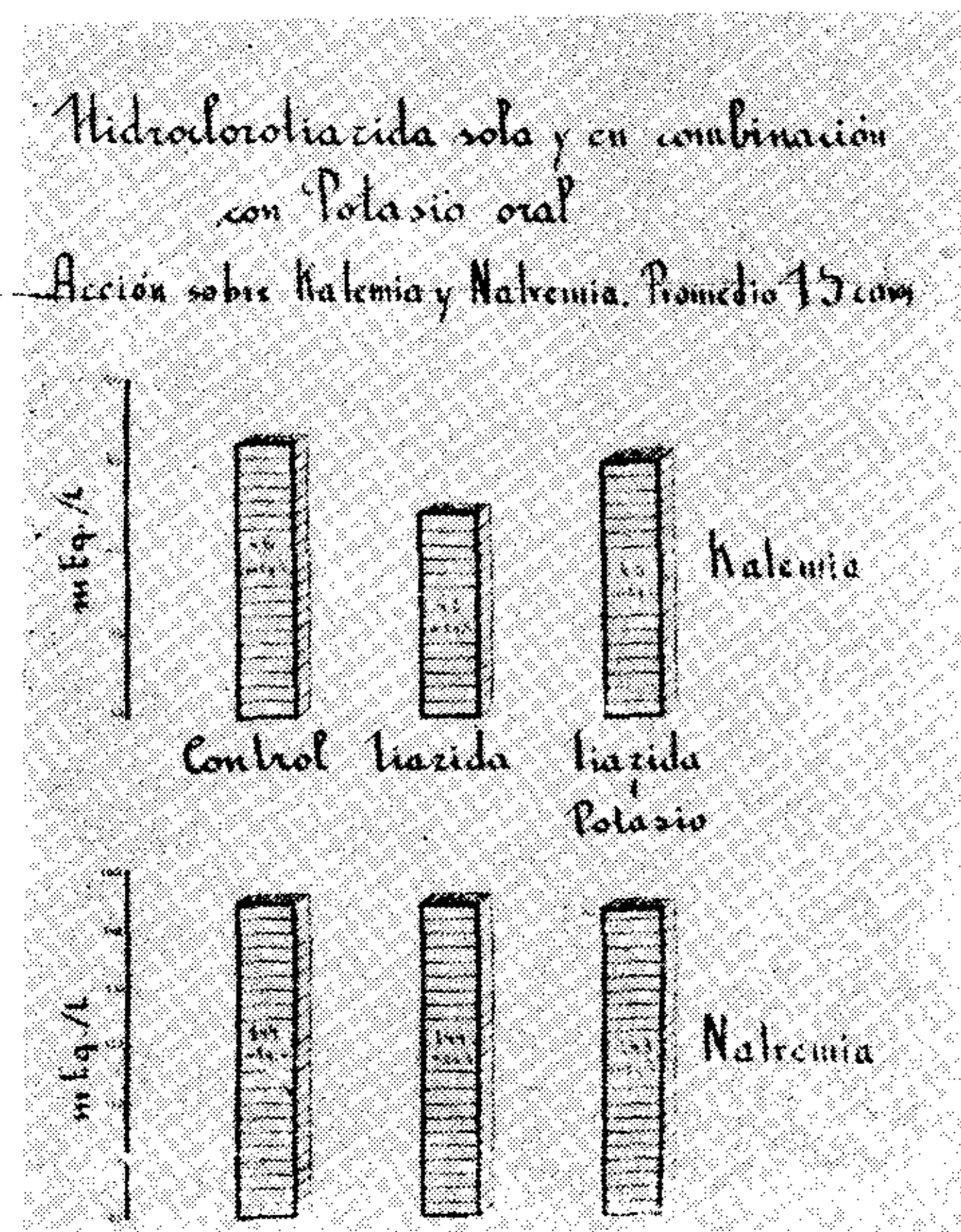


TABLA 1. — Resultados promedios generales obtenidos con la administración de hidroclorotiazida sola y asociada al gluconato de potasio. Los resultados son significativos estadísticamente cuando $P < 0,05$.

problemas de intolerancia o de efectos tóxicos.

La determinación de los electrolitos plasmáticos se hizo utilizando el fotómetro de llama y para los cálculos estadísticos correspondientes se usaron las fórmulas para pequeñas muestras, donde el resultado es significativo con $P < 0,05$.

RESULTADOS

El gráfico N° 1 objetiva los resultados promedios generales obtenidos en los 20 casos, con respecto a la tensión arterial. Las cifras, con el cálculo estadístico correspondiente, se muestran en la tabla N° 1.

Vemos que la hidroclorotiazida produjo su habitual moderado pero constante efecto antihipertensivo, descendiendo la tensión arterial sistólica 12 mm Hg en posición acostada y 15 mm Hg de pie, mientras que la tensión arterial diastólica descendió 6 mm Hg en las dos posiciones, siendo todos los resultados estadísticamente significativos.

El agregado de gluconato de potasio oral no modificó prácticamente el efecto antihipertensivo de la hidroclorotiazida, ya que si bien la tensión arterial sistólica descendió 1 mm Hg

menos en posición acostada, descendió 3 mm Hg más en posición de pie; en tanto, la tensión diastólica mostró como única diferencia un descenso de 1 mm Hg más en posición acostada. También fueron estadísticamente significativos los descensos tensionales obtenidos con la asociación de hidroclorotiazida y potasio oral.

Con referencia a los electrolitos plasmáticos estudiados (gráfico N° 2 y tabla N° 1), observamos que la administración de hidroclorotiazida hizo descender la kalemia (0,4 mEq/l ($P < 0,05$), en tanto que la natremia no fue modificada. Al agregar gluconato de potasio oral la kalemia vuelve a subir, recuperando 0,3 mEq/l ($P < 0,05$), no observándose tampoco ninguna modificación de la natremia.

DISCUSION

Como era previsible, la administración de hidroclorotiazida a la dosis de 50 mg por día produjo un efecto antihipertensivo que lógicamente fue moderado dada la dosis empleada, pero lo suficientemente constante como para ser significativo estadísticamente. En este sentido nuestros resultados concuerdan con los de otros autores (5, 6, 7, 8, 18). Concomitantemente la kalemia descendió en promedio de 4,6 mEq/l a 4,2 mEq/l. Este efecto, producto de la expoliación de potasio producida por el derivado tiazídico, también está de acuerdo con otras experiencias (23, 24).

El agregado de gluconato de potasio por vía oral a la dosis de 60 mEq/d fue eficaz para contrarrestar la expoliación de potasio, normalizando la kalemia y llevándola a 4,5 mEq/l ($P < 0,05$). A pesar de ello, el efecto antihipertensivo de la hidroclorotiazida no se modificó en ningún sentido, manteniéndose en niveles prácticamente iguales a los obtenidos sin el agregado de potasio oral.

En nuestra experiencia, por consiguiente, no fue posible confirmar la opinión de aquellos autores que creen que el potasio puede tener un efecto antihipertensivo (11, 12, 13) concordando en cambio con quienes opinan que el agregado de potasio no ejerce ninguna acción sobre la hipertensión arterial (14, 15, 16, 17, 18). Corroboramos esta opinión el hecho de que Heath y colabs. (21), trabajando con triamterene, encontraron que el mismo es

capaz de evitar la expoliación de potasio que produce la hidroclorotiazida, sin variar el efecto antihipertensivo de ésta.

En consecuencia, podemos concluir que el agregado de gluconato de potasio oral a los diuréticos tiazídicos en el tratamiento de la hipertensión arterial, constituye una medida útil para evitar la aparición de hipokalemia, no ejerciendo ninguna influencia sobre el efecto antihipertensivo de la hidroclorotiazida.

RESUMEN

20 pacientes hipertensos ambulatorios fueron medicados con 50 mg diarios de hidroclorotiazida, primero en forma aislada durante 30 días y luego con el agregado de 60 mEq/d de gluconato de potasio por vía oral durante otros 30 días. Se administró asimismo placebo con doble ciego, utilizando la técnica de la permutación.

El descenso tensional obtenido fue similar en los dos períodos, no apareciendo diferencias a raíz del agregado del potasio oral.

La kalemia, que descendió de 4,6 mEq/l a 4,2 mEq/l con hidroclorotiazida sola, volvió a subir a 4,5 mEq/l al agregar el gluconato de potasio.

Se concluye que el potasio, si bien evita el descenso de la kalemia, no ejerce ninguna influencia sobre el efecto antihipertensivo de la hidroclorotiazida.

SUMMARY

30 out-patients with arterial hypertension were treated with hydrochlorothiazide (50 mg/d) during one month, and then with the same drug plus oral potassium gluconate (60 mEq/d), also for one month. A double-blind cross over examination was performed, with the permutation technique.

A similar hypotensive effect was obtained in both series.

During the administration of chlorothiazide alone the kalemia lowered from 4.6 mEq/l to 4.2 mEq/l, but reached again the level of 4.5 mEq/l when it was associated with potassium gluconate.

It is concluded that potassium gluconate is capable to prevent the

lowering of the kalemia produced by hydrochlorothiazide, without any influence over its hypotensive effect.

BIBLIOGRAFIA

1. Novello, F. C. and Sprague, J. M.: "Benzothiadiazine dioxides as novel diuretics". *J. M. Chem. Soc.* 79: 2028, 1957.
2. Baker, D. R.; Schrader, W. H. and Hitchcock, C. R.: "Small bowel ulceration apparently associated with thiazides and potassium therapy". *JAMA*, 190: 586, 1964.
3. Lawlason, F. D.; Alpert, E.; Mohr, F. L. and McMahon, F. G.: "Ulcerative-obstructive lesions of the small intestine". *JAMA*, 191: 105, 1965.
4. Buchan, D. J. and Houston, C. S.: "Small bowel ulceration associated with enteric-coated potassium chloride and hydrochlorothiazide". *Canad. Med. Ass. J.* 92: 176, 1965.
5. Freis, R. D. et al.: "Chlorothiazide in hypertensive and normotensive patients". *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 71: 450, 1958.
6. Reinhardt, D. J.: "The impact of chlorothiazide in the treatment of arterial hypertension". *The Delaware Sta. Med. J.* 30: 1, 1958.
7. Conway, J. and Lauwers, Ph.: "Hemodynamic and Hypotensive effects of long-term therapy with chlorothiazide". *Circulat.* 21: 21, 1960.
8. Patterson Russell, R.; Lindeman, R. D. and Prescott, L. F.: "Metabolic and hypotensive effects of ethacrynic acid. Comparative study with hydrochlorothiazide". *JAMA*, 205: 81, 1968.
9. Addison, W. L. T. (citado por Priddle, W. W.): *Canad. Med. Ass. J.* 18: 281, 1928.
10. Priddle, W. W.: "Hypertension. Sodium and potassium studies". *Canad. Med. Ass. J.* 86: 1, 1962.
11. Vamos, N.; Lundholm, L. and Mohme-Lundholm, E.: "Blockade of the phosphorilase. A activatig effects of catecholamines and cyclic 3-5AMP in high K⁺ or low Na⁺ medium". *Acta Pharmacol. (Kovenhaven)*, 25: 4, 1967.
12. Savitzki, N. N. and Nikitin, V. P.: "Treatment of hypertensive disease". *Circulat.* 22: 308, 1960.
13. De Wesselow, O. L. V. S. and Thomson, W. A. R. (citado por Priddle, W. W.): *Quart. J. Med.* 8: 361, 1939.
14. Ruol, A.; Menozzi, L.; Furlanello, F.; Donaggio, G.; Dal Zotto, I. y Finzi, B.: "Some aspects of the behaviour of sodium and potassium in arterial hypertension of aged". *Giorn. Geront.* 14: 1147, 1966.
15. Spiekerman, R. A.; Berge, K. G.; Thurber, D. L. and Gegde, S. W.: "Potassium sparing effects of triamterence in the treatment of hypertension" *Circulat.* 34: 524, 1966.
16. Rowe, G. G.; Leicht, T. R.; Boake, W. C.; Kyle, J. C. and Crumpton, Ch. W.:

The systemic and coronary hemodynamic effects of diazoxide". Am. Heart J. 66: 636, 1963.

17. Bartorelli, C.; Garganow, N.; Leonetti, G. e Zanchetti, A.: "Hypotensive and renal effects of diazoxide, a sodium-retaining benzothiadiazine compound". Circulat. 27: 895, 1963.

18. Winer, B. M.: "The antihypertensive actions of benzothiadiazines". Circulat. 23: 211, 1961.

19. Hazard, R.; Larno-Vacheron, S. et Gouillet, G.: "Action tensionelle de l'ion potassium chez le rat surrenalectomise". Soc. Biol. (Paris), 161: 750, 1967.

20. Wolf, R. L.; Mendlowitz, M.; Roboz, J.; Styan, G. P. H.; Kornfeld, P. and Weigl, A.: "Treatment of hypertension with spiro-lactone". JAMA, 198: 1143, 1966.

21. Heath, W. C. and Freis, E. D.: "Triamterene with hydrochlorotriazide in the treatment of hypertension". JAMA, 186: 119, 1963.

22. Gombos, E. A.; Freis, E. D. and Moghadam, A.: "Effect of MK 870 in normal subjects and hypertensive patients". New Engl. J. Med. 275: 1215, 1966.

23. Mendelzon, J.; Vedoya, R.; Rodríguez, P.; Pallavicini, N. y Fernández, M. C.: "Acido etacrínico, furse mide e hidroclorotiazida. Estudio comparativo de sus diferentes efectos". En prensa.

24. Johansson, B. W. and Sierers, J.: "The effect on serum concentration of sodium, potassium and chloride during long term treatment with some diuretics". Angiology, 17: 134, 1966.

REGLAMENTO DE PUBLICACION

Se ruega a los autores seguir las siguientes instrucciones para preparar originales:

- 1) Escribir en doble espacio, a máquina, con buenos márgenes y en una cara solamente.
- 2) Incluir nombre completo, título de los autores y hospital o lugar donde fue realizado.
- 3) Enviar el original con una copia en carbónico a la siguiente dirección: Dr. Roberto Vedoya, Paraná 489, Piso 9º, Of. 56, Buenos Aires, República Argentina.
- 4) Bibliografía: mencionar las referencias al final del artículo en orden numérico como están referidas en el texto. Cada una debe contener los apellidos e iniciales de los autores, título del artículo, número de la revista, número del volumen, página y año. Las referencias de libros y monografías deben incluir el capítulo específico y número de página, lugar de publicación, año y editor en ese orden.
- 5) Ilustraciones. Deben ser hechas en dibujos con tinta china, sobre cartulina blanca. Las referencias de las figuras deben ser colocadas en el texto en orden numérico. Escriba en el reverso suavemente el número de la figura, el nombre del autor, indicando cuál es la parte superior. La dimensión de los gráficos o fotos deberá ser de tamaño que facilite su publicación.
- 6) Apartados: Los autores que deseen separatas deberán solicitarlas en el momento de presentar el trabajo, las cuales estarán a su cargo. Por cada trabajo publicado la revista entregará, sin cargo, diez ejemplares.
- 7) Todo trabajo deberá ser acompañado de un breve resumen, en español e inglés.
- 8) Los originales no serán devueltos, sean o no publicados.
- 9) Clisés: La Revista se hace cargo de hasta cuatro clisés. El costo de los clisés que superen ese tope quedan a cargo del autor o autores.