

Influencia sobre los aclaramientos de urea, creatinina y ácido úrico del tratamiento diurético en la hipertensión arterial

R. Álvarez Lipe, J. Cebollada Muro, M. Azuara Los cos, F. Martín Marín, L. Jordana Buticaz, A. Fernández Militino, J. Bueno Gómez *

Resumen

Se estudia la evolución de 40 enfermos diagnosticados de hipertensión arterial a los que se administra una dosis diaria de 20 mg de xipamida.

Se valoran los aclaramientos de urea, creatinina y ácido úrico previos al tratamiento.

Tras la administración del diurético y prueba de sobrecarga hídrica (1.000 c.c.) se realizan nuevos aclaramientos. Asimismo, se repite el cálculo después de 24 horas y 1 semana después de iniciarse el tratamiento.

Exponemos los resultados obtenidos en tablas-resumen, con la correspondiente valoración estadística.

Los mejores aclaramientos de la prueba de sobrecarga no se mantienen a lo largo del estudio.

Influence on the clearance of creatinine, urea and uric acid of the diuretic treatment in the hypertension

A study is made of the evolution of 40 patients with a hypertension to whom a daily dose of 20 mg of xipamide is administered.

An appraisal is made of the clearance of the urea, creatinine and uric acid previous to the treatment.

After administering the diuretic and the hydric overload test (1000 c.c.), new clearance are made. At the same time the calculation is repeated after 24 hours and 1 week after the treatment is initiated.

We show the results obtained in summary tables with the corresponding statistical valuation.

The best clearances of the overload test do not subsist throughout the study.

Introducción

Los diuréticos en general son drogas que interfieren la reabsorción de sodio en las células tubulares renales. Cada tipo de diurético afecta específicamente a diversos procesos de transpor-

te en diferentes regiones de la nefrona. Así, las tiazidas actúan sobre el túbulo distal; la furose-mida y el ácido etacrínico sobre la rama ascendente del asa de Henle; la xipamida ejerce su acción principalmente sobre la primera porción del túbulo contorneado distal.

La hipertensión está asociada a un sodio intracelular incrementado, el exceso de sodio aumenta secundariamente la concentración del calcio iónico, que, a su vez, es responsable de la hipercontractilidad muscular del vaso arterial.

Simultáneamente, existe también una retención de sodio a nivel plasmático, que comporta un aumento de la volemia. Los diuréticos, por una parte, aumentan la salida de sodio reduciendo las disponibilidades de calcio, normalizándose la contractilidad de la fibra lisa vascular y disminuyendo las resistencias periféricas.

A nivel renal, disminuye la reabsorción de sodio, bajan sus niveles plasmáticos y se provoca una diuresis, que disminuye la volemia.

Hipótesis de trabajo

Para todos los diuréticos, se describen distintos efectos sobre la función glomerular. Nosotros, en nuestro estudio, nos proponemos investigar el comportamiento de la función glomerular cuando se utiliza la xipamida como diurético antihipertensivo.

Así pues, nos interesa valorar los aclaramientos de urea, creatinina y ácido úrico previos a la administración del fármaco, para compararlos con los obtenidos a corto y medio plazo tras la administración del diurético. Asimismo, pretendemos valorar la evolución de la hipertensión arterial con la utilización de xipamida como único antihipertensivo.

* Hospital Clínico Universitario. Servicio de Nefrología. Cátedra de Patología Médica «B». Zaragoza.

Los mecanismos por los cuales el diurético debe influir sobre la función glomerular son: mediante la reducción de la volemia y mediante el control de la natremia. Se ha elegido la xipamida, por poseer una acción depletiva eficaz y mantenida durante las horas de vigilia.

Material y métodos

A. Selección de pacientes:

El número de pacientes estudiados ha sido de 40, igual cantidad de varones que de hembras, con edades comprendidas entre los 27 y los 79 años (tabla I).

TABLA I

Varones	20	Hembras	20	Total	40
Edad \bar{X}	54,1		53,7		53,9
DS	13,1		11,1		12,1
t = 0,07					p = N. S.

Los pacientes hipertensos son seleccionados de entre los que acuden al Laboratorio de nefrología, Cátedra de Patología Médica «B» del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza.

Los criterios seguidos para su selección son:

— Tensión arterial sistólica superior a 145

mmHg o diastólica superior a 95 mmHg.
— No presentar importante insuficiencia renal.
— No estar sometidos a tratamiento diurético en los últimos 15 días.

B. Toma de la tensión arterial:

1. Previamente al tratamiento diurético, después de 5 minutos en reposo y con el enfermo sentado.

2. 24 horas después de la toma del diurético y en idénticas condiciones físicas que para la primera toma.

3. 7 días después de iniciado el tratamiento y en similares condiciones físicas.

C) Determinaciones analíticas:

Determinamos urea, creatinina y ácido úrico, en dos muestras de sangre y cuatro de orina.

Dividimos el estudio en cuatro grupos:

1. Aclaramientos de urea, creatinina y ácido úrico en orina de 24 horas y previamente al tratamiento diurético (primera extracción de sangre).

2. Prueba de sobrecarga mediante la administración de 1.000 cc de agua y toma de 20 mg de xipamida. A los 70 min., recogemos el volumen de orina y verificamos los aclaramientos.

3. A las 24 horas de la toma del diurético, realizamos nuevamente aclaramientos en orina de 24 horas.

TABLA II
Tensión arterial

N.º	T. A. 1.ª	T. A. 2.ª	T. A. 3.ª	N.º	T. A. 1.ª	T. A. 2.ª	T. A. 3.ª
1	140/95	130/90	125/90	21	180/120	150/105	150/105
2	160/90	150/90	130/80	22	170/100	160/95	160/95
3	160/90	160/90	150/80	23	140/100	135/95	135/95
4	180/100	150/95	150/90	24	165/110	170/120	130/90
5	180/120	160/100	170/110	25	180/80	150/80	145/80
6	160/100	150/90	140/90	26	150/100	140/100	140/100
7	170/90	150/80	150/80	27	155/100	130/80	130/80
8	170/90	170/90	160/80	28	165/95	135/90	130/90
9	160/80	120/75	130/75	29	190/110	180/100	180/95
10	150/100	145/90	140/90	30	175/100	170/95	175/90
11	170/100	150/95	150/90	31	200/90	180/80	150/70
12	150/95	130/80	130/80	32	160/105	140/90	140/95
13	170/100	120/80	150/100	33	170/115	150/105	140/100
14	150/95	145/95	120/70	34	140/100	130/100	135/95
15	160/90	140/90	140/90	35	160/100	130/90	160/100
16	190/105	150/90	150/100	36	170/110	160/110	140/90
17	180/110	135/100	135/90	37	175/120	160/90	125/75
18	170/90	130/80	130/80	38	150/100	125/75	110/80
19	140/105	140/95	140/100	39	155/90	135/90	145/90
20	140/105	130/90	115/80	40	165/100	165/100	160/95
		\bar{X}	164/99,8		142/88,7		
		DS	14,6/9,5		15,1/9,4		

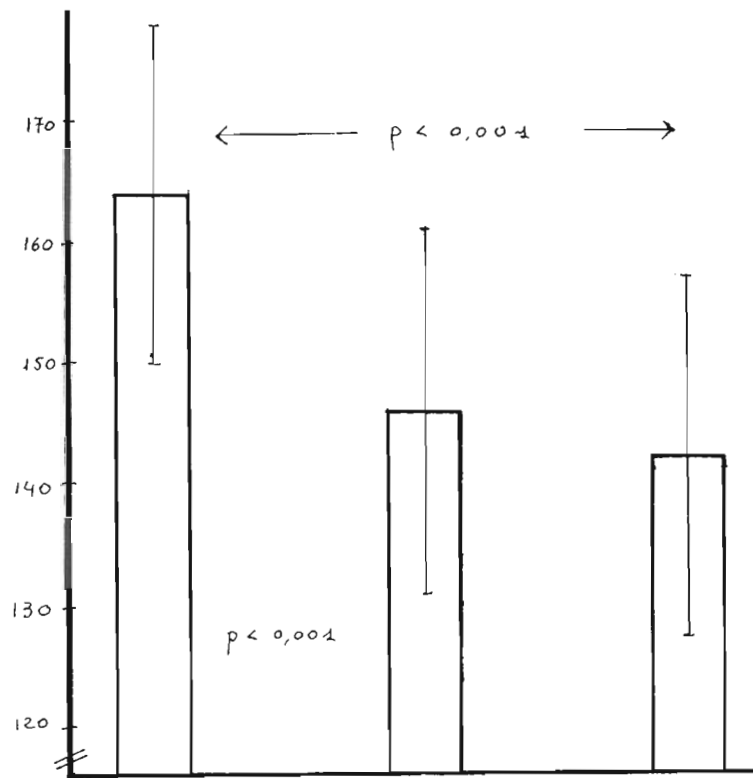


Gráfico 1. Tensión arterial (TA) sistólica, mmHg.

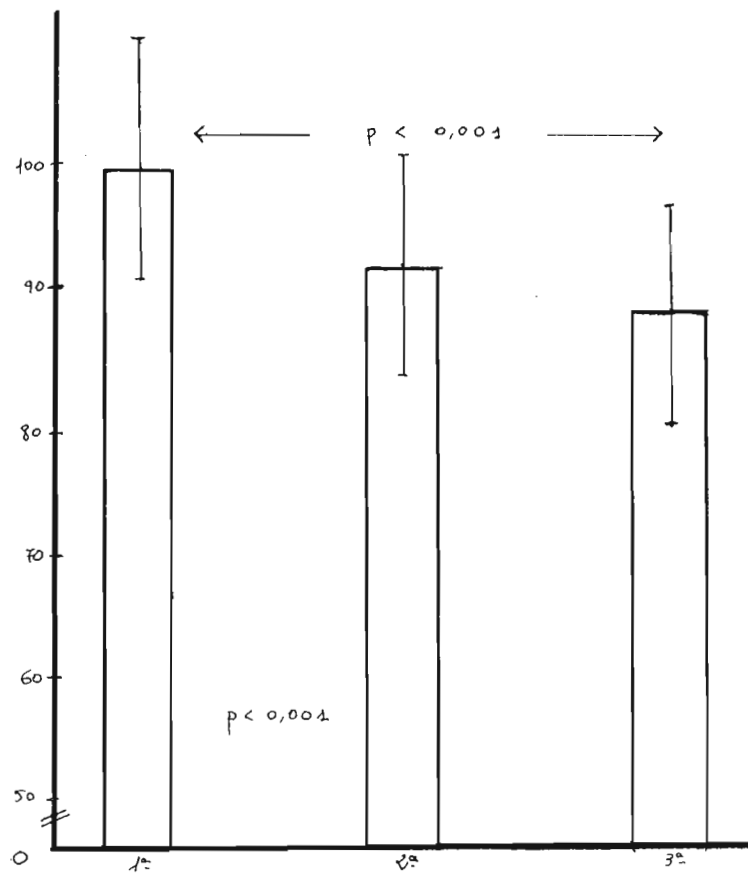


Gráfico 2. Tensión arterial (TA) diastólica, mmHg.

4. Una semana más tarde, volvemos a recoger orina de 24 horas y efectuamos una segunda extracción de sangre, calculando nuevamente los aclaramientos de urea, creatinina y ácido úrico.

D. Otras determinaciones:

Hemos controlado analíticamente los siguientes iones: cloro, sodio y potasio. Queremos verificar un seguimiento a largo plazo y por ello van a ser incluidos en el presente trabajo.

Resultados

1. Tensión arterial

En la tabla II y en los gráficos 1 y 2 presentamos los resultados obtenidos, y comparamos las tensiones arteriales previas a la toma del diurético con las obtenidas a las 24 horas y 7 días después de su toma.

Referente a la tensión arterial sistólica, podemos confirmar que existen sensibles descensos tensionales, tanto a las 24 horas como a los 7 días ($p < 0,001$, en ambos casos).

En cuanto a la tensión arterial diastólica, se aprecian, asimismo, descensos tensionales estadísticamente significativos ($p < 0,001$, en ambos casos).

2. Aclaramientos de urea (tabla III y gráfico 3)

Se observa un aumento de los aclaramientos en la prueba de sobrecarga con significación estadística ($t = 2,26$ y $p < 0,025$). Sin embargo, no hay diferencia estadísticamente significativa al comparar el grupo primero con los grupos tercero y cuarto, siendo los aclaramientos sensiblemente similares ($t = 0,07$ y $t = 0,14$).

3. Aclaramientos de creatinina (tabla IV y gráfico 4)

Apreciamos un aumento de los aclaramientos en el grupo segundo (sobrecarga) respecto al primero ($t = 1,69$, $p < 0,05$). Asimismo, comprobamos que los aclaramientos de creatinina de los grupos primero, tercero y cuarto son sensiblemente similares, no existiendo entre ellos diferencias estadísticamente significativas ($t = 0,11$ y $t = 0,63$).

4. Aclaramientos de ácido úrico (tabla V y gráfico 5)

Los aclaramientos obtenidos tras prueba de sobrecarga y toma de diuréticos son superiores

a los que obtenemos antes de iniciar el tratamiento ($t = 3,31$, $p < 0,0025$). Al igual que para la urea y la creatinina, los aclaramientos de los grupos primero, tercero y cuarto son similares ($t = 0,27$ y $t = 0,52$).

5. Presentamos asimismo la tabla de resultados en la que hacemos constar las cifras de creatinina plasmática antes de iniciar el tratamiento diurético y 1 semana más tarde (tabla VI). Podemos comprobar una ligera elevación de la creatinina, no existiendo significación estadística ($t = 0,49$).

6. Dado el carácter hiperuricemiente de los diuréticos y su posible repercusión orgánica por precipitación de microcristales y aparición de manifestaciones clínicas (cólico nefrítico y gota urática), creemos también de interés recoger (tabla VII) las cifras de ácido úrico previas a la toma del diurético y 1 semana más tarde. Comprobamos un aumento del ácido úrico, pero sin diferencia estadísticamente significativa ($t = 0,74$).

Conclusiones

1. El diurético xipamida obtiene descensos tensionales estadísticamente significativos, tanto para la tensión arterial sistólica como para la diastólica.
2. Encontramos mejores aclaramientos de urea, creatinina y ácido úrico (con diferencias estadísticamente significativas) en el grupo segundo (sobrecarga), al compararlo con el primero (previo al tratamiento con xipamida).
3. Esta elevación de los aclaramientos no se mantiene a corto y medio plazo, pues los aclaramientos obtenidos a las 24 horas y 1 semana más tarde de comenzado el tratamiento son sensiblemente similares a los que obteníamos previamente.
4. No existe, a medio plazo, un empeoramiento de la función renal secundario a la toma del diurético xipamida.
5. Existe una discreta elevación de las cifras plasmáticas de creatinina y ácido úrico, pero sin diferencia estadísticamente significativa.

TABLA III

N.º	Cl. urea 1.ª	Cl. urea 2.ª	Cl. urea 3.ª	Cl. urea 4.ª	N.º	Cl. urea 1.ª	Cl. urea 2.ª	Cl. urea 3.ª	Cl. urea 4.ª
1	53,4	44,7	33,5	38,0	21	46,5	17,0	17,9	22,0
2	14,5	18,5	21,7	16,1	22	7,97	5,19	7,14	20,1
3	50,1	73,5	29,9	47,1	23	20,5	22,7	27,1	29,6
4	22,5	14,6	26,0	31,3	24	16,2	10,8	20,6	13,2
5	24,6	35,9	30,2	26,8	25	10,1	9,69	11,8	8,73
6	18,3	59,9	15,9	19,6	26	20,6	20,5	20,9	18,7
7	21,6	7,9	21,5	21,6	27	12,9	12,8	12,7	16,1
8	10,1	10,1	23,3	29,7	28	26,4	51,9	27,6	21,8
9	33,2	52,0	22,8	28,9	29	16,1	26,2	16,8	19,3
10	60,1	23,9	58,6	54,1	30	27,7	31,4	34,1	26,2
11	24,5	42,1	33,7	21,7	31	54,5	84,5	64,6	63,7
12	38,8	77,7	42,6	39,8	32	26,1	60,3	35,9	37,1
13	15,6	18,7	10,2	16,2	33	48,0	82,7	46,0	40,6
14	59,8	40,9	34,8	38,7	34	27,0	36,4	35,5	30,1
15	34,4	38,5	34,0	26,2	35	70,2	109	37,5	30,6
16	34,6	38,8	61,8	36,7	36	9,1	8,3	10,8	9,9
17	26,9	61,1	28,9	25,9	37	23,0	18,9	22,6	22,4
18	19,3	27,9	28,2	18,9	38	42,1	51,4	35,3	32,6
19	25,5	57,3	53,4	43,9	39	59,1	105	38,6	71,1
20	25,5	38,9	30,7	33,8	40	41,1	103	46,5	50,8

\bar{X}	30,46	46,64	30,29	29,99
DS	16,1	41,6	13,7	13,7
EEM	2,55	6,58	2,17	2,16

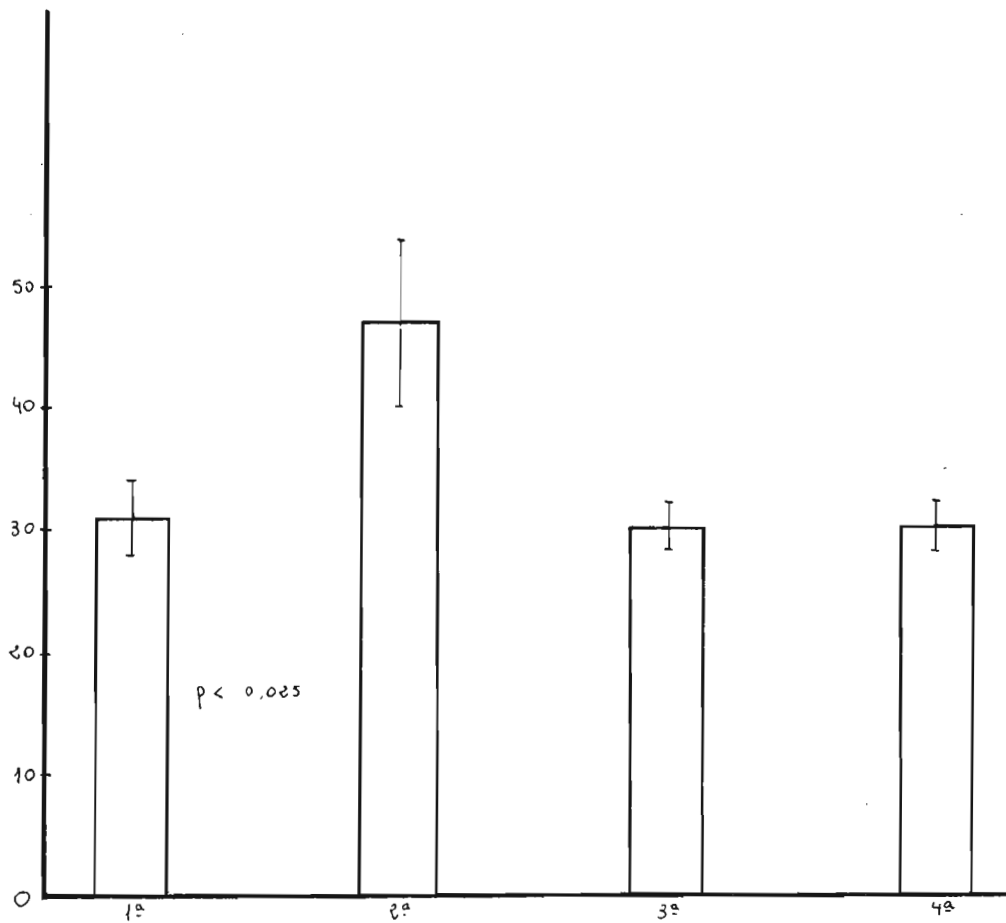


Gráfico 3. Aclaramiento de urea, c.c./min.

TABLA IV

N.º	Cl. crea. 1.ª	Cl. crea. 2.ª	Cl. crea. 3.ª	Cl. crea. 4.ª	N.º	Cl. crea. 1.ª	Cl. crea. 2.ª	Cl. crea. 3.ª	Cl. crea. 4.ª
1	120,6	91,7	70,8	104,1	21	89,5	60,2	44,4	60,7
2	38,2	41,1	40,7	33,3	22	17,9	11,2	16,3	32,5
3	89,6	92,7	54,4	63,6	23	57,0	75,9	63,2	73,6
4	57,8	50,9	98,4	71,7	24	43,3	45,7	42,1	35,2
5	78,9	81,6	83,4	52,7	25	29,0	36,7	35,0	36,0
6	61,4	112,4	57,4	44,2	26	47,9	68,5	45,9	39,4
7	51,5	32,2	46,5	60,1	27	32,0	45,5	35,3	40,9
8	40,7	34,9	53,4	47,3	28	71,8	88,2	61,7	70,1
9	81,5	104,4	61,0	45,3	29	64,5	99,8	68,5	58,6
10	97,4	234,0	114,6	139,5	30	52,8	54,9	48,1	78,9
11	31,5	74,0	36,8	42,9	31	85,2	111,0	80,5	104,0
12	123,0	103,0	132,0	121,0	32	72,6	177,0	91,7	124,0
13	65,9	91,8	51,2	61,7	33	157,0	169,0	153,0	109,4
14	111,0	86,2	97,6	66,4	34	75,4	92,1	62,1	59,3
15	68,5	97,6	92,4	60,5	35	144,0	99,2	93,3	87,9
16	81,6	96,4	101,0	74,7	36	21,2	25,8	28,7	24,0
17	97,0	170,0	286,0	64,5	37	38,5	43,8	44,9	42,8
18	60,9	68,9	76,9	55,1	38	101,0	84,5	41,9	77,7
19	99,3	173,0	120,0	107,0	39	138,8	154,0	76,9	115,0
20	70,2	87,0	83,3	85,2	40	102,0	126,0	116,0	119,0

\bar{X}	74,2	89,8	75,2	69,7
DS	33,4	46,9	45,3	29,2
EEM	5,28	7,42	7,17	4,62

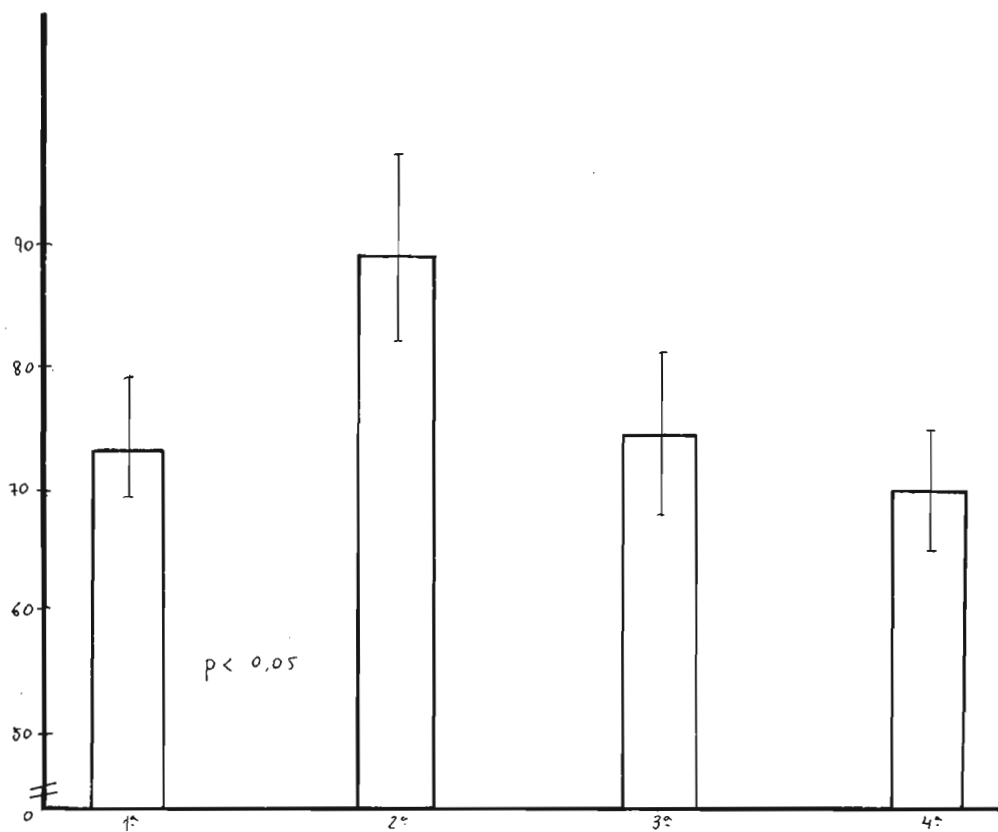


Gráfico 4. Aclaramientos de creatinina c.c./min.

TABLA V

N.º	Cl. ác. úr. 1.ª	Cl. ác. úr. 2.ª	Cl. ác. úr. 3.ª	Cl. ác. úr. 4.ª	N.º	Cl. ác. úr. 1.ª	Cl. ác. úr. 2.ª	Cl. ác. úr. 3.ª	Cl. ác. úr. 4.ª
1	11,80	10,80	10,10	13,90	21	9,30	4,80	5,14	5,62
2	1,07	2,45	2,93	2,10	22	3,42	4,06	6,51	5,53
3	8,10	13,30	4,20	4,60	23	6,71	5,59	3,64	4,74
4	5,03	4,81	5,22	5,11	24	4,06	4,06	4,42	4,08
5	7,70	8,70	8,40	6,24	25	2,33	2,54	2,83	2,17
6	5,66	20,30	5,44	5,11	26	4,24	2,66	2,26	6,47
7	5,77	3,44	5,25	4,73	27	2,77	3,42	3,28	3,06
8	3,04	4,10	8,50	5,77	28	3,25	8,54	5,60	3,44
9	8,96	12,90	5,10	6,40	29	7,33	16,50	7,13	7,27
10	7,84	23,50	6,59	7,24	30	4,36	6,47	6,69	5,57
11	4,65	8,66	3,24	3,27	31	11,20	17,80	10,10	11,00
12	7,60	13,00	7,60	4,40	32	3,95	12,40	5,78	7,64
13	6,50	10,00	6,50	6,40	33	13,90	17,90	10,10	8,93
14	10,60	8,10	10,10	8,90	34	7,45	13,10	6,79	6,66
15	3,89	7,56	2,67	4,39	35	11,20	16,50	9,10	9,70
16	5,40	8,20	8,00	5,34	36	2,10	2,57	3,21	4,52
17	5,95	11,60	4,27	4,27	37	6,06	5,40	6,31	3,77
18	5,10	8,60	3,10	4,12	38	5,94	7,43	5,29	4,14
19	4,98	11,40	11,20	6,40	39	7,86	11,00	5,45	7,15
20	3,73	8,03	6,68	6,40	40	10,30	22,60	10,00	11,70

\bar{X}	6,28	9,62	6,47	5,96
DS	2,96	5,66	3,21	2,48
EEM	0,46	0,88	0,50	0,39

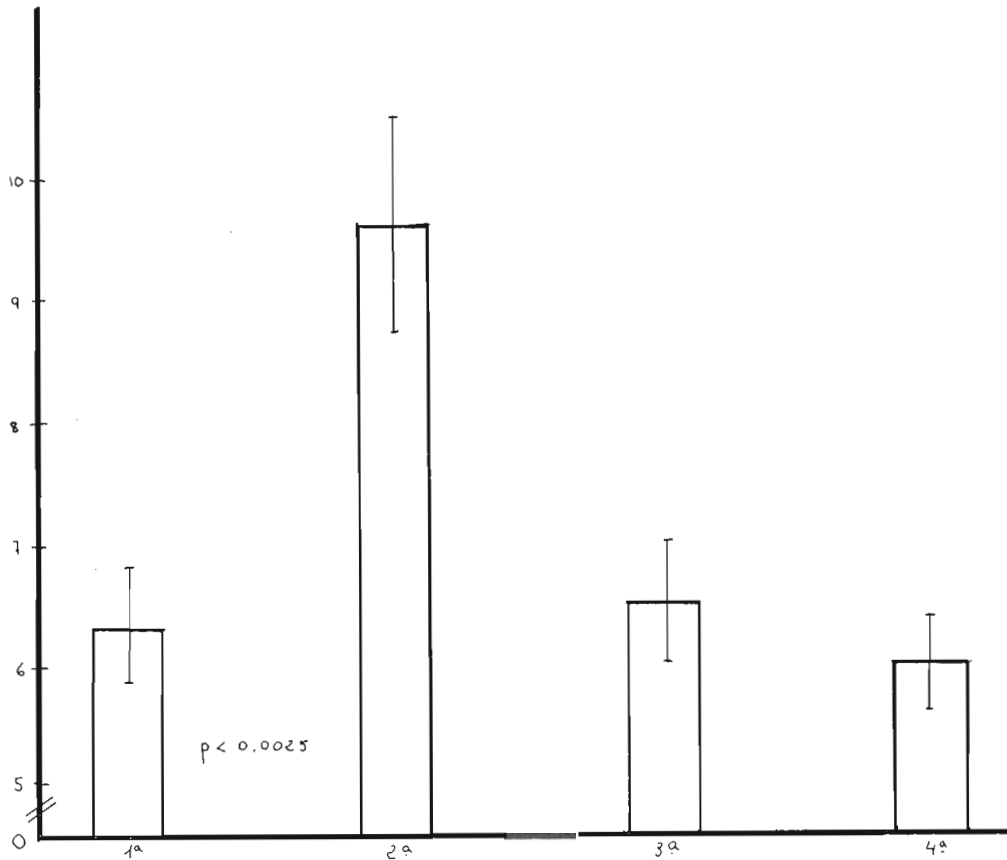


Gráfico 5. Aclaramientos de ácido úrico, c.c./min.

TABLA VI

Valores de creatinina plasmática

N.º	Creat. 1.ª	Creat. 2.ª	N.º	Creat. 1.ª	Creat. 2.ª
1	1,17	1,12	21	1,85	1,76
2	2,20	2,50	22	3,33	3,13
3	0,97	1,12	23	1,66	1,74
4	1,35	1,34	24	2,75	2,86
5	1,42	1,33	25	2,51	2,36
6	0,69	1,00	26	2,00	2,24
7	1,26	1,31	27	2,40	2,31
8	1,31	1,35	28	1,33	1,29
9	1,01	1,76	29	0,84	0,91
10	0,84	0,67	30	1,84	1,33
11	2,56	2,35	31	0,94	1,15
12	0,85	0,87	32	1,06	1,12
13	1,81	1,58	33	1,09	1,38
14	1,07	1,27	34	1,27	1,33
15	1,21	1,37	35	0,70	0,83
16	1,18	1,52	36	2,48	2,79
17	0,86	1,19	37	2,27	2,17
18	1,79	1,91	38	1,44	1,48
19	1,18	1,33	39	0,97	1,23
20	1,38	1,33	40	0,89	0,90

\bar{X} 1,49 1,56
 DS 0,64 0,59
 EEM 0,10 0,09

TABLA VII

Valores plasmáticos de ácido úrico

N.º	Ác. úr. 1.ª	Ác. úr. 2.ª	N.º	Ác. úr. 1.ª	Ác. úr. 2.ª
1	6,25	5,00	21	5,60	6,07
2	9,11	9,42	22	5,22	4,44
3	5,71	7,10	23	5,44	5,89
4	6,94	8,00	24	4,72	4,75
5	5,28	5,07	25	6,44	6,80
6	4,74	5,07	26	5,11	5,28
7	7,89	7,29	27	8,33	6,78
8	5,86	6,05	28	5,72	6,33
9	5,00	6,31	29	3,39	3,66
10	6,28	5,31	30	6,56	5,67
11	6,31	6,62	31	4,11	5,77
12	5,19	6,92	32	5,67	6,77
13	6,00	5,94	33	4,44	4,78
14	4,87	4,83	34	5,00	5,05
15	6,89	6,11	35	3,67	3,78
16	5,68	5,78	36	7,44	7,00
17	5,22	5,72	37	5,28	6,22
18	7,11	7,77	38	5,28	6,00
19	6,00	6,12	39	4,83	6,00
20	6,50	5,27	40	3,33	3,56

\bar{X} 5,71 5,91
 DS 1,22 1,17
 EEM 0,19 0,18

Bibliografía

- Andérez, M.; Cebollada, J.; Sansebastián, R.: Absorción renal de sodio. Arch. Esp. Urol., XVIII, 3, 201-224, 1965.
- Andérez, M.; Cebollada, J.; Sansebastián, R.: Índice de excreción renal de sodio. Arc. Esp. de Urol., XIX, 1, 67-82, 1966.
- Andérez, M.; Cebollada, J.; Muñiz, G.; Rosales, B.; Sansebastián, R.; Soler, H.: Estudio experimental de la acción de la furosemida sobre algunos aspectos del equilibrio hidrosalino. Arch. Fac. Med., XV, 5, 519-535, 1967.
- Andérez, M.; Sansebastián, R.; Cebollada, J.; Muñiz, G.; Ferreira, I.; Alagón, M.: Acción de los diuréticos sobre la función renal y el ionograma en sujetos normales. Actas I Congreso Medicina Aragonesa, 41-50, 1970.
- Cebollada, J.; Jordana, L.; Azuara, M.; Carasúsán, J.; Aibar, C.: Valoración de un fármaco hipotensor y su influencia en el funcionalismo renal. Arch. Esp. Med. Int. n.º 7, tomo XII, 403-476, 1979.
- Dupont, P.; Ducobu, J.; Schreiber: Long-term side effects of diuretics in the treatment of hypertension. Nouv. Presse Med., 10, 1115-1118, 1981.
- Falch, D. K.; Schreiner, A. M.: Changes in urinary electrolytes versus serum electrolytes during treatment of primary hypertension with chlorthalidone

- alone and in combination with spironolactona. Acta Med. Scand., 209, 111-114, 1981.
- Ferreira, I.; Andérez, M.; Cebollada, J.; Villacampa, A.: Estudio de la asociación clortalidona reserpina en el tratamiento de la hipertensión arterial. Arch. Fac. Med., XVI, 5, 453-468, 1968.
- Guedon, J.: Les diurétiques dans le traitement de l'hypertension arterielle. Act. Nephrol., 275, 1972.
- La Figuera, E.; Andérez, M.; Cebollada, J.; Muñiz, G.; Sansebastián, R.: Alteraciones del riñón en la H. A. esencial. Hosp. Gen., VIII, 6, 3-10, 1968.
- La Figuera, E.; Andérez, M.; Cebollada, J.; Sansebastián, R.; Soler, H.: Técnica para la valoración de medicamentos diuréticos. Arch. Fac. Med. Zaragoza, XIV, 5, 615-620, 1966.
- Reyes, A. J.; Leary, W. P.; Asmal, A. C.: Urine volumes and flows after oral administration of xipamida, furosemida and hidrochlorothiazide to healthy adults. Current Therapeutic Research, vol. 28, n.º 2, agosto 1980.
- Seely, J. F.; Dirks, J. H.: Site of action of diuretic drugs. International, vol. 11, pp. 1-8, 1977.
- Wright, F. S.: Intrarenal regulation of glomerular filtration rate. N. Engl. J. Med., 291: 135-141, 1974.
- Wright, F. S.; Schnermann, J.: Interference with feedback control of glomerular filtration rate by furosemida, triflocin and oyanide. J. Clin. Invest., 53: 1.695-1.708, 1974.