

# CAPÍTULO 2

## Diuréticos

*Eliseo Hernán Ferrari y Horacio Belhart*

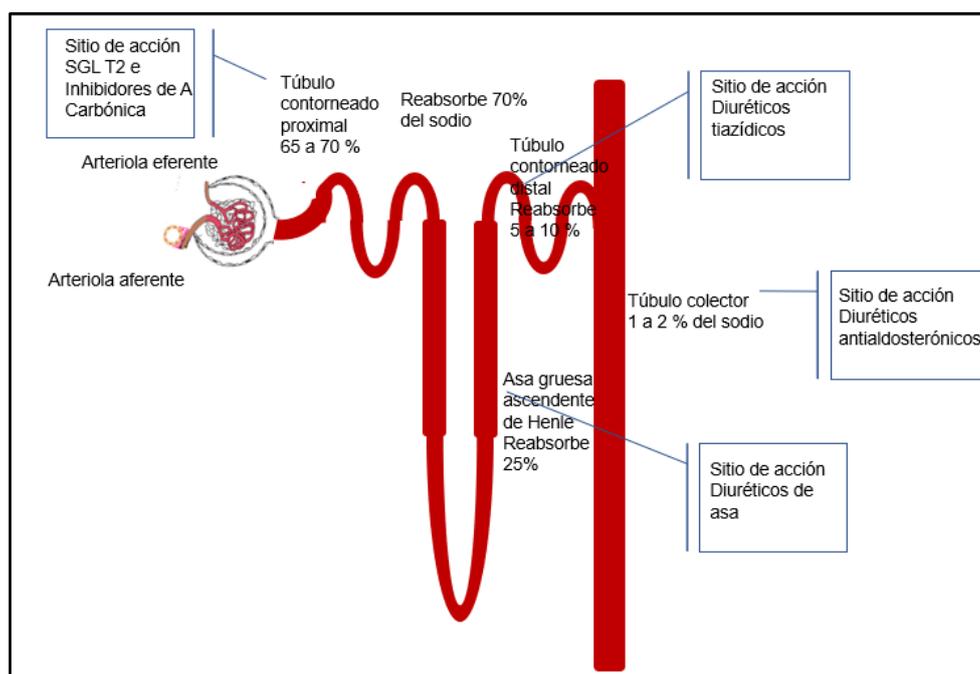
La unidad funcional del riñón es la nefrona. Se calcula que hay aproximadamente 1 millón de nefronas funcionantes en cada riñón. La parte inicial de la nefrona es el corpúsculo de Malpighi, que abarca la cápsula de Bowman y el glomérulo. La sangre penetra al glomérulo a través de la arteriola aferente y luego de filtrada sale por la arteriola eferente. En el glomérulo se produce alrededor de 120 ml de ultrafiltrado cada minuto, de los cuales se reabsorben 99% en los distintos segmentos restantes de la nefrona.

Entre los múltiples solutos que se filtran en el riñón, tenemos como uno de los más importantes el sodio. Filtra a través del glomérulo alrededor de 21 mil mEq diarios, pero alrededor del 99% se reabsorbe en distintos segmentos de los túbulos renales sujetos a mecanismos de regulación.

Una vez que el filtrado llega a la capsula de Bowman, pasa al túbulo contorneado proximal (TCP) donde se reabsorbe alrededor de un 65% del sodio filtrado. En este sitio además se reabsorbe glucosa, aminoácidos, fosforo y otros solutos. El TCP es permeable al agua y la reabsorción es esencialmente isotónica.

El asa descendente es permeable al agua, pero tiene menos permeabilidad al sodio y urea (*Jackson E.K.*).

**Figura 2.1.** Nefrona renal y sitios de acción de los diuréticos.



En el asa gruesa ascendente de Henle se reabsorbe un 25% del sodio. Este sector tubular es permeable al sodio y urea, pero impermeable al agua. El asa de Henle actúa como un multiplicador de contracorriente, facilitado por el transporte activo del sodio que expulsa el sodio hacia el intersticio, sumado a la impermeabilidad al agua. De manera que se genera hipertonia en el intersticio de la médula externa mientras el agua queda retenida en el asa de Henle.

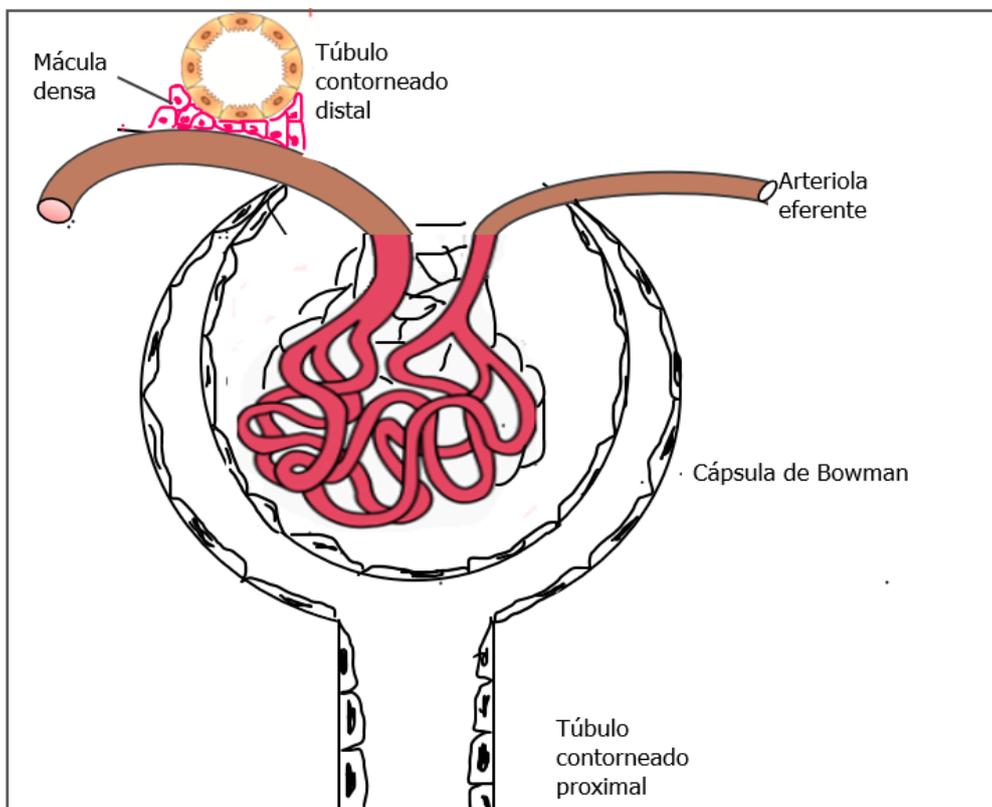
El asa gruesa ascendente de Henle, antes de llegar al túbulo distal pasa entre las arteriolas aferente y eferente y hace contacto estrecho con la arteriola aferente por medio de un grupo de células epiteliales columnares especializadas conocidas como mácula densa (Figura 2.1). La mácula densa está estratégicamente ubicada para detectar las concentraciones de sodio que salen del asa de Henle.

El intersticio medular renal es hipertónico, y tiene un rol fundamental en el mecanismo de concentración y dilución de la orina.

En el túbulo contorneado distal (TCD), se reabsorbe 5 a 10% del sodio, este segmento es impermeable al agua. El líquido diluido que sale del asa de Henle pasa al sistema de conductos colectores. En ese sitio el agua se extrae sólo en presencia de hormona antidiurética (ADH). Los conductos colectores corticales y medulares externos tienen baja permeabilidad a la urea, por ende, esta se concentra en el fluido tubular.

En el túbulo colector se produce reabsorción de 2 a 3% del sodio filtrado, sujeto a la regulación de la aldosterona (Jackson E. K.).

**Figura 2.2. Macula densa y túbulos renales.**



Los diuréticos son fármacos que aumentan el flujo de orina y la tasa de excreción de sodio (natriuresis), acompañados del anión cloro. La mayoría de las aplicaciones clínicas de los diuréticos están dirigidas a reducir el volumen de líquido extracelular, al disminuir y contenido corporal total de NaCl. El efecto natriuretico que ocasionan tiende a limitarse, lo que se denomina efecto de frenado (“*braking*”). La explicación a ese efecto se sustenta en la activación del sistema nervioso simpático, activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, disminución de la presión arterial, hipertrofia de las células epiteliales renales, aumento de la expresión del transportador epitelial renal y alteraciones en hormonas natriuréticas (*Brater C*).

Están descriptas diferentes formas de clasificar a los diuréticos, en función de su mecanismo de acción, su lugar anatómico de acción dentro de la nefrona, la forma de provocar diuresis («diuresis de solutos» frente a «diuresis de agua»). La frecuentemente empleada utiliza una mezcla de composición química (p. ej., diurético *tiazida*), lugar de acción (p. ej., diuréticos *de asa*) o resultados clínicos (p. ej., diuréticos *ahorradores de potasio*) (*Jackson E. K.*).

## Diuréticos de asa o de techo alto

### Furosemida

Este grupo de fármacos actúa mediante la inhibición reversible del cotransportador de  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  (NKCC 2) en el polo apical del asa gruesa de Henle. En este sitio de la nefrona se reabsorbe hasta un 25% del sodio filtrado. De esta manera se explica su potente efecto natriurético, que suele aumentar la fracción de excreción de sodio más de un 15%. También esta aumentada la excreción de  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$  debido a que desaparece la diferencia de potencial trans epitelial, considerada como la fuerza impulsora dominante para la reabsorción de estos cationes (*Jackson E.K.*).

La excreción urinaria de  $\text{HCO}_3^-$  y fosfato puede estar aumentada debido a que la furosemida tiene actividad inhibitoria débil de la anhidrasa carbónica. Las mutaciones en el cotransportador  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  causan una forma de alcalosis hipopotasemia hereditaria llamada síndrome de Bartter.

De forma aguda, los diuréticos de asa aumentan la excreción de ácido úrico, pero cuando se administra en forma crónica puede observarse una reducción de la excreción de ácido úrico. Esto puede estar ocasionado por aumento del transporte en el túbulo proximal, debido a la depleción de volumen o a la competencia entre el diurético y el ácido úrico por el mecanismo secretor de ácido orgánico en el túbulo proximal. La hiperuricemia asintomática es frecuente cuando se usan diuréticos de asa, pero son raros los episodios dolorosos de gota.

Hay una segunda isoforma de este cotransportador (NKCC1) que se halla distribuido en otros tejidos, entre ellos el oído, y podría explicar la ototoxicidad que puede aparecer con el uso de estos diuréticos (*Jackson E.K.-E.Davis*).

Este grupo de fármacos tiene alta unión a proteínas, lo que dificulta la llegada al túbulo mediante filtración, sin embargo, son secretados de manera muy eficaz por el sistema de transporte

de ácidos orgánicos en el túbulo proximal que permite su llegada al sitio de acción. Por tanto, la eficacia de los diuréticos de asa depende del suficiente flujo plasmático renal y de la secreción tubular proximal.

Los diuréticos de asa o techo alto tienen un efecto vasodilatador sistémico (principalmente venoso) y renal, que es atribuido a liberación de prostaglandinas. Por otra parte, inhiben el mismo simporter en la mácula densa y estimulan la secreción de renina, efecto que se hace más sostenido (*Jackson Edwin-D. Ellison*).

## Usos e indicaciones

### ICC

En pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) los diuréticos de asa son eficaces para aliviar los síntomas congestivos, el edema pulmonar y periférico acompañante. Reducen la precarga y la presión diastólica ventricular. Pueden reducir el estrés parietal y mejorar la perfusión sub-endocárdica. Sin embargo, en ausencia de síntomas o signos de congestión, los diuréticos no son de utilidad en el manejo del fallo cardíaco y pueden inducir una activación neurohormonal que resulta perjudicial. No deberían utilizarse en monoterapia porque se terminan anulando sus efectos y perjudicando el manejo del paciente con IC, aunque esto no parecería ser así para los antialdosterónicos (*D. Ellison, M.D- Saeid Mirzai*).

Tabla 2.1. Tipos de diuréticos.

TIPO DE DIURETICO	MECANISMO Y LUGAR DE ACCION
<p><b>Diuréticos de Asa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Furosemida</li> <li>○ Torasemida *</li> <li>○ Bumetanida *</li> </ul>	<p><b>Diuréticos de Asa o techo alto</b></p> <p>Inhiben de forma reversible el cotransportador Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> en la membrana apical de las células epiteliales del asa gruesa ascendente de Henle</p>
<p><b>Diuréticos Tiazida</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hidroclorotiazida</li> <li>○ Clortalidona</li> <li>○ Indapamida</li> </ul>	<p><b>Diuréticos Tiazida</b></p> <p>Inhiben el transportador Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> en la porción cortical del asa ascendente de Henle y en el túbulo contorneado distal</p>
<p><b>Ahorradores de Potasio</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Amilorida</li> <li>○ Triamtireno</li> </ul>	<p><b>Ahorradores de Potasio</b></p> <p>Bloquean los canales del Na<sup>+</sup> en la membrana luminal del túbulo colector</p>
<p><b>Antagonistas de Aldosterona</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Espironolactona</li> <li>○ Eplerenona</li> </ul>	<p><b>Antagonistas de Aldosterona</b></p> <p>Inhiben de forma competitiva la unión de aldosterona a sus receptores en muchos tejidos, incluidas las células epiteliales del túbulo contorneado distal y el conducto colector impidiendo el intercambio de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup></p>

<p><b>Diuréticos Osmóticos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Manitol</b></li> </ul> <p><b>Inhibidor de Anhidrasa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Acetazolamida</b></li> </ul> <p><b>*No disponibles en Argentina</b></p>	<p><b>Diuréticos Osmóticos</b></p> <p>Actúan en el túbulo proximal y en el asa de Henle como solutos no reabsorbibles que limitan la osmosis del agua hacia el espacio intersticial y, por tanto, reducen la concentración luminal de Na<sup>+</sup> hasta el punto en que cesa la reabsorción total de Na<sup>+</sup></p> <p><b>Inhibidores de Anhidrasa carbónica</b></p> <p>Al inhibir la enzima provoca disminución de la secreción de iones de H<sup>+</sup> y pérdida casi completa de la resorción de NaHCO<sub>3</sub> en el túbulo proximal.</p>
--	---

Los diuréticos reducen las internaciones por fallo de bomba, pero no tienen efectos claros sobre la morbimortalidad. Las evidencias sobre variables duras como mortalidad vinculada a fallo de bomba son más pobres, con estudios con número reducido de pacientes y breve duración (*D. Ellison, M.D.*).

La furosemida se puede emplear por vía oral en casos más leves. La dosis de inicio es de 40 a 120 mg/día, con una dosis máxima de 200 a 240 mg/día. Se administran en 1 o 2 veces por día y se aumenta paulatinamente según respuesta.

El objetivo es una pérdida de peso de 0,5 a 1 kg/día si el paciente tiene edema. Cuando el paciente se ha estabilizado una única dosis diaria de un diurético del asa es usualmente efectiva para mantener al paciente con fallo cardíaco libre de congestión.

En los pacientes con fallo de bomba más avanzado grado III o IV, internados por esa razón, se prefiere iniciar el tratamiento con diuréticos vía endovenosa (*Faris R, Flather M McDonagh TA, Metra M- Saeid Mirzai*).

## Síndrome nefrótico

La restricción sódica debe ser importante, aconsejando una ingesta de sodio que no supere los 2 gramos diarios.

En pacientes con edema secundario a síndrome nefrótico, la furosemida es el diurético de elección. Los pacientes con síndrome nefrótico responden menos a los diuréticos de asa porque la hipoalbuminemia reduce la biodisponibilidad de la droga en los túbulos renales. Además, la furosemida se une a las proteínas en la luz del túbulo, lo que colabora adicionalmente en la reducción de su acción. (*Craig Brater -Kodner C, MD-Crew RJ*)

## **Insuficiencia renal**

La furosemida es el diurético de elección en IRC, sobre todo cuando el clearance es menor a 30 ml/minuto. En los pacientes con insuficiencia renal la biodisponibilidad de la furosemida en la luz del túbulo se reduce. En presencia de un clearance de 15 ml/minuto, solo accede al túbulo la quinta parte de la furosemida. Las dosis suelen ser mayores porque el acceso a la luz del túbulo se reduce

*(Webster A, Evi V Nagler-Abboud H).*

## **Insuficiencia renal aguda (IRA)**

En la insuficiencia renal aguda puede ser de utilidad la administración de furosemida. Su uso en la fase oligúrica de la IRA, una vez lograda la expansión de volumen, se asocia a menor riesgo de progresión y necesidad de diálisis. Aunque no parece tener efecto sobre la mortalidad global *(Ho KM, Sheridan DJ)*

Se puede hacer un test de carga de furosemida, para ello la furosemida se administra en dosis de carga de 1 mg/kg por vía EV, o 1,5 mg/kg si el paciente ha recibido diuréticos previamente. La dosis de carga debería generar un aumento de la diuresis, a un valor mayor a 200 ml en las próximas 2 horas para considerarse respuesta positiva. Un test positivo indica menor riesgo de evolucionar a una IRA estadio III *(Koyner JL, Davison DL)*

## **Síndrome ascítico-edematoso**

Aunque la droga de inicio habitual es la espironolactona. La furosemida se puede emplear los primeros días para lograr una diuresis más rápida. La dosis de inicio es 20 a 40 mg/día y se aumenta según respuesta clínica hasta un máximo recomendado de 160 mg/día. Se intenta una pérdida de peso de 800 a 1000 grs por día cuando el paciente tiene edema. Cuando no lo tiene se debe ser más cuidadoso por el riesgo de desarrollar un síndrome hepatorenal por lo tanto la pérdida debe ser de 200 a 500 grs por día.

## **Hipercalcemia sintomática.**

En hipercalcemia moderada a grave y sintomática se debe indicar inicialmente expansión de volumen con lo cual se incrementa la calciuria. Para ellos se recomienda un bolo inicial de 1 litro de solución fisiológica, seguido luego de un goteo de 250 a 500 ml por hora. Dependiendo del

estado cardiovascular y renal del paciente (en caso de IC e IR considerar diálisis), se debería buscar como objetivo lograr una diuresis de 100 a 200 ml por hora. Solo con la expansión de volumen se puede lograr disminuir la calcemia de 1 a 2 mg/dl. Luego de ello, se puede indicar Furosemida en dosis de 20-40 mg/4-6 horas, pues promueve la calciuresis. (*Stewart A-Shazia Ahmad*).

## Edema

En primer lugar, se debe identificar la causa, pues no todos responden a diuréticos y en algunos casos no deberían administrarse. Por ejemplo, edema ocasionado por bloqueantes del calcio, edema por insuficiencia venosa crónica, o secundario al embarazo. Pueden ser una opción en el tratamiento sintomático del edema asociado a la terapia con corticoides. Otra opción en esta condición serían las tiazidas (*Steven D Anisman*).

## Hipertensión

Los diuréticos de asa no son eficaces antihipertensivos pese a su mayor natriuresis. Esta explicación podría ser por su corta duración de acción. Sin embargo, se pueden emplear cuando nos encontramos en presencia de "hipertensión en insuficiencia renal crónica.

## Resistencia a los diuréticos

Se define como tal la presencia de congestión persistente, pese al adecuado escalonamiento de la dosis de diuréticos. El incumplimiento de la dieta es una de las causas más frecuentes de falta de respuesta a los diuréticos. Otra causa de resistencia es el compromiso de la biodisponibilidad, por dificultad en la absorción del diurético asociado a edema de la pared del intestino delgado en casos de IC severa. Cuando se sospecha esta causa se debe fraccionar la dosis oral o bien se podría pasar a la vía endovenosa.

Existe una tolerancia aguda al efecto del diurético que se ha denominado efecto "*braking*" o frenado a la acción del diurético. El mecanismo no es del todo claro, pero probablemente tendría que ver con mecanismos neuro humorales de compensación ante la depleción de volumen y se desarrolla de manera rápida. Otro mecanismo de tolerancia se desarrolla con el tiempo e implica una especie de hipertrofia del túbulo distal que conlleva una mayor absorción del sodio que es rechazado desde el asa de Henle.

Otra causa de resistencia se daría en el síndrome nefrótico, donde la presencia de hipoalbuminemia determina que haya menos cantidad de diurético disponible en el túbulo renal. En los pacientes con síndrome nefrótico e hipoalbuminemia severa, menor a 2 gr/l hay reducción de la

disponibilidad del diurético en el túbulo contorneado proximal. Por lo tanto, el acceso del diurético a la luz tubular se reduce. En casos de edema refractario e hipoalbuminemia severa se puede administrar albúmina endovenosa para facilitar la llegada de la droga a su sitio de acción.<sup>21,22</sup> Por otra parte, la elevada unión de la furosemida a proteínas en la luz tubular en el síndrome nefrótico puede reducir el efecto de la droga pues, la biodisponibilidad de droga libre capaz de actuar en el túbulo, también se reduce.

En la insuficiencia renal crónica el acceso del diurético a la luz tubular es mucho menor. En pacientes con clearance de 15 ml/minuto solo 1/5 a 1/10 parte del diurético llega a la luz tubular respecto a lo que obtenemos en paciente con filtrado normal.

Otros mecanismos de resistencia pueden ser por un lado el exceso de dosis de vasodilatadores en pacientes con IC, que puede producir hipotensión alterando el acceso de los diuréticos a la luz del túbulo. También la activación neuro humoral y el exceso de aldosterona puede producir falta de respuesta. Esta causa se puede presumir cuando la relación sodio/potasio en la orina se halla invertida, es decir es menor a 1, porque hay más potasio que sodio. El uso de drogas antiinflamatorias, que comúnmente reciben los pacientes añosos por la presencia de dolor, puede interferir con el mecanismo de acción de los diuréticos.

Cuando se evalúa un paciente con falta de respuesta a los diuréticos es recomendable realizar en forma urgente un ionograma de orina de 24 horas como primer elemento. Una excreción de sodio mayor a 100 meq/día nos permite sospechar una de las causas más frecuentes de falta de respuesta que es la ingesta subrepticia de sal.

En caso de documentar consumo de antiinflamatorios se deben discontinuar y respecto a los vasodilatadores si la tensión arterial es muy reducida es conveniente reducir sus dosis para permitir que se eleve la presión arterial.

Si el paciente recibía diuréticos tiazídicos, menos potentes, se puede cambiar a diurético de asa o aumentar la dosis del mismo en caso de hallarse con dosis bajas de furosemida. En pacientes con gran edema se puede presumir una alteración de la biodisponibilidad derivada de una falta de absorción del medicamento, este mecanismo es discutido, pero en estos casos se puede pasar a la vía endovenosa.

Una alternativa posible en pacientes con edema refractario en IC, es la combinación de diuréticos con distinto mecanismo de acción. Por ejemplo, la asociación de furosemida con tiazidas si la función renal lo permite es una alternativa sumamente eficaz. Sin embargo, hay que tener cuidado con su empleo pues puede producir una gran a diuresis en algunos pacientes (*Brater C*).

## Efectos adversos

Los diuréticos potentes pueden producir depleción de volumen. Debe evaluarse sistemáticamente el estado de volumen del paciente y buscar signos de depleción, como hipotensión y oliguria. En estos casos es aconsejable disminuir la dosis, y/o aumentar aporte hídrico/salino. Si la contracción de volumen es muy severa puede ocurrir una insuficiencia renal aguda.

La furosemida puede producir hipopotasemia. El exceso de sodio en el túbulo distal, asociado a la activación del SARA aumenta el intercambio K-H y aumenta la kaliuresis y pérdida de hidrógeno, con la consecuente hipopotasemia y alcalosis metabólica. Ante su presencia se debe considerar aumentar la dosis de IECA o ARA II o agregar antagonistas de la aldosterona. Si estas medidas son insuficientes considerar el aporte de potasio.

Producen hiperglucemia y deterioro de la tolerancia a la glucosa. Se vincula principalmente con la hipopotasemia que disminuye la secreción de insulina. También pueden ocasionar hipomagnesemia, que puede facilitar desarrollo de arritmias cardíacas. Puede producir hiponatremia, aunque el riesgo es menor que para las tiazidas. Suele ocurrir en estadios avanzados de insuficiencia cardíaca. Puede intentarse reducir la dosis, suspender otros diuréticos si se usaban en conjunto, o bien la restricción hídrica.

Si bien pueden elevarse los valores de ácido úrico, suele ser asintomática. Las crisis gotosas suelen ocurrir solamente en pacientes con antecedentes de gota.

Alcalosis hipoclorémica.

Otros: hipersensibilidad cutánea, trastornos gastrointestinales, impotencia sexual. El efecto sobre lípidos es variable y de dudoso impacto clínico.

Ototoxicidad. Se manifiesta como hipoacusia, acufenos, vértigo y sensación de ocupación. Si bien suele ser reversible, en ocasiones puede ser definitiva. (*Jackson E.K.*)

## Conveniencia farmacocinética

La furosemida se absorbe de manera variable por el intestino delgado en un 60% aunque tiene una variabilidad de 10 a 90%. Bumetanida y torasemida tienen mayor biodisponibilidad oral con 80 y 100% de absorción respectivamente, pero no se hallan disponibles en Argentina. Furosemida se elimina por riñón, y en parte es conjugada con ácido glucurónico. La furosemida tiene elevada unión a proteínas plasmáticas, alrededor de 95%. Para ejercer su acción necesita tener acceso a la luz tubular, para la cual es secretada por el sistema de transporte de ácidos orgánicos. En presencia de insuficiencia renal su biodisponibilidad en el túbulo se reduce ostensiblemente y se requieren mayores dosis. La vida media de la furosemida es 90 a 120 minutos. Sus efectos se suelen agotar en 4 a 6 horas (*Jackson E.K.*)

## Contraindicaciones

Relativas: estados de hipotensión, shock, hiponatremia, hipopotasemia e hipocalcemia. Gota, embarazo y lactancia (*Jackson E.K.*)

El uso intensivo de diuréticos de asa en recién nacidos aumenta la prevalencia de conducto arterioso permeable debido a la mayor generación de prostaglandinas (*Green TP, Thompson*)

TR). También esta aumentada la prevalencia de colelitiasis, hiperparatiroidismo secundario, enfermedad ósea y fiebre farmacológica (*Prandota J*).

El uso prolongado de furosemida en lactantes prematuros puede causar calcificación renal (*Hufnagle KG*). Los diuréticos pueden transferirse de la madre al lactante a través de la leche materna, en quienes pueden causar alteraciones graves de líquidos y electrolitos (*Bailie MD-Lubetsky A, Winaver J*).

## Interacciones

Aumenta la nefrotoxicidad de la cefaloridina. Disminuye la excreción de litio por disminución de la natremia. Potencia los efectos tóxicos de los digitálicos por depleción de potasio. Potencia la ototoxicidad y nefrotoxicidad de los aminoglucósidos. Puede competir con los anticoagulantes orales, hipoglucemiantes orales, salicilato y clofibrato en sus sitios de unión con las proteínas sanguíneas, aumentando la concentración de estos fármacos en sangre.

Los AINE pueden alterar las respuestas diurética, natriurética, antihipertensiva y venodilatadora a los diuréticos y predisponen a la vasoconstricción renal y caída del filtrado (*Jackson E.K*).

## Dosis. Furosemida

Se puede comenzar por vía oral con una dosis de 20 a 40 mg/día, administrados 1 o 2 veces por día. Se aumenta paulatinamente según respuesta. El objetivo en pacientes con insuficiencia cardíaca es una pérdida de peso de 0,5 a 1 kg/día si el paciente tiene edema. Cuando el paciente se ha estabilizado una única dosis diaria de un diurético de asa es usualmente efectiva para mantener al paciente con fallo cardíaco libre de congestión.

En IC descompensada en internación, se suele emplear la vía endovenosa. La dosis recomendada es de 1 a 2 veces la que recibía por vida oral, en casos de estar previamente tratado con diuréticos. De no ser así, la dosis de inicio es de 20 a 40 mg por vía EV, en bolo 2 o 3 veces por día. Otra opción es la infusión continua por vida EV (*Jackson E.K*).

## Tiazidas

### Acciones

Las TZD inhiben la reabsorción de cloro y sodio a nivel del túbulo contorneado distal. Sin embargo, dado que el 90% del sodio se absorbe en el túbulo proximal y asa de Henle, aumentan la natriuresis de manera discreta, solo un 5%. Las tiazidas aumentan la excreción de potasio,

magnesio y en menor medida bicarbonato. Con la terapia prolongada disminuyen la excreción urinaria de calcio (*Jackson E.K*). Su acción la ejercen dentro del túbulo contorneado distal, al interferir con el funcionamiento del cotransportador  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ . Aunque este cotransportador es similar al  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$  de la rama ascendente del asa de Henle, es insensible a los efectos de la furosemida. Este cotransportador (o isoformas relacionadas) también está presente en las células de los vasos y en muchos tipos de células dentro de otros órganos y tejidos y puede contribuir a otras acciones de estos fármacos, como su utilidad como fármacos antihipertensivos.

Al igual que los diuréticos de asa, la eficacia de los diuréticos tiazida depende, al menos en parte, de la secreción tubular proximal para la llegada de estos a su lugar de acción. Sin embargo, a diferencia de los diuréticos de asa, existe muy variable unión a las proteínas plasmáticas entre los diuréticos tiazídicos; en consecuencia, este parámetro determinará la contribución de la filtración glomerular a la llegada al túbulo de un diurético específico (*Jackson E.K-Brater C*).

**Tabla 2.1. Dosis de diuréticos en insuficiencia cardíaca.**

Diurético	Dosis inicio	Dosis usual
<b>Furosemida</b>	20 a 40 mg	40 a 240 mg
<b>*Torasemida</b>	5 mg	5 a 10 mg
<b>Hidroclorotiazida</b>	25 mg	25 a 100 mg
<b>Espironolactona</b>	12,5 mg	25 a 50 mg
<b>Eplerenona</b>	12,5 mg	25 a 50 mg

## Usos e indicaciones

### Hipertensión

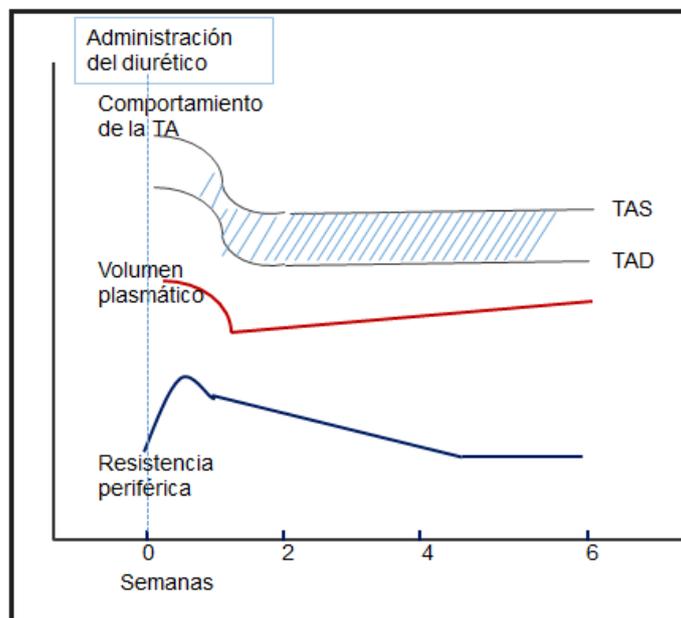
Las tiazidas (TZD) logran reducciones de tensión arterial sistólica (TAS) de 10 a 15 mm Hg y para la tensión arterial diastólica (TAD) de 5 a 10 mm Hg, con lo cual, al menos la mitad de los pacientes responden en monoterapia. La mayoría de los pacientes responden a dosis bajas. Con dosis de 12,5 mg/día de clortalidona responden la mitad a la mitad de los pacientes. El aumento de la dosis a 25 mg/día logra respuesta en un 20% adicional.

Ocasionan un aumento de la renina-angiotensina en forma secundaria. El añadido de drogas que inhiben este mecanismo como los IECA o los Beta bloqueantes logran de esta manera un efecto sinérgico (*Tarazzi R*). Inicialmente los diuréticos ocasionan una caída del volumen plasmático con reducción en el corto plazo del gasto cardíaco y la presión arterial. Sin embargo, el gasto cardíaco tiende a retornar a lo normal en 4 a 6 semanas, al igual que el volumen plasmático pero la presión permanece baja lo mismo que la resistencia periférica. Por lo tanto, el efecto a largo plazo es una reducción de la resistencia periférica de mecanismo no del todo claro (Figura 2-3).

Los primeros estudios donde se comparaban con placebo, los diuréticos mostraron claros beneficios. El estudio europeo EWPHE reclutó a 840 pacientes de más de 60 años en un estudio doble ciego. Observó una reducción de la mortalidad por ACV 32% y la mortalidad cardiaca en 38% de los casos (*European working party*).

El MRC fue un estudio randomizado doble ciego, reclutó 4396 pacientes que fueron tratados en forma alternativa con hidroclorotiazida/amiloride o atenolol. El estudio duró aproximadamente 5 años. Al cabo de los cuales se observó una reducción de la mortalidad cardiovascular de un 25% para ACV y 19% para cardiopatía isquémica. Los diuréticos fueron significativamente más eficaces que los betabloqueantes para prevenir complicaciones en los ancianos (*Medical Research Council of Working Party*).

**Figura 2.3.** Efectos de los diuréticos tiazídicos en presión arterial (TA), volumen plasmático y resistencia periférica.



El *SHEP* fue un estudio doble ciego que abarcó a 4736 pacientes hipertensos mayores de 65 años. Se evaluó la clortalidona como droga inicial con una dosis de 12,5 a 25 mg/día. El otro grupo de paciente recibió placebo. Duró aproximadamente 5 años y se observó una reducción en el desarrollo de ACV de 33%, cardiopatía isquémica de 27% y fallo de bomba 55%. Se observaron cambios menores en los niveles de colesterol y triglicéridos, pero no hubo repercusión en la morbilidad cardiovascular. Tampoco se detectó un aumento de la incidencia de diabetes en el grupo tratado, si bien se observó un discreto aumento de los niveles de glucemia (*SHEP Cooperative Research Group*) (Tabla 2-3).

El estudio *STOP II* trató de comparar la eficacia de las nuevas drogas sobre el tratamiento convencional con diuréticos y beta bloqueantes. Se reclutaron 6614 pacientes de 70 a 84 años con valores de tensión arterial mayores a 160 - 95 mm Hg. Las drogas elegidas en un diseño abierto fueron entre las drogas clásicas hidroclorotiazida-amiloride, atenolol o metoprolol. Entre las nuevas drogas enalapril, lisinopril, felodipina o isradipina. La variable primaria elegida fue la

suma de IAM fatal y no fatal, ACV y otros eventos cardiovasculares. No se demostraron diferencias entre el tratamiento convencional y los nuevos tratamientos (*Hansson L*).

**Tabla 2.2. Principales estudios con tiazidas.**

<b>EWPHE</b> Lancet 1985;1:1349	Hidroclorotiazida	ACV 36 % Cardiopatía isquémica 20 % Fallo de bomba 22 %	N: 840
<b>MRC</b> BMJ 1992;304:405	Hidroclorotiazida- Amiloride o Atenolol.	ACV 25 % Cardiopatía isquémica 19 %	N:4396
<b>SHEP</b> JAMA 1991;265:3255	Clortalidona	ACV 33 % Cardiopatía isquémica 27 % Fallo bomba 55 %.	N: 4736

Hace algunos años, las guías del JNC de los Estados Unidos recomendaban a los diuréticos en primera línea de tratamiento. Con estas drogas se había demostrado claramente una reducción de la morbilidad cardiovascular en el tratamiento de la hipertensión. Una actualización de esas mismas guías (el JNC VIII), ya no sostuvo esa recomendación, sugiriendo que cualquier tratamiento puede ser de primera línea y la elección depende de las condiciones generales del paciente (*James P*).

Las guías europeas proponen un esquema de selección más amplio sugiriendo que la eficacia de cualquiera de las drogas de primera línea es la misma y la selección depende de cada paciente y sus condiciones comórbidas (*Guidelines for the management of arterial hypertension 2018 ESC/ESH*).

El estudio ALLHAT que analizaremos en el capítulo 6 de hipertensión, comparó amlodipina, clortalidona y lisinopril y no pudo demostrar diferencias significativas en la variable primaria suma de eventos cardiovasculares.

Los diuréticos son drogas eficaces, pues han demostrado claramente una reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular en el tratamiento de la hipertensión. Reducen riesgo de ACV y fallo de bomba, superando en el primer punto a los IECA, y en el segundo a los bloqueantes del calcio (*Michael E. Ernst-Ehud Grossman*).

En una revisión de la base de datos COCHRANE los diuréticos demostraron reducir en términos absolutos la tasa de eventos en 5 años 5,5% y el NNT fue de 18 pacientes con lo cual se convierten en una estrategia efectiva y de bajo costo.

Se ha sugerido que clortalidona e indapamida deberían ser las tiazidas elegidas en el tratamiento antihipertensivo. Clortalidona tiene una vida media más prolongada (24 a 55 horas) comparada a hidroclorotiazida (2,5 horas) y eso se asocia a un mejor control nocturno de la presión arterial (*Michael Ernst- Messerly F*).

En un estudio retrospectivo clortalidona se mostró más efectiva que hidroclorotiazida (*Dorsch MP*). Esto no se replicó en otros estudios de cohortes (*Hripcsak G, Suchard*). Ambos estudios abarcaron varios miles de pacientes, pero no fueron ensayos clínicos controlados y no se diseñaron para comparar ambas drogas, por lo que sus resultados deben ser interpretados con precaución.

**En conclusión, en los diferentes ensayos clínicos controlados, los diuréticos demostraron reducir el riesgo de ACV 29 a 38%, fallo de bomba 41 a 49%, cardiopatía isquémica 14 a 21% y muerte de cualquier causa 10 a 11%.**

**Son drogas de primera línea en el tratamiento de hipertensión sobre todo en gerontes. Producen trastornos metabólicos, que pueden ser controlados seleccionando adecuadamente la dosis y los pacientes por sus comorbilidades.**

**Son drogas de elección en combinaciones con otros antihipertensivos.**

## Otras indicaciones

Litiasis renal recurrente. Las Tiazidas producen una disminución de la absorción intestinal de calcio y un aumento de la reabsorción tubular renal. Reducen la excreción de calcio en un 50 a un 60% y la recurrencia de litiasis cálcica en un 50%. Sin embargo, un estudio reciente no pudo demostrar beneficios, por lo que es un tema controvertido (*Monica S C Morgan-Nasser A. Dhayat*).

Las dosis recomendadas para esta finalidad son hidroclorotiazida 25mg, una o dos veces por día o clortalidona 50mg por día.

Diabetes insípida. Las tiazidas pueden reducir el flujo de orina hasta en un 50 % en pacientes con diabetes insípida central o nefrogénica. Este efecto paradójico está relacionado con una TFG disminuida, una mayor reabsorción de agua en la nefrona proximal y distal (*Spannow J - Gronbeck L*).

## Efectos adversos

### Hipopotasemia

Aunque este efecto es leve. La pérdida de potasio es discreta y dosis dependiente. Con la dosis de 25 mg/día el descenso del potasio sérico es de 0,3 a 0,4 meq/l. Con dosis mayores como 50 mg/día la caída del potasio sérico es de 0,5 a 0,8 meq/l (*Edwin K. Jackson\_Ehud Grossman*).

Se discute la importancia de la hipopotasemia inducida por diuréticos. Algunos autores han planteado que podría ocasionar arritmias cardíacas y muerte súbita. Sin embargo, no se demostró claramente un efecto arritmógeno de los diuréticos (*Freis E. -Papademetriou V T*).

Hay condiciones clínicas donde la hipopotasemia implicaría riesgos adicionales, como ser en los pacientes con insuficiencia cardiaca, los ancianos o diabéticos. Probablemente en ellos debemos evitar su desarrollo (*Michael E. Ernst-Ehud Grossman*).

### Hiponatremia

Los diuréticos tiazídicos pueden producir hiponatremia, que es un efecto potencialmente serio. Se ha observado en 4 a 11% de los casos, con mayor frecuencia en ancianos y mujeres. Se atribuye a la inhibición del *simporter* sodio /cloro en TCD que es el sector diluyente, esto produce reducción del agua libre. Producen reducción de la volemia y eso estimula la liberación no osmótica de ADH, con retención de agua. Aumentan la permeabilidad al agua en los túbulos colectores con aumento de la expresión de receptores de acuaporina. La hiponatremia es más común con las tiazidas que con los diuréticos potentes. Se desarrolla de manera brusca en cuestión de horas y suele aparecer dentro de las 2 semanas del inicio de tratamiento (*Barber J*).

El desarrollo de hipomagnesemia es común en los pacientes tratados con tiazidas (*Kieboom BCT*).

### Hiperlipidemia

Los diuréticos ocasionan aumento del colesterol total en un 5 a 7%. También aumenta el colesterol LDL, aumentan los triglicéridos y hay una caída discreta del colesterol HDL. Mucho se discute el valor de estos hallazgos. Sin embargo, este efecto no se ha observado en todos los trabajos y parece ser transitorio agotándose a los 6 a 12 meses (*Ehud Grossman-Kasiske B*).

### Hiper glucemia

Los diuréticos pueden incrementar la insulinoresistencia, atribuido en parte a la reducción en los niveles de potasio. Si bien los resultados han sido discordantes. En algunos estudios no se observó diferencia en el desarrollo de Diabetes como sucedió en el estudio MRC.

En otros casos se observó un aumento de la incidencia de diabetes en los pacientes tratados con diuréticos, comparados con IECA. Algo similar ocurre en otros estudios como el ALLHAT. Esta situación parece ser más manifiesta si el paciente tiene factores de riesgo de diabetes como en el estudio NAVIGATOR. De esta manera se puede ver como el NNH (*Number need Harm*) se va reduciendo a mayor riesgo de diabetes previa al inicio del tratamiento diurético. En el ALHATT el NNH es de 167, en el CAPP 125 y en el NAVIGATOR 17, con lo cual se puede inferir que hay mayor riesgo de diabetes en pacientes con insulinoresistencia que reciben diuréticos.

Un meta análisis en red de los principales estudios publicados, nos muestra que los diuréticos pueden aumentar el riesgo de diabetes en forma discreta comparados a las otras drogas (*Elliott W*). La desventaja de este tipo de análisis es la heterogeneidad, pues comparamos entre si drogas que inicialmente no formaban parte del estudio. Una extensión de este meta análisis concluye que los diuréticos aumentan el riesgo de diabetes alrededor de un 34 % (RR1,34 – 1,13-1,63). Sin embargo, muchos de los casos de hiper glucemia se corrigen con la suspensión del fármaco (*Elliott W-Simon A*).

## Hiperuricemia

Las tiazidas incrementan los niveles de ácido úrico en 0,8 a 1,5 mg/dl y pueden precipitar ataques gotosos en individuos predispuestos. Este efecto se atenúa con las dosis más bajas recomendadas en el tratamiento de la hipertensión actualmente (*Edwin K. Jackson*).

## Bienestar

El bienestar puede ser afectado por el desarrollo de impotencia y debilidad. Se planteó que los diuréticos comprometían seriamente el bienestar del paciente hipertenso tratado y eran una causa frecuente de abandonos terapéuticos.

Es frecuente el desarrollo de Impotencia, hasta en un 5 a 10% de los pacientes. Este efecto se puede solucionar con una reducción de la dosis o el uso de días alternos. Es difícil evaluar el papel de los diuréticos como factor causal dado que la mayor parte de las veces son pacientes ancianos y tienen múltiples co morbilidades.

Otros efectos adversos menos comunes son hipercalcemia, erupciones cutáneas, trombocitopenia, leucopenia, vasculitis y pancreatitis aguda (*Edwin K. Jackson*).

## Farmacocinética

Las tiazidas tienen buena absorción por vía oral con una biodisponibilidad de 60 a 70%. La hidroclorotiazida comienza a actuar en 2 a 3 horas, alcanza efectos máximos a las 6 horas y persiste por 12 a 18 horas. Su distribución se hace en todos los líquidos corporales, atraviesa fácilmente la placenta y se encuentra en la leche materna. Se excreta por orina (secreción activa por túbulo proximal donde compite con el ácido úrico facilitando el desarrollo de hiperuricemia). Su vida media es de 2,5 horas (*Edwin K. Jackson*).

La clortalidona se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad de aproximadamente 65%. Tiene una unión a proteínas plasmáticas de alrededor de 75%. Se excreta por riñón y tiene una prolongada vida media, entre 50 a 60 horas (*Edwin K. Jackson*).

## Interacciones

Administrada en forma concomitante con los digitálicos aumenta la toxicidad de estos últimos. Puede aumentar los requerimientos de insulina en el paciente diabético. Potencia la acción de otros agentes antihipertensivos como: IECA, bloqueantes cálcicos, b bloqueantes. Con AINES o estrógenos se reducen los efectos natriuréticos de los diuréticos. Con corticoides, ACTH, anfotericina B: pueden disminuir el efecto natriurético y diurético y acentuar el desequilibrio electrolítico. Con amiodarona aumenta el riesgo de arritmias asociadas a hipopotasemia. Con IMAO se potencia el efecto diurético (*Edwin K. Jackson*).

## Contraindicaciones

Está contraindicada, como todas las tiazidas, en insuficiencia renal con filtrado renal menor a 30 ml/min, en insuficiencia hepática y en presencia de gota es una contraindicación relativa.

Tienen poco efecto sobre la mortalidad perinatal. La terapia con tiazidas se puede continuar durante el embarazo en pacientes cuya hipertensión ha sido controlada por estos agentes (*Edwin K. Jackson-Davidson JM*).

## Espironolactona

La espironolactona inhibe de manera competitiva, pero reversible la acción de la aldosterona sobre su receptor específico que se encuentra en el citoplasma celular. Actúa en las células epiteliales del túbulo distal. La espironolactona requiere la presencia de la aldosterona para ejercer sus efectos, de esta manera, interfiere con la reabsorción de Na<sup>+</sup> y la salida de K<sup>+</sup>. Su acción se incrementa cuando los niveles de aldosterona se hallan más elevados. La espironolactona también muestra cierta afinidad por receptores androgénicos y de progesterona, en los que también ejercerá su acción antagonista. La eplerenona, en cambio, carece de afinidad por estos receptores (*Edwin K. Jackson*).

Los antagonistas de la aldosterona no necesitan estar presentes en la luz del túbulo renal para ejercer su acción (*Edwin K. Jackson*).

## Indicaciones

En pacientes con IC los antialdosterónicos reducen parte algunos de los elementos de la activación neurohumoral, y brindan beneficios que exceden a su acción diurética.

El RALES fue un estudio doble ciego que evaluó el agregado de espironolactona en pacientes con fallo de bomba clase III y IV y fracción de eyección reducida, menor a 35%. En este trabajo se reclutó a un grupo de 1663 pacientes, pero se excluyeron aquellos que tuvieran una elevación de creatinina con valor superior a 2,5 mg/dl y/o un nivel potasio mayor a 5 meq/l. Un grupo de pacientes recibió espironolactona en dosis de 12,5 a 25 mg/día y el otro grupo placebo. Al cabo de 2 años se obtuvo una reducción de la mortalidad de un 35%. Se planteó para explicar este hallazgo la hipótesis del escape de aldosterona. En pacientes que estaban en tratamiento con IECA o inhibidores del receptor de la angiotensina II, en algún momento dejan de responder a los mismos y la secreción de aldosterona aumenta (Tabla 2.4) (*Pitt B*).

**Tabla 2.3. Resultados de los estudios RALES y EPHEBUS.**

<b>RALES</b> N: 1663 Espironolactona vs. Placebo Tratados con IECA + diuréticos +digital	<b>Inclusión</b> ICC grado III y IV Duración 2 años	Reducción mortalidad RR 0,75 IC 0,69 a 0,86 <b>NNT 9</b>
<b>EPHEBUS</b> <u>Eplerenona vs.</u> Placebo N: 6632 <u>Diuréticos+BB+IECA</u>	Post- IAM 3 a 14 días FE < 0,4	Mortalidad RR 0,85 IC 0,75 a 0,96

Eplerenona es otro antagonista de la aldosterona que ha mostrado eficacia en los pacientes con ICC. Tiene mayor selectividad para el receptor de mineralocorticoides que para los receptores de esteroides, por lo que muestra menos efectos secundarios antiandrógenos y progestágenos que la espironolactona (no produce ginecomastia). Otras diferencias de la eplerenona es que tiene vida media más corta y que, a diferencia de la espironolactona no tiene metabolitos activos. Eplerenona se ensayó con éxito en pacientes con IC post IAM.

En el estudio *EMPHASIS* se reclutaron pacientes con IC grado II y fracción de eyección reducida menor a 35%. Los grupos fueron separados en eplerenona vs placebo. La variable primaria suma de muerte y hospitalización se redujo un 37% (RR 0,63 IC 0,54 a 0,74). A su vez la mortalidad cardiovascular se redujo un 24%, RR 0,76 (0,61 a 0,94). Esto haría replantear el empleo de antialdosterónicos en estadios más precoces de la ICC, por sus acciones antagonistas sobre el sistema neurohumoral. Antes de la publicación del estudio *EMPHASIS* se indicaba la espironolactona en pacientes con IC grado III y IV que persistían sintomáticos pese al tratamiento usual. Luego de este estudio se podría indicar en todos los pacientes con ICC grado II o más. Si bien en esta situación las evidencias son para eplerenona y no hay estudios para esta situación con espironolactona, podría ser razonable indicarla por su menor costo y efecto de clase (*Zannad F*).

Dado los beneficios mostrados por los antialdosterónicos en la ICC se trató de evaluar si tales efectos se extendían a pacientes con fracción de eyección preservada. En el estudio *TOPCAT*<sup>60</sup> se incluyeron pacientes con IC y fracción de eyección mayor a 45%. Participaron del estudio 3345 pacientes, que recibieron en el grupo de estudio espironolactona vs placebo, la duración del estudio fue de 3,3 años. La variable de estudio, una combinación de muerte cardiovascular, o internación no tuvo diferencias significativas RR 0,89 IC de 0,77 a 1,04. Si bien hubo menos internaciones en el grupo tratado con espironolactona, pero a expensas de un aumento de riesgo de hiperpotasemia y fallo renal agudo.

**Tabla 2.4. Resultados del estudio EMPHASIS.**

<b>EMPHASIS</b> N: 2737 EPLERENONA vs. Placebo ICC grado II FE < 35 %	Duración 2 años	249 pacientes del grupo intervención (18,3 %) vs. 356 (25,9 %) del grupo control.  Esto significa una reducción de 37% (HR 0,63 IC 0,54 a 0,74).
--	-----------------	--

## Síndrome ascítico edematoso (SAE)

A los pacientes con SAE por hipertensión portal se les debe indicar tratamiento no farmacológico con dieta hiposódica, definida como una ingesta menor a 4,5 gr/día de sal, más o menos 80 a 120 meq/día. Hay pacientes con formas leves que pueden responder solo a las medidas no farmacológicas. Se puede predecir la respuesta a la dieta si el sodio urinario es mayor a 78 meq/L por día, o si la concentración de Na urinario es mayor que la de potasio urinario en una muestra al azar (*Wei Hou*).

El diurético de elección es la espironolactona, que se inicia con 50 a 100 mg/día.<sup>7</sup> La dosis se incrementa 100 mg cada 72 horas según la respuesta en el peso corporal. Se considera que hay falta de respuesta si la pérdida de peso es menor a 2 kg por semana. Si llegamos a la dosis máxima de 400 mg/día de espironolactona, se puede comenzar a agregar furosemida.

Los pacientes de ascitis de larga data o recurrentes pueden recibir tratamientos combinados espironolactona furosemida, para acortar los tiempos de internación. El objetivo de descenso es de 0,5 kilos sin edemas de miembros inferiores o 1 kilo por día, si hay edemas. Se persiste el tratamiento con diuréticos hasta que aparecen efectos adversos graves o desaparece la ascitis.

Los diuréticos se deben suspender si hay empeoramiento de la encefalopatía hepática, AKI, hiponatremia (<125 meq/l) o calambres incapacitantes.

Si la ascitis es recurrente se inicia con tratamiento combinado con espironolactona 100 mg/día y furosemida 40 mg/día. Se dosifica como lo mencionado previamente hasta valores de 400 mg/día espironolactona y furosemida 160 mg/día (*European Association for the Study of the Liver-2022*).

**Hipertensión arterial:** podría ser una opción en pacientes con hipertensión resistente o de difícil control, como una cuarta línea de tratamiento.

**Hiperaldosteronismo primario:** como coadyuvante del tratamiento de la hipertensión arterial.

**Edemas refractarios con componente de Hiperaldosteronismo secundario** (cirrosis, insuficiencia cardíaca y síndrome nefrótico): actúa en forma sinérgica con las Tiazidas.

## Dosis

**Adultos, vía oral:** se inicia con 25 a 100 mg, la dosis se aumenta según respuesta clínica hasta llegar a dosis máximas de 400 mg/día. Se puede administrar en una sola toma por la larga vida media de su metabolito activo.

En IC se emplean dosis menores. Los ensayos clínicos de espironolactona han utilizado dosis de 25 a 50 mg/día, con lo cual parecería ser suficiente para tener impacto en la activación neuro humoral.

**Niños:** 1 mg/kg

## Farmacocinética

Se absorbe bien por vía oral con una biodisponibilidad aproximada de 65%. Tiene un rápido y amplio metabolismo hepático. La vida media de Espironolactona es de alrededor de 1,5 horas. Su metabolito activo la Canrenona, tiene alta unión a proteínas y una vida media de 16,5 horas que prolonga sus efectos. El comienzo de acción de la Espironolactona es relativamente lento y su efecto máximo no ocurre hasta los 2 a 3 días (*Jackson E.K*).

## Efectos adversos

La hiperpotasemia es el efecto adverso más grave y puede ser precipitada por alta ingesta de potasio o disfunción renal. Puede producir ginecomastia, la cual es más frecuente con dosis superiores a 100 mg/día. Puede ocasionar trastornos menstruales y tensión mamaria en mujeres. También se ha informado de alteraciones gastrointestinales, erupciones cutáneas y agranulocitosis (*Jackson E.K*).

## Interacciones

La aspirina antagoniza la acción natriurética de la espironolactona por reducir la secreción túbulo-renal de la canrenona. El uso concomitante con inhibidores de la convertasa o betabloqueantes puede aumentar el riesgo de hiperpotasemia. La espironolactona es antagonizada por corticoides, ACTH, estrógenos y AINEs (*Jackson E.K*).

## Contraindicaciones

Está contraindicada en la insuficiencia renal o en pacientes con hiperpotasemia (*Jackson E.K*).

## Inhibidores de la anhidrasa carbónica (IAC)

En el túbulo contorneado proximal se halla la enzima anhidrasa carbónica en las membranas luminal, basal y en el citoplasma. Esta enzima tiene un rol mayor en la reabsorción de bicarbonato y secreción de ácido. La inhibición de la enzima ocasiona un aumento de la excreción de bicarbonato más de un 30%, con incremento del Ph urinario y desarrollo de acidosis metabólica. Los IAC aumentan la excreción de sodio de manera discreta, alrededor de 5%. Esto es consecuencia que el sodio liberado hacia el asa de Henle es reabsorbido en su mayor parte. Inhiben la enzima en los procesos ciliares y de esa manera reducen la producción de humor vítreo, lo que es de utilidad en el tratamiento del glaucoma (*Jackson E.K*).

### Usos terapéuticos

La eficacia de los inhibidores de la anhidrasa carbónica como agentes diuréticos es pobre, sumado a que su uso prolongado lleva a acidosis metabólica, por esta razón no se suelen emplear para este fin.

La principal indicación para los inhibidores de la anhidrasa carbónica es el glaucoma. Se prefiere para este fin el empleo de colirios, pues se evitan los efectos adversos a largo plazo del uso oral con la acetazolamida. Entre los productos desarrollados específicamente para este uso tenemos dorzolamida y brinzolamida, que están disponibles sólo como gotas oftálmicas.

Acetazolamida puede proporcionar alivio sintomático en pacientes con mal de altura o mal de montaña. Los IAC también son útiles en pacientes con enfermedad parálisis periódica familiar. Estos efectos pueden relacionarse con la inducción de una acidosis metabólica.

Finalmente, los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden ser útiles para corregir la alcalosis metabólica, especialmente la causada por aumentos inducidos por diuréticos en la excreción de H (*Jackson E.K*).

### Seguridad

Como consecuencia de la alcalinización urinaria, se desarrolla acidosis metabólica. Producen desviación del amoníaco de origen renal desde la orina hacia la circulación sistémica. Esto puede inducir o empeorar la encefalopatía hepática. Los IAC están contraindicados en pacientes con cirrosis hepática. Pueden causar depresión de la médula ósea, toxicidad cutánea, reacciones similares a las sulfonamidas. Lesiones renales y reacciones alérgicas. Con dosis altas, muchos pacientes presentan somnolencia y parestesias. Incluyendo. Pueden precipitar la formación de cálculos renales por precipitación de sales de calcio y fosfato en la orina (*Jackson E.K*).

## Inhibidores del canal de sodio

Amilorida y triamtereno son bloqueantes de los canales de sodio en la membrana luminal de las células tubulares del TCD y colector. Esto hiperpolariza la membrana luminal, reduciendo el voltaje transepitelial negativo de la luz. De esta manera se reduce la excreción de potasio. Puede aumentar la reabsorción de ácido úrico en el túbulo proximal; por lo tanto, la administración crónica de amilorida y triamtereno puede disminuir la excreción de ácido úrico. Amilorida y triamtereno tienen poco o ningún efecto sobre la hemodinámica renal (*Jackson E.K*).

Su uso como diurético queda relegado por su pobre efecto natriuretico, aumenta la fracción de excreción de sodio 1 a 2%.

Se ha empleado amilorida en el tratamiento de la hipertensión, asociado a hidroclorotiazida, para reducir el riesgo de hiperpotasemia. Pero ha quedado relegado, por otras tiazidas. Se puede emplear en el tratamiento del síndrome de Liddle.

## Seguridad

Amilorida puede producir hiperkalemia. Se contraindica en pacientes con potasio elevado. No se debe administrar con espironolactona y en pacientes con anuria. Usar cuidadosamente en diabéticos. Puede producir hipotensión, impotencia, calambres, disnea y fatiga (*Jackson E.K*).

Amilorida se absorbe por vía gastrointestinal el 50% con muy poco metabolismo se excreta por orina y la vida media es de 6- 9 horas (*Jackson E.K*).

Categoría de riesgo B con amilorida, pero con hidroclorotiazida es C. Por lo tanto, juntas no se deben utilizar durante el embarazo y lactancia (*Jackson E.K*).

## Vasopresina y antagonistas

El agua corporal total representa alrededor de un 60% del peso corporal total. Se halla distribuida en su mayor parte a nivel intracelular, un 60%. A nivel extracelular se halla un 40%. A su vez este se divide en espacio intravascular  $\frac{1}{4}$  e intersticial las  $\frac{3}{4}$  restantes.

La distribución del agua se mantiene sobre todo por las fuerzas osmóticas. La osmolaridad de un líquido se determina por la concentración de solutos libres por peso de líquido solvente. Se podría definir a la osmolaridad por el número de partículas de soluto por kg de H<sub>2</sub>O. La osmolaridad es mantenida en el organismo en límites bastante estrechos entre 280 y 295 mosmol/L.

La Osmolaridad plasmática está determinada por sales de Na (Cl Na + NaHCO<sub>3</sub>), glucosa y urea. Aunque los osmoles que se distribuyen fácilmente entre membranas como la urea, etanol, y metanol son osmoles ineficaces. De todas maneras, el sodio es el principal catión extracelular y uno de los más importantes en el mantenimiento de la osmolaridad (*Knepper M*).

Esto en general determina que en presencia de hipernatremia suele haber hiperosmolaridad y viceversa en presencia de hiponatremia hipoosmolaridad. Hay situaciones de excepción como ser la hiperglucemia que puede generar aumento de la osmolaridad con arrastre de agua hacia el extracelular y dilución del sodio.

Se puede calcular la osmolaridad con la fórmula siguiente.

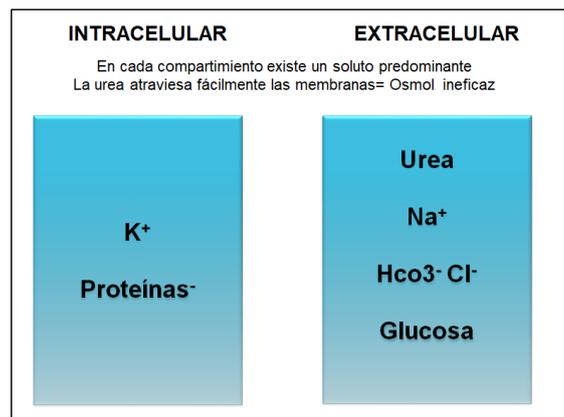
$$2 \times [\text{sodio}] + \frac{[\text{urea}]}{2,8} + \frac{[\text{glucosa}]}{18}$$

En el manejo del agua y mantenimiento de la osmolaridad los mecanismos reguladores más importantes son la secreción de arginina vasopresina (ADH) y la sed. Ambos mecanismos están regulados por múltiples estímulos tanto estimulatorios como inhibidores, de los cuales los más importantes son la presión osmótica del plasma y la volemia (*Knepper M*).

Los osmorreceptores en hipotálamo sensan la osmolaridad plasmática. La vasopresina o ADH, es elaborada a nivel del núcleo supraóptico (NSO) y paraventricular (PV) del hipotálamo por neuronas magnocelulares. Sus axones transportan la ADH secretada a través del tallo hipofisario hacia la neurohipófisis.

En los seres humanos se sintetiza inicialmente un precursor, pre-pro hormona de 168 aminoácidos. En pasos sucesivos dentro de los gránulos por actividad enzimática sobre todo de endopeptidasas se transforma en la pro hormona contiene tres dominios, vasopresina en los residuos 1-9, vasopresina-neurofisina (residuos 13–105), y vasopresina-glucopeptido (residuos 107–145). La pro hormona es fundamental para el transporte a través de los axones. La vasopresina (ADH) es una hormona polipéptica de 9 aminoácidos (*Knepper M*).

**Figura 2.4.** Distribución de iones en el compartimiento intra y extracelular.



El principal estímulo para la liberación de ADH es la osmolaridad. Cuando la osmolaridad aumenta por encima de 280 mosmol/l comienza la liberación de ADH. Por debajo de ese valor la secreción es ínfima, pero a partir de ese valor la secreción de ADH se incrementa una proporción de 2 a 3 veces por cada aumento de 2 mosmol/l de la osmolaridad. Otros estímulos para la

liberación de ADH son la hipovolemia y la hipotensión arterial. Situaciones de depleción del volumen plasmático efectivo, por hemorragia aguda, depleción de sodio, uso de diuréticos, insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática con ascitis, insuficiencia suprarrenal o fármacos hipotensores pueden producir estímulo a la liberación de ADH.

Hay estímulos no fisiológicos que ocasionan liberación de ADH como algunos fármacos como vincristina, ciclofosfamida, antidepresivos tricíclicos, nicotina, epinefrina y morfina en dosis altas.

La ADH se une a distintos receptores, denominados V1 y V2. Los receptores V1 ejercen un efecto de constricción del mesangio en el glomérulo renal. Sobre la medula renal producen vasoconstricción de los vasos rectos y median en la regulación del flujo sanguíneo renal. Los receptores V1 se encuentra además en otros tejidos como músculo liso vascular, glándula suprarrenal, miometrio, vejiga, células intersticiales de la médula renal, hepatocitos, plaquetas, vasa recta en la microcirculación renal, células epiteliales en el túbulo colector de la corteza renal, bazo, testículos y muchas estructuras del SNC.

Los receptores V2 se halla en las células del túbulo colector. La unión de la ADH al receptor V2, estimula la actividad de la adenil ciclasa que a su vez activa la vía del AMP cíclico. Esto activa la expresión de los canales de agua, denominados acuaporina que se expresan en la superficie luminal de las células tubulares. Su actividad aumenta la permeabilidad al agua de la membrana apical. La ADH también activa la permeabilidad a la urea y la reabsorción de sodio y cloro en el asa gruesa ascendente de Henle, incrementando el sistema multiplicador de contracorriente. La ADH a su vez es un potente vasoconstrictor (*Knepper M-Levy M*).

## Usos e indicaciones de vasopresina y análogos

Tenemos disponible vasopresina y un análogo sintético la desmopresina. Las indicaciones de desmopresina son:

Diabetes insípida central. No es efectiva en la diabetes insípida nefrogénica. La dosis debe titularse cuidadosamente por el riesgo de exceso de ADH que puede producir hiponatremia

Enfermedad de Von Willebrand.

Podría ser una opción en incontinencia urinaria nocturna en pediatría.

La vasopresina puede producir en dosis altas signos de vasoconstricción como palidez cutánea. Aumento del tránsito intestinal con distensión, dolores cólicos, diarrea y estado nauseoso. Se debe tener precaución en pacientes coronarios o con cardiopatía isquémica.

La vasopresina se halla disponible como una solución acuosa estéril que se puede administrar por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular o intranasal, intraósea.

El acetato de desmopresina es un derivado sintético, disponible como una solución acuosa estéril envasada para inyección intravenosa o subcutánea, solución para administración intranasal, y en tabletas para administración oral (*Jackson E-Knepper M-Levy M*).

## Dosis

Se suele comenzar con una dosis inicial de desmopresina 5 mcg, en spray nasal. La dosis usual es de 10 mcg una o dos veces por día.

Los comprimidos de desmopresina también se inician en una dosis de 0,05 mcg (medio comprimido) al acostarse, que se va titulando. La biodisponibilidad es menor que el spray nasal, por ende, requieren mayores dosis que pueden ser de 0,2 a 1,2 mcg/día en dos tomas.

## Antagonistas del receptor de vasopresina

Conivaptan y tolvaptán son antagonistas del receptor V1 y V2 de la vasopresina. Tolvaptán tiene mayor eficacia inhibitora sobre el receptor V2 que Conivaptan (*Jackson E-Knepper M-Levy M*).

## Usos e indicaciones

En situaciones como ICC, cirrosis o síndrome nefrótico, pese a la expansión de volumen, el riñón percibe una depleción relativa que activa la actividad de la vasopresina en exceso. Esto puede ocasionar retención de agua e hiponatremia. En este caso son hiponatremias hipervolémicas, es decir hiponatremias con líquido corporal aumentado. Se han ensayado en estos casos con resultado dispar (*Sterns R*).

Los antagonistas de la vasopresina pueden ser empleados en el tratamiento de la hiponatremia asociada con síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) (*Sterns R*).

Otra indicación recientemente aprobada es La enfermedad renal poliquístico autosómica dominante (ERPQ). Los pacientes con ERPQ, suelen tener una declinación de la función renal de 4 a 8 ml por año. Se ha propuesto el uso de tolvaptán para retrasar la evolución de la ERPQ. No se conoce el efecto a largo plazo ni las consecuencias de una administración prolongada. El costo es muy elevado (*Chebib FT*).

Tolvaptán se halla disponible en nuestro medio por vía oral. Su biodisponibilidad es de 50%, su pico de acción en 1 a 2 horas, se metaboliza en hígado por el citocromo P450 CYP 3 A4 y su vida media es de 6 a 8 horas. La dosis se titula, iniciando con 15 mg y puede llegar a 60 mg día en dos tomas (*Chebib FT*).

Conivaptan se emplea por vía EV, pero no se halla disponible en Argentina

Las dosis pueden llegar a 120mg/día, que se titulan hasta llegar a 90 a la mañana 30 mg a la tarde.

## Seguridad

La tasa de abandono de tolvaptán por efectos adversos es de 26%. Los principales efectos son: sed, poliuria, nocturia, polidipsia, alteraciones hidroelectrolíticas como hipernatremia. Puede producir aumento de las enzimas hepáticas y se contraindica en pacientes con hepatopatías

## Bibliografía

- Abboud H, Henrich WL. Clinical practice. Stage IV chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010 Jan 7;362(1):56-65.
- Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp D. Hypercalcemic crisis: a clinical review. *Am J Med*. 2015 Mar;128(3):239-45.
- Amery A, De Schaepdrijver A. European working party on high blood pressure in elderly (EW-PHE): organization of a double-blind multicentre trial on antihypertensive therapy in elderly patients. *Clin Sci Mol Med Suppl*. 1973 Aug;45 Suppl 1:71s-3.
- Anisman SD, Erickson SB, Morden NE. How to prescribe loop diuretics in oedema. *BMJ*. 2019 Feb 21;364:l359.
- Bailie MD, Linshaw MA, Stygles VG. Diuretic pharmacology in infants and children. *Pediatr Clin North Am*. 1981 Feb;28(1):217-30.
- Barber J, McKeever TM, McDowell SE, Clayton JA, Ferner RE, Gordon RD, Stowasser M, O'Shaughnessy KM, Hall IP, Glover M. A systematic review and meta-analysis of thiazide-induced hyponatraemia: time to reconsider electrolyte monitoring regimens after thiazide initiation? *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Apr;79(4):566-77.
- Berl T. Vasopressin antagonist *N Engl J Med* 2015;372:2207
- Brater C. Diuretic therapy. *N Engl J Med*. 1998; 339:6/387-94
- Brater C. Update in diuretic therapy *Seminars in nephology* 2011;31: 483-94.
- Chebib FT, Torres VE. Autosomal dominant polycystic kidney disease: Core Curriculum 2016. *Am J Kidney Dis* 2016;67: 792-810.
- Crew RJ, Radhakrishnan J, Appel G. Complications of the nephrotic syndrome and their treatment. *Clin Nephrol*. 2004 Oct;62(4):245-59.
- Davison JM: Edema in pregnancy. *Kidney Int* 51(Suppl 59): S90–S96, 1997.
- Dhayat NA, Bonny O, Roth B, Christe A, Ritter A, Mohebbi N, Faller N, Pellegrini L, Bedino G, Venzin RM, Grosse P, Hüsler C, Koneth I, Bucher C, Del Giorno R, Gabutti L, Mayr M, Odermatt U, Buchkremer F, Hernandez T, Stoermann-Chopard C, Teta D, Vogt B, Roumet M, Tamò L, Cereghetti GM, Trelle S, Fuster DG. Hydrochlorothiazide and Prevention of Kidney-Stone Recurrence. *N Engl J Med*. 2023 Mar 2;388(9):781-791.
- Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, Bleske BE, Weder AB. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. *Hypertension*. 2011 Apr;57(4):689-94.

- Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007 Jan 20;369(9557):201-7.
- Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2017 Nov 16;377(20):1964-1975.
- Ernst ME, Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension. *N Engl J Med*. 2009 Nov 26;361(22):2153-64.
- European Association for the Study of the Liver\* EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis *Journal of Hepatology* 2022 vol. - j 1–34.
- Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol*. 2002 Feb;82(2):149-58.
- Freis ED. Critique of the clinical importance of diurectic-induced hypokalemia and elevated cholesterol level. *Arch Intern Med*. 1989 Dec;149(12):2640-8.
- Green TP, Thompson TR, Johnson DE, Lock JE. Furosemide promotes patent ductus arteriosus in premature infants with the respiratory-distress syndrome. *N Engl J Med*. 1983 Mar 31;308(13):743-8.
- Gronbeck L, Marples D, Nielsen S, et al: Mechanism of antidiuresis caused by bendroflumethiazide in conscious rats with diabetes insipidus. *Br J Pharmacol* 123:737–745, 1998.
- Grossman E, Verdecchia P, Shamiss A, Angeli F, Reboldi G. Diuretic treatment of hypertension. *Diabetes Care*. 2011 May;34 Suppl 2(Suppl 2):S313-9.
- Hansson L Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in Elderly. *Lancet* 1999;354:1751-55.
- Ho KM, Sheridan DJ. Meta-analysis of furosemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ*. 2006; 333:420.
- Hou W, Sanyal AJ. Ascites: diagnosis and management. *Med Clin North Am*. 2009 Jul;93(4):801-17, vii.
- Hripcsak G, Suchard MA, Shea S, Chen R, You SC, Pratt N, et al., Comparison of cardiovascular and safety outcomes of chlorthalidone vs hydrochlorothiazide to treat hypertension, *JAMA Intern Med* 180(4):542-551, 2020
- Hufnagle KG, Khan SN, Penn D, Cacciarelli A, Williams P. Renal calcifications: a complication of long-term furosemide therapy in preterm infants. *Pediatrics*. 1982 Sep;70(3):360-3.
- Jackson E. Drugs Affecting Renal Excretory Function en Goodman & Gilman's THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS 13<sup>th</sup> ed. Chap 25 page 445.
- James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz E. 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 Feb 5;311(5):507-20.

- Kasiske BL, Ma JZ, Kalil RS, Louis TA. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann Intern Med.* 1995 Jan 15;122(2):133-41.
- Kieboom BCT, Zietse R, Ikram MA, Hoorn EJ, Stricker BH. Thiazide but not loop diuretics is associated with hypomagnesaemia in the general population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018 Nov;27(11):1166-1173.
- Knepper MA, Kwon TH, Nielsen S. Molecular physiology of water balance. *N Engl J Med.* 2015 Apr 2;372(14):1349-58.
- Kodner C. Diagnosis and Management of Nephrotic Syndrome in Adults. *Am Fam Physician.* 2016 Mar 15;93(6):479-85.
- Koyner JL, Davison DL, Brasha-Mitchell E, Chalikonda DM, Arthur JM, Shaw AD, Tumlin JA, Trevino SA, Bennett MR, Kimmel PL, Seneff MG, Chawla LS. Furosemide Stress Test and Biomarkers for the Prediction of AKI Severity. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Aug;26(8):2023-31.
- Koyner JL, Davison DL, Brasha-Mitchell E, et al. Furosemide Stress Test and Biomarkers for the Prediction of AKI Severity. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:2023-31.
- Lam SK, Owen A. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs. *Lancet.* 2007 May 5;369(9572):1513-1514.
- Levy M. Diabetes insipidus *BMJ* 2019;364:l321 doi: 10.1136/bmj.l321
- Lubetsky A, Winaver J, Seligmann H, et al: Urinary thiamine excretion in the rat: effects of furosemide, other diuretics and volume load. *J Lab Clin Med* 134:192–193, 1999.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42:3599-3726.
- Messerli FH, Bangalore S. Half a century of hydrochlorothiazide: facts, fads, fiction, and follies. *Am J Med.* 2011 Oct;124(10):896-9.
- Mirzai S, Kanaan CN, Berglund F, Mountis M, Wassif H. How do we maximize diuresis in acute decompensated heart failure? *Cleve Clin J Med.* 2022 Oct 3;89(10):561-565.
- Morgan MS, Pearle MS. Medical management of renal stones. *BMJ.* 2016 Mar 14;352:i52.
- Papademetriou V, Burris JF, Notargiacomo A, Fletcher RD, Freis ED. Thiazide therapy is not a cause of arrhythmia in patients with systemic hypertension. *Arch Intern Med.* 1988 Jun;148(6):1272-6.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999 Sep 2;341(10):709-17.
- Prandota J. Clinical pharmacology of furosemide in children: a supplement. *Am J Ther.* 2001 Jul-Aug;8(4):275-89.
- 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 Cooperative Research Group. *JAMA.* 1991 Jun 26;265(24):3255-64.

- Randomised controlled trial of treatment for mild hypertension: design and pilot trial. Report of Medical Research Council Working Party on Mild to Moderate Hypertension. *Br Med J.* 1977 Jun 4;1(6074):1437-40.
- Ravioli S, Bahmad S, Funk GC, Schwarz C, Exadaktylos A, Lindner G. Risk of Electrolyte Disorders, Syncope, and Falls in Patients Taking Thiazide Diuretics: Results of a Cross-Sectional Study. *Am J Med.* 2021 Sep;134(9):1148-1154.
- Spannow J, Thomsen K, Petersen JS, Haugan K, Christensen S. Influence of renal nerves and sodium balance on the acute antidiuretic effect of bendroflumethiazide in rats with diabetes insipidus. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997 Sep;282(3):1155-62.
- Sterns R. Disorders of plasma sodium *N Engl J Med* 2015; 272: 55
- Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med.* 2005 Jan 27;352(4):373-9.
- Tarazi RC, Dustan HP, Frohlich ED. Long-term thiazide therapy in essential hypertension. *Circulation.* 1970;41:709-717.
- Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet.* 2017 Mar 25;389(10075):1238-1252.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J.* 2019 Feb 1;40(5):475. PMID: 30165516.
- Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.