

Tratamiento diurético de la insuficiencia cardiaca

Eduardo de Teresa

Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Málaga. Departamento de Medicina. Universidad de Málaga. España.

Los diuréticos constituyen una de las piedras angulares del tratamiento de la insuficiencia cardiaca. La correcta utilización de estos agentes exige conocer adecuadamente su farmacodinámica y farmacocinética, sus interacciones y las posibles causas de ineficacia, así como sus peligros potenciales. Para evitarlos deben mantenerse unas normas básicas que incluyen el empleo de las dosis más bajas que consigan mantener al paciente libre de edema, el control periódico de la función renal y los electrolitos séricos, y la utilización amplia de asociaciones entre diuréticos potentes (de asa) y antialdosterónicos. Actualmente no disponemos de datos sobre el impacto que estos fármacos pueden tener en la supervivencia de los pacientes con insuficiencia cardiaca. Posiblemente, pocos campos como éste se presten a ejercer en toda su amplitud la *ars medicae*.

Palabras clave: Diuréticos. Insuficiencia cardiaca. Edema.

Diuretic Treatment of Heart Failure

Diuretics provide one of the cornerstones of heart failure treatment. Correct use of these agents depends on good understanding of their pharmacodynamics and pharmacokinetics, their interactions with other drugs, reasons why they may not be effective, and their potential harmful effects. To avoid harmful effects, it is essential that some basic rules be followed, such as administering the lowest possible dose that ensures the patient remains free from edema, regular monitoring of renal function and serum electrolyte levels, and using a combination of potent (loop) diuretics and antialdosterone agents as often as possible. Nowadays no specific data are available on the effect of these drugs on survival in heart failure patients. There may be few fields of medicine in which the *ars medicae* can be practiced to as full an extent as this.

Key words: Diuretics. Heart failure. Edema.

INTRODUCCIÓN

Los agentes diuréticos constituyen una de las armas fundamentales en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca; de hecho, son posiblemente los que consiguen un más rápido y eficaz alivio de los síntomas. Sin embargo, muchas veces sus beneficios potenciales no se explotan adecuadamente por un insuficiente conocimiento de su utilización. Ello se debe a que la atención del cardiólogo se ha desplazado hacia fármacos más nuevos que han demostrado reducir la mortalidad del paciente con insuficiencia cardiaca. Por otra parte, subsiste cierto grado de preocupación acerca del potencial efecto negativo sobre la supervivencia de los pacientes que pueden tener este tipo de agentes.

Para revisar estos y otros aspectos controvertidos en este campo, comenzaremos revisando brevemente las

bases del tratamiento diurético en la insuficiencia cardiaca.

REABSORCIÓN RENAL DE AGUA Y SODIO EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Gran parte de las manifestaciones clínicas de la insuficiencia cardiaca se deben a la retención hídrica, que tiene bases hemodinámicas y se origina inicialmente en la elevación de las presiones venosas sistémica y pulmonar, pero también en la mala perfusión de ciertos órganos¹⁻³. Esta retención hídrica está mediada por una serie de complejos mecanismos, entre los que desempeña un importante papel la activación de ciertos sistemas neurohumorales, en particular el sistema renina-angiotensina-aldosterona⁴. Los fármacos diuréticos constituyen agentes terapéuticos de primera línea en el alivio sintomático de los pacientes con insuficiencia cardiaca, ya que son los que con mayor eficacia solventan la retención hídrica⁵. Para comprender mejor su forma de acción y la manera de utilizarlos con mayor provecho, es conveniente recordar los mecanismos renales de la natriuresis.

Correspondencia: Dr. E. de Teresa.
Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Campus de Teatinos. 29010 Málaga. España.
Correo electrónico: edeteresa@secardiologia.es

ABREVIATURAS

ATP: adenosin trifosfato.
 BNP: péptido natriurético cerebral.
 NYHA: New York Heart Association.
 IECA: inhibidor de la enzima convertora de la angiotensina.
 AINE: antiinflamatorio no esteroideo.

Mecanismos de natriuresis

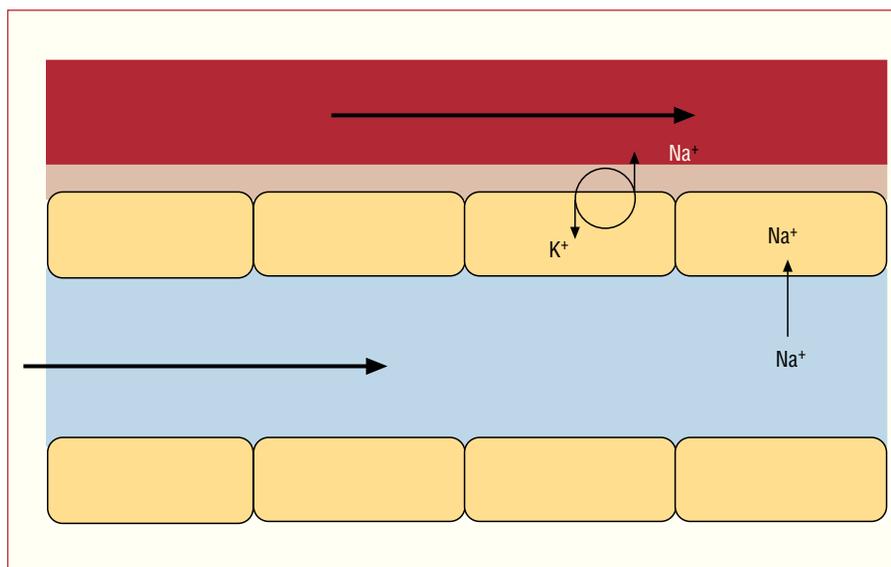
El sodio se filtra en el glomérulo de forma pasiva y se reabsorbe a través de diferentes mecanismos⁶, junto con el agua, en diversos puntos de la nefrona. Esta reabsorción es, al igual que la del agua, casi completa, ya que de los más de 25.000 mEq/día filtrados por término medio, apenas aparecen en orina 150 mEq/día (0,6%). La reabsorción de agua y sodio son paralelas en circunstancias normales, ya que aquella sigue a ésta de forma pasiva por un mecanismo osmótico; por tanto, la retención de sodio supone retención hídrica, y la natriuresis inducida con fármacos es la forma de corregir dicha retención.

El paso previo para que se pueda producir reabsorción de sodio en las células del túbulo es la actuación en el polo basal de éstas (es decir, en el opuesto al que está en contacto con la luz tubular por donde discurre el filtrado glomerular) de un mecanismo de transporte activo primario que consume energía y que expulsa activamente sodio de la célula hacia el intersticio –desde donde pasará al interior de los vasos– e incorpora potasio en contra de gradientes de concentración. Este proceso tiene como consecuencia el

mantenimiento de unas concentraciones bajas de sodio intracelular (alrededor de 12 mEq/l) y ocasiona una electronegatividad en el interior de la célula de -70 mV. La energía consumida procede del desdoblamiento del ATP por virtud de la ATP-asa $\text{Na}^+ \text{K}^+$ (fig. 1). Las consecuencias de estos hechos son la difusión pasiva de Na^+ y agua desde el interior de la luz tubular hacia las células del túbulo –y, por tanto, su reabsorción– a favor de un gradiente de concentración y eléctrico.

La absorción de sodio a favor de un gradiente electroquímico genera energía, que puede utilizarse para, acoplándose a una molécula portadora, reabsorber otras sustancias como la glucosa y los aminoácidos, lo que tiene lugar sobre todo en el túbulo proximal. En la segunda parte del túbulo proximal, la reabsorción de Na^+ está ligada a la de bicarbonato y relacionada con un mecanismo de antitransporte (o intercambio) entre sodio e hidrogeniones. El bicarbonato no es absorbible como tal; por ello, debe reaccionar con iones H^+ secretados hacia la luz tubular formando ácido carbónico (H_2CO_3), que se disocia en anhídrido carbónico (CO_2) y agua (H_2O). El primero se difunde hacia la célula tubular, donde puede volver a combinarse con agua, siempre que esté presente la enzima anhidrasa carbónica. El ácido carbónico así formado, ya en el interior de la célula tubular, se disocia de nuevo en HCO_3^- , que pasa a la sangre a través de difusión por el lado basal de la célula tubular, e hidrogeniones que se secretan a la luz tubular al mismo tiempo que se reabsorbe sodio (fig. 2). Este mecanismo de antitransporte o transporte inverso (la reabsorción de sodio acoplada a la secreción de hidrogeniones), junto con los mecanismos mencionados anteriormente, causan la reabsorción de la mayor parte de Na^+ y agua.

Fig. 1. En el polo basal de las células del túbulo actúa un mecanismo de transporte que expulsa activamente sodio de la célula hacia el intersticio e incorpora potasio en contra de gradientes de concentración. Se consigue así mantener unas concentraciones bajas de sodio intracelular cuyas consecuencias son la difusión pasiva de Na^+ y agua desde el interior de la luz tubular hacia las células del túbulo.



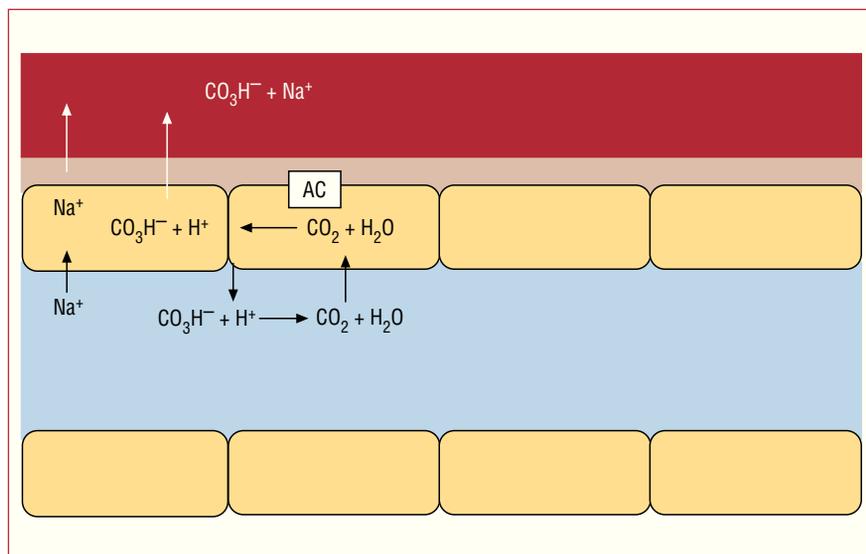


Fig. 2. En la segunda parte del túbulo proximal, la reabsorción de Na⁺ está ligada a la de bicarbonato, cuyos pasos previos incluyen la formación de ácido carbónico que se disocia en anhídrido carbónico (CO₂) y agua (H₂O). El primero se difunde hacia la célula tubular donde puede volver a combinarse con agua, siempre que esté presente la enzima anhidrasa carbónica.

La porción descendente del asa de Henle es permeable al agua (el 20% se reabsorbe en esta zona), pero sólo moderadamente a los solutos. En la porción gruesa ascendente del asa de Henle, zona poco permeable al agua, hay un mecanismo de cotransporte acoplado que reabsorbe simultáneamente 2 iones cloro, un ión sodio y un ión potasio; en esta zona funciona, además, el antitransporte o transporte inverso Na⁺ H⁺. En conjunto, el 25% del sodio se reabsorbe en esta porción de la nefrona.

En las porciones distales de la nefrona (túbulo distal y colector), las células principales reabsorben Na⁺ y eliminan K⁺. El mecanismo es en gran parte pasivo, debido a la diferencia de concentración entre ambos iones entre el líquido tubular y el interior de la célula como conse-

cuencia de la ATP-asa Na⁺-K⁺ que actúa en el lado basal. El cloro se reabsorbe pasivamente siguiendo al sodio en función de un mecanismo cotransportador electroneutro. Estos procesos están, en esta localización, controlados en parte por la aldosterona. Las células intercaladas de esta zona reabsorben potasio por un mecanismo mal conocido, y secretan hidrogeniones en virtud de un mecanismo activo acoplado a una ATP-asa de hidrógeno.

Por último, la vasopresina u hormona antidiurética es la causante de la permeabilización al agua de estos segmentos distales de la nefrona, de forma que, en su ausencia, esta zona es impermeable al agua.

Simplificando, la reabsorción de sodio se realiza en las siguientes localizaciones:

1. En el túbulo proximal, a favor de gradiente electroquímico; gran parte del sodio reabsorbido lo hace acoplado a la reabsorción de glucosa y aminoácidos. En esta zona también se reabsorbe sodio como parte del proceso de absorción de bicarbonato. Este mecanismo, que requiere la acción de la enzima anhidrasa carbónica, supone la secreción de hidrogeniones.

2. En el asa de Henle, sobre todo mediante un mecanismo electroneutro de absorción acoplada de sodio, potasio y cloro.

3. En el túbulo distal y el tubo colector, donde la absorción de sodio supone la secreción de potasio e hidrogeniones. Este mecanismo está controlado en parte por la aldosterona.

Retención incrementada de agua y sodio en la insuficiencia cardiaca

En la insuficiencia cardiaca, la retención de sodio y agua aumenta el retorno al corazón, incrementando así

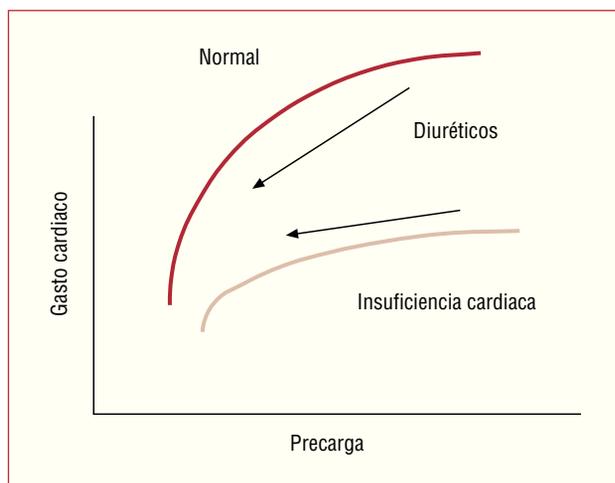


Fig. 3. El aumento de la precarga secundario a la retención hídrica debería incrementar el gasto cardíaco. En casos avanzados de disfunción ventricular, la curva de Frank-Starling se encuentra aplanada, por lo que este mecanismo es ineficiente y, además, contribuye a aumentar la presión venosa pulmonar y sistémica y el edema.

la precarga que, en función de la ley de Starling, debería mejorar el gasto cardiaco. En casos avanzados de disfunción ventricular, la curva de Frank-Starling se encuentra aplanada (fig. 3), por lo que este mecanismo es ineficiente y, además, contribuye a aumentar la presión venosa pulmonar y sistémica, así como el edema. A cambio, la administración de diuréticos, que potencialmente podrían reducir la precarga y el gasto cardiaco, puede hacerse con relativa seguridad siempre que nos movamos en esa porción aplanada de la curva.

Las causas de esta retención hídrica en la insuficiencia cardiaca son las siguientes:

1. Una disminución de la filtración glomerular, en primer lugar por el descenso de la presión arterial y en segundo lugar por la constricción de la arteriola renal aferente, mediada por el sistema nervioso simpático.

2. La activación del sistema renina-angiotensina. Este último aumenta aún más la resistencia arteriolar y, si bien es cierto que la vasoconstricción de la arteriola eferente puede aumentar la presión de filtrado glomerular, finalmente reduce el flujo renal y hace que se incremente la presión oncótica en los capilares peritubulares, con lo que aumenta la reabsorción. Además, la angiotensina II activa la ATP-asa sodio-potasio en el lado basal de la membrana, con lo que se incrementa el gradiente electroquímico entre el interior de la célula y la luz tubular.

3. La secreción de aldosterona. La aldosterona se encuentra aumentada en la insuficiencia cardiaca como consecuencia de la liberación de angiotensina II, pero también por el aumento de las concentraciones de potasio secundario a la disfunción renal. La aldosterona estimula la reabsorción de sodio, lo que a su vez se sigue de retención de agua⁷. Además, puede inducir la liberación de arginina-vasopresina (hormona antidiurética), que promueve un aumento aún mayor de la reabsorción tubular de agua. Tanto esta sustancia como la angiotensina II producen sensación de sed⁸.

El sistema de los péptidos natriuréticos, que se liberan en diversas zonas del sistema cardiovascular, es en parte un mecanismo de contrarregulación que facilita la natriuresis y la vasodilatación periférica. Las concentraciones plasmáticas de péptido natriurético cerebral (BNP) que se encuentran elevadas en la insuficiencia cardiaca y se han correlacionado con la presencia y la severidad de la insuficiencia cardiaca⁹.

FÁRMACOS DIURÉTICOS

El tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardiaca descansa en una serie de agentes que actúan en diferentes zonas. Algunos de los grupos implicados, en particular los que antagonizan los efectos indeseables de la activación neurohumoral, han demostrado de forma reiterada que pueden mejorar la supervivencia

de los enfermos que presentan este síndrome. Pero pocos clínicos dudarán que los fármacos que producen un alivio sintomático más evidente son los diuréticos. No disponemos de estudios de mortalidad con diuréticos en la insuficiencia cardiaca (si exceptuamos el estudio RALES con espironolactona y el EPHEBUS con eplerenona, en los que realmente se emplearon estos fármacos como antagonistas neurohumorales) pues es imposible mantener a largo plazo un tratamiento de insuficiencia cardiaca sintomática sin contar con un diurético. Es posible que algunos de sus efectos potencialmente negativos (activación neurohumoral, acción sobre electrolitos séricos, etc.) puedan incidir sobre un acortamiento de la supervivencia, pero los beneficios de su empleo juicioso siempre serán superiores a sus posibles riesgos.

Diuréticos de asa

Los diuréticos de asa (furosemida, ácido etacrínico, bumetanida y torasemida) constituyen la base del tratamiento diurético en la insuficiencia cardiaca. Estos agentes inhiben el cotransporte $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{Cl}^-$ en la zona ascendente del asa de Henle¹⁰, dando lugar a una natriuresis y diuresis intensas. Para ejercer su acción deben llegar a la luz tubular por medio de la secreción activa, ya que por su unión a proteínas plasmáticas no son filtrados en el glomérulo. Esta secreción tubular activa emplea el mismo mecanismo que el de los ácidos orgánicos, y puede verse dificultada por competencia en casos de insuficiencia renal. Son fármacos que precisan un determinado umbral de concentración para ejercer su acción y que, alcanzado su techo de acción, no producen más diuresis aunque se incremente la dosis. Entre estos dos valores, umbral y techo, la natriuresis y la diuresis es dosis dependiente (fig. 4). Los diuréticos de asa tienen una acción vasodilatadora, que es previa al comienzo de la acción

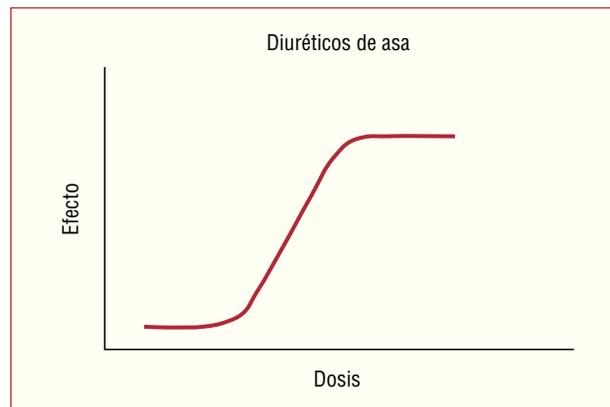


Fig. 4. Los diuréticos de asa son fármacos que precisan un determinado umbral de concentración para ejercer su acción y que, una vez alcanzado su techo de acción, no producen más diuresis, aunque se incremente la dosis. Entre estos dos valores, umbral y techo, la natriuresis y la diuresis es dosis dependiente.

TABLA 1. Farmacocinética de los diuréticos de asa

Agente	Biodisponibilidad oral	Semivida eliminación en individuos sanos	Semivida eliminación en la insuficiencia cardiaca
Furosemida	10-100%	1,5-2 h	2,7 h
Bumetanida	80-100%	1 h	1,3 h
Torasemida	80-100%	3-4 h	6 h

diurética y que probablemente está mediada por prostaglandinas ya que, como parte de la acción natriurética, es inhibida por antiinflamatorios no esteroideos. Efectos adversos comunes a estos agentes son la hipopotasemia y la hipomagnesemia, la hiperglucemia y la hiperuricemia, si bien recientemente se ha cuestionado que el incremento de ácido úrico que se produce como consecuencia del tratamiento diurético sea realmente perjudicial¹¹. El ácido etacrínico es ototóxico, por lo que no se emplea en la actualidad. La furosemida, el fármaco más empleado de este grupo, tiene una semivida corta y una biodisponibilidad variable e imprevisible, que oscila entre un 10 y un 90% de la dosis administrada. La torasemida, el agente más reciente entre los diuréticos de asa, mejora en gran medida estos inconvenientes, ya que tiene una semivida algo más prolongada y una biodisponibilidad estable alrededor del 80% (tabla 1). Por esta razón, sus dosis por vía oral son similares a las empleadas por vía parenteral. Desde el punto de vista farmacodinámico, la torasemida posee cierta acción antialdosterónica potencialmente beneficiosa. En un reciente trabajo en el que se comparó este diurético con la furosemida en pacientes con insuficiencia cardiaca, los enfermos tratados con torasemida mostraron una reducción de la fibrosis miocárdica evaluada mediante biopsia endomiocárdica, lo que puede ser en parte atribuido a esta acción sobre los receptores de aldosterona¹²; alternativamente, según un reciente trabajo del mismo grupo, podría deberse a una inhibición de la actividad de la proteinasa carboxiterminal del procolágeno tipo I¹³. Se ignora por el momento si este efecto puede traducirse en beneficios sobre morbimortalidad. En todo caso, también se ha señalado que los diuréticos de asa con una acción más prolongada podrían ser mejores que los de acción corta en pacientes con insuficiencia cardiaca¹⁴.

Diuréticos tiacídicos

Los diuréticos tiacídicos son diuréticos más débiles, en especial cuando hay cierto grado de insuficiencia renal. Actúan en segmentos distales de la nefrona, bloqueando el cotransporte Cl⁻-Na⁺. Además, muchos de estos agentes presentan propiedades de inhibición de la anhidrasa carbónica. Esta enzima ocasiona una serie

de reacciones químicas por las que el riñón retiene bicarbonato (y sodio proximalmente) y expulsa hidrogeniones. La inhibición de este mecanismo, causante de hasta el 80% de la reabsorción de sodio, no se traduce, sin embargo, en una natriuresis importante, ya que el Na⁺ se reabsorbe activamente de forma compensatoria en segmentos más distales.

Los diuréticos tiacídicos deben llegar, para ejercer su efecto, al interior del túbulo, y son secretados por la misma vía que los diuréticos de asa. Su rango de acción es mucho menor que el de estos últimos (son diuréticos de techo bajo) y alguno de los efectos metabólicos adversos es más marcado que el de los diuréticos de asa. La duración de su efecto es en casi todos los agentes prolongada, lo que permite una única administración diaria; la indapamida es el único de eliminación renal y la clorotiacida, el único que puede administrarse de forma intravenosa. En presencia de insuficiencia renal son poco efectivos.

Aunque estos fármacos no son precisamente los que más se emplean en la insuficiencia cardiaca avanzada –al menos de forma aislada– se han usado ampliamente en el tratamiento de la hipertensión arterial. Uno de los objetivos del tratamiento de la hipertensión es justamente la prevención de la insuficiencia cardiaca. Pues bien, el estudio ALLHAT reveló que la clortalidona era más eficaz desde ese punto de vista que la doxazosina¹⁵, el amlodipino y el lisinopril¹⁶.

Diuréticos distales (ahorradores de potasio)

Los diuréticos ahorradores de potasio (triamterene, amilorida y espironolactona y, más recientemente, eplerenona) actúan distalmente impidiendo la reabsorción de sodio y su intercambio por potasio. Aunque de forma aislada son agentes débiles, pueden potenciar la acción de los diuréticos de asa y minimizar la depleción de electrolitos que éstos producen. Particular interés merece la espironolactona, un bloqueador de los receptores de aldosterona, que ha demostrado reducir la mortalidad en la insuficiencia cardiaca severa cuando se administra en dosis bajas (25 mg/día), en parte por un mecanismo de bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona¹⁷. Cuando hay un hiperaldosteronismo secundario, caso de la insuficiencia cardiaca derecha con anasarca, pueden requerirse dosis más elevadas (100 mg/día). El efecto secundario más frecuente, aunque no grave, es el desarrollo de ginecomastia o mastodinia. La eplerenona, derivado de la espironolactona pero desprovisto de acción sobre los receptores hormonales, carece de este efecto secundario. El ensayo EPHEsus¹⁸ demostró que la adición de eplerenona a pacientes con infarto agudo de miocardio, función ventricular deprimida e insuficiencia cardiaca reducía significativamente la mortalidad, y que este efecto era particularmente manifiesto en los primeros 30 días¹⁹.

Aunque los efectos diuréticos son parecidos a los de otros agentes de este grupo –amilorida y triamterene– su acción es directa y no actúan sobre la aldosterona. El comienzo de su efecto diurético es más breve (horas) que el de la espironolactona (días).

El control de la concentración de electrolitos excretados en la orina en 24 h puede servirnos para decidir cuándo emplear este tipo de diuréticos. Si la concentración urinaria de sodio y potasio es baja, el diurético distal será poco efectivo, ya que la cantidad de sodio que llega a esa zona no basta para que el diurético actúe. Sin embargo, si la de sodio es baja y la de potasio elevada, indica que se está produciendo un intercambio activo reteniendo sodio distalmente, por lo que el diurético ahorrador de potasio puede potenciar la natriuresis.

Resistencia a diuréticos

La ausencia de respuesta al tratamiento diurético en un paciente al que se ha prescrito este tipo de agentes puede deberse a diferentes causas; las más habituales se recogen en la tabla 2. La más frecuente es el incumplimiento del tratamiento por parte del paciente. La diuresis intensa y concentrada en unas pocas horas que produce fármacos como la furosemida imposibilita a veces al paciente la realización de una vida normal; no son pocos los que reconocen que cuando deben salir a la calle no toman el diurético. La torasemida, con un perfil farmacocinético más favorable, es mejor tolerada por los pacientes, lo que se traduce, según algunos estudios, en un mejor cumplimiento, un menor número de ingresos y un menor coste de la atención de los pacientes.

Para que el diurético haga efecto debe alcanzar su lugar de acción, lo que se dificulta por una absorción deficiente y entrecida cuando hay edema de la pared intestinal. En estos casos, la administración intravenosa del mismo agente puede ser efectiva cuando su administración oral no lo es. Esto no es necesario en el caso de la torasemida, cuya biodisponibilidad casi completa por vía oral, incluso en presencia de insuficiencia cardiaca congestiva, se asemeja a la de las dosis intravenosas. Una forma efectiva de vencer la resistencia a los diuréticos en la insuficiencia cardiaca, pues, es la administración intravenosa, y preferible la administración en perfusión continua al empleo de bolos intermitentes. En un estudio aleatorizado cruzado en el que se compararon estas dos formas de aplicación de bumetanida en pacientes con insuficiencia renal crónica (tasa de filtración glomerular media de 17 ml/min)²⁰, se observó una mayor excreción neta de sodio durante la infusión continua pese a que la excreción renal del fármaco era similar a la obtenida cuando se administraba de forma intermitente. En la insuficiencia cardiaca congestiva, la infusión continuada de furosemida produce una natriuresis similar a con-

TABLA 2. Causas más frecuentes de resistencia a diuréticos

No tomar la medicación
Inadecuada absorción de la medicación oral (edema intestinal)
Reabsorción compensatoria de sodio en intervalos libres
Hipertrofia de segmentos distales de la nefrona
Interacción medicamentosa (AINE)
Bajo gasto cardiaco

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

centraciones séricas 20 veces menores que las de una dosis en forma de bolo de efectividad comparable²¹. Sólo disponemos de un estudio aleatorizado, prospectivo y cruzado que compara la infusión continua de furosemida (dosis de carga 30-40 mg seguida por una infusión de 2,5-3,3 mg/h durante 48 h) con la administración intermitente de bolos intravenosos en pacientes con insuficiencia cardiaca en grado funcional III-IV de la New York Heart Association (NYHA)²². Durante la administración continua, la acción del fármaco, medida mediante la relación entre la excreción del fármaco y la natriuresis obtenida, fue más efectiva que con los bolos, en los que se observaron amplias fluctuaciones en la diuresis y la natriuresis. En teoría, la primera forma de aplicación debería ser más segura que la administración intermitente, aunque la confirmación de esta hipótesis requeriría un estudio más amplio²³.

Los diuréticos de asa tienen una duración de acción corta; cuando ha pasado su efecto, el riñón intenta compensar la natriuresis llevando a cabo una reabsorción activa de sodio. Este problema es menor en el caso de agentes con una semivida más prolongada (torasemida). En todo caso, puede evitarse administrando varias dosis de diuréticos en las 24 h (p. ej., por la mañana y al mediodía).

Tras la administración de diuréticos durante períodos prolongados se produce una hipertrofia de los segmentos distales de la nefrona, que reabsorben intensamente el sodio que les llega en el líquido tubular; las tiacidas, que son efectivas en esa localización, pueden bloquear esa acción y potenciar mucho la diuresis. De hecho, la adición de una tiacida, incluso en dosis bajas, puede originar una diuresis de 4-5 l en 24 h, con la consiguiente depleción hidroelectrolítica; sin embargo, el efecto se pierde si se mantiene la prescripción tiacídica durante unos días. Habitualmente, el agente que suele emplearse y recomendarse en la literatura científica es la metolazona, entre cuyas ventajas se cuenta su prolongada duración de acción, su carácter lipofílico y el hecho de que sigue siendo efectiva en pacientes con insuficiencia renal. Por desgracia, en España fue retirada del mercado hace unos años. No obstante, pueden conseguirse efectos similares con otros diuréticos tiacídicos. De hecho, en un estudio en el que se comparó la metolazona con otra tiacida, añadidas a un

diurético de asa, no se observaron diferencias en la diuresis o la natriuresis entre ambos agentes²⁴. También los diuréticos ahorradores de potasio pueden potenciar el efecto de los diuréticos de asa, aunque en mucha menor cuantía. Lo que sí hacen es compensar la pérdida de potasio y magnesio de forma más completa que si añadiéramos suplementos de estos elementos. En todo caso, hay que tener cuidado si se están administrando simultáneamente inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA).

Los fármacos inhibidores de las prostaglandinas, y en particular los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), pueden anular la acción diurética de los agentes de asa. Como quiera que estos fármacos son de prescripción frecuente en una población de edad avanzada, como la de los pacientes con insuficiencia cardiaca, debe investigarse su uso que, en no pocas ocasiones, se hace sin receta médica.

Por último, un tratamiento diurético excesivamente enérgico puede producir un bajo gasto cardiaco con insuficiencia prerrenal. En estos casos, la diuresis se reduce porque se filtra menos agua y sodio y porque los agentes diuréticos no alcanzan su sitio de acción; pero, paradójicamente, el paciente puede referir aumento de la disnea, que no sería debido a aumento de presión capilar pulmonar sino a fatigabilidad de la musculatura respiratoria. Si no se interpreta este síntoma de forma adecuada, se puede considerar erróneamente que lo que el paciente necesita es aumentar el tratamiento anti-diurético en vez de disminuirlo.

Ajustes con la insuficiencia renal

En la insuficiencia renal terminal se pueden acumular productos de naturaleza ácida orgánica que se secretan a la luz del túbulo compitiendo con el mecanismo que emplean las tiazidas y los diuréticos de asa. Como los primeros presentan una curva dosis-respuesta aplanada, suelen ser poco eficaces en casos de insuficiencia renal. Los diuréticos de asa, sin embargo, consiguen respuestas adecuadas con un aumento de la dosis, y el efecto máximo es el que se consigue con dosis de 160-200 mg de furosemida por vía intravenosa o dosis equivalentes de torasemida.

Reacciones adversas e interacciones farmacológicas

Las tiazidas y los diuréticos de asa pueden producir reacciones cutáneas y nefritis intersticial. Además, los diuréticos de asa pueden producir ototoxicidad, sobre todo si se administran al mismo tiempo otros fármacos ototóxicos, como antibióticos aminoglucósidos. La espironolactona, en dosis altas, puede producir ginecomastia, lo que es más marcado en pacientes con insuficiencia cardiaca y disfunción hepática. Este efecto secundario, que no aparece en más del 10-15% de los

pacientes, parece ser inexistente o menos frecuente con el nuevo derivado con acción antialdosterónica, la eplerenona.

Aunque en los ensayos clínicos con bloqueadores de la aldosterona no se han comunicado tasas significativas de hiperpotasemia, el aumento de la utilización de espironolactona tras la publicación del ya citado estudio RALES se siguió de un incremento notable de los ingresos hospitalarios por este motivo en Canadá²⁵. Sin embargo, una proporción significativa de los enfermos así tratados no cumplía los requisitos para recibir con seguridad tratamiento con antialdosterónicos (presentaban insuficiencia renal, recibían tratamiento concomitante con suplementos de potasio o eran de edad avanzada), lo que subraya la importancia de emplear estos agentes con las debidas precauciones.

Tanto las tiazidas como los diuréticos de asa pueden provocar hipopotasemia, que se evita con la administración concomitante de diuréticos distales o IECA.

Como ya hemos comentado, la principal interacción medicamentosa con diuréticos de asa y tiazidas –al disminuir su acción– se produce con los AINE.

UTILIZACIÓN PRÁCTICA DE LOS DIURÉTICOS EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Desde el punto de vista práctico, en los casos de insuficiencia cardiaca leve, previamente no tratada, puede comenzarse con un diurético suave como una tiazida (si la función renal es normal). Para prevenir los trastornos hidroelectrolíticos que pueden producir estos agentes no suele ser necesario administrar suplementos de K⁺, en particular si el paciente está tomando IECA. Esto supone una ventaja desde el punto de vista del cumplimiento del tratamiento y los efectos secundarios, puesto que los suplementos de potasio disponibles en el mercado son altamente agresivos para la mucosa gástrica (cloruro potásico, que a cambio tiene la ventaja de aportar cloro, que también se pierde por la acción de los diuréticos de asa, conduciendo a una alcalosis hipoclorémica) o son incompletos (sales orgánicas de potasio) (1). Sólo algún preparado comercial incluye magnesio, cuya depleción es también importante como causa de arritmias. Otra alternativa es administrar al mismo tiempo un ahorrador de potasio. Se encuentra disponible en el mercado un preparado

(1) El hecho de que en pacientes que toman IECA no sea por lo general necesario administrar suplementos de potasio o diuréticos de acción distal tiene un efecto negativo en los hábitos de prescripción de diuréticos de algunos médicos poco cuidadosos. En efecto, no es infrecuente ver que, cuando se prescriben diuréticos –incluso potentes– a *pacientes que no están tomando IECA*, no se presta atención a las medidas adecuadas para controlar o prevenir las posibles alteraciones electrolíticas. Parece como si se hubiese bajado la guardia, acostumbrados a que en un elevado porcentaje de pacientes (que toman IECA) estas medidas no son necesarias. Pero hay que tener siempre presente que, en la insuficiencia cardiaca, la mejor forma de prevenir las arritmias y la muerte súbita es evitar la iatrogenia.

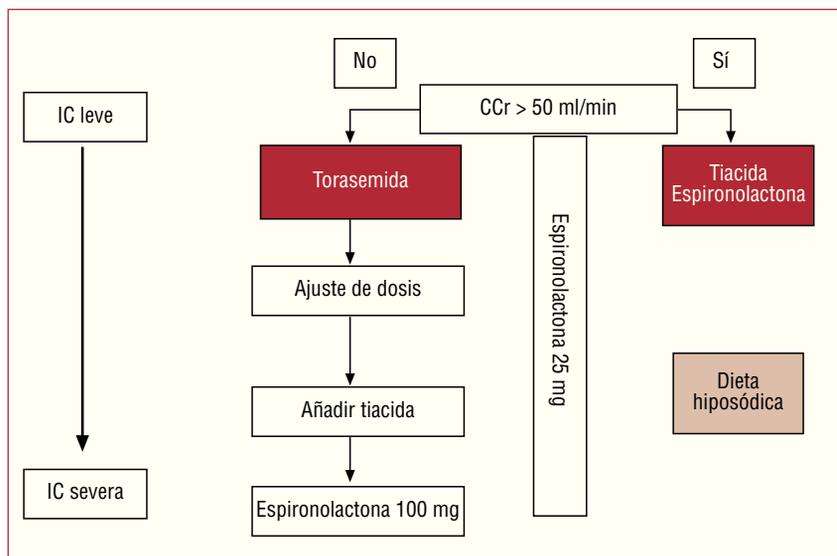


Fig. 5. Esquema del tratamiento diurético en diversos grados de insuficiencia cardiaca.

comercial que incluye una tiacida y 25 mg de espironolactona, que es cómodo de tomar para el paciente y que cubre dos objetivos adicionales, prevenir la hipopotasemia y la hipomagnesemia, y aplicar la estrategia RALES. Es cierto que, en estos grados funcionales poco avanzados de insuficiencia cardiaca, no hay pruebas científicas del beneficio de esta estrategia (el RALES incluyó a enfermos grado III-IV), pero parece al menos razonable pensar que, al igual que sucede con el caso de IECA, el beneficio debe ser extrapolable a otros enfermos (fig. 5). En todo caso, los datos del ensayo clínico EPHEBUS que analizó la acción de la eplerenona (derivado de la aldosterona sin sus efectos secundarios) sobre pacientes con disfunción ventricular postinfarto e insuficiencia cardiaca o diabetes, indica que los bloqueadores del receptor mineralocorticoide son beneficiosos en otros contextos del amplio espectro de la insuficiencia cardiaca. De todos modos, y se utilice la estrategia que se utilice para prevenir alteraciones hidroelectrolíticas durante el tratamiento con diuréticos, es necesario controlar de forma periódica las concentraciones de electrolitos en el suero, además de prestar una especial atención a los signos electrocardiográficos que pueden indicar alguna de estas alteraciones. Esto es particularmente necesario en enfermos que están tomando digoxina, por el riesgo de intoxicación digitálica.

Si hay insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min), se empieza directamente con un diurético de asa. En nuestra Unidad de Insuficiencia Cardiaca solemos utilizar la torasemida por sus ventajas farmacocinéticas y la predictibilidad de su efecto. Nuestra experiencia es positiva, y los enfermos aceptan mejor este tratamiento que otros diuréticos de asa. La dosis se va aumentando hasta conseguir el efecto deseado, teniendo en cuenta el principio de que el paciente debe mantenerse con la dosis mínima de diurético

que permite mantenerle sin edema. Este aumento de dosis incluye un incremento de dosis en cada toma y, si fuese necesario, la adición de otras tomas.

El cambio de furosemida a torasemida se hace sobre la base teórica de 2:1, esto es, la mitad de torasemida que de furosemida. En la práctica, esta equivalencia suele ser excesiva y el paciente requiere menos dosis de torasemida. De todas formas, como el efecto de la furosemida es poco predecible, con frecuencia hay que ajustar dosis. Nuestra práctica es aplicar la equivalencia 2:1 si el paciente está muy sintomático, pues en estos casos preferimos «pasarnos» y tener que ajustar luego la dosis a la baja; en el resto de los casos empleamos una relación de conversión 4:1 (un comprimido de 10 mg de torasemida por cada comprimido de 40 mg de furosemida), ajustando luego la dosis al alta si es necesario.

En enfermos con grados II-III de insuficiencia cardiaca añadimos de forma habitual 25 mg de espironolactona, siempre prestando atención al riesgo de hiperpotasemia si el paciente (como debería ser) está en tratamiento con IECA. En los casos de importante insuficiencia derecha y anasarca, se emplean dosis más altas (100 mg) y ahí sí aumenta el riesgo de elevaciones excesivas de potasio. En todo caso, es válido lo que hemos comentado anteriormente con respecto al control periódico de las concentraciones séricas de electrolitos.

Si con todo lo anterior no se consigue una diuresis eficaz, se añade una tiacida, pero no de forma continuada, sino intermitente. En casos extremos hay que valorar el empleo de diuréticos de asa por vía parenteral; es más eficaz y controlable la infusión continua en bomba; además, ayuda la infusión de dosis bajas de dopamina, que contribuye a aumentar el flujo renal.

Cuando el paciente está siendo seguido de forma estrecha, como sucede en las unidades de insuficiencia

cardiaca, y tiene una adecuada comprensión del tratamiento, es posible instruirle para que ajuste la medicación diurética. Para ello, debe acostumbrarse a pesarse de forma regular. El aumento de 1,5-2 kg de peso sin una causa justificada en el transcurso de un plazo breve, como una semana, indica que está reteniendo agua. Cabe entonces la posibilidad de aconsejarle que, cuando esto suceda, incremente la dosis de diurético de asa según pautas preestablecidas, o que añada una tiacida durante un par de días, recogiendo la diuresis. En nuestra unidad recomendamos que cuando deban adoptar estos cambios, llamen por teléfono después para informarnos de los resultados y la cuantía de la diuresis alcanzada, ya que si ésta fuese muy intensa habría que controlar la urea, la creatinina y los electrolitos.

La determinación de electrolitos en orina puede ayudar a modificar el tratamiento diurético; cuando la excreción de potasio es superior a la de sodio es indicativo de que se está reteniendo activamente sodio, que se intercambia por potasio. En estas circunstancias, la adición de un diurético distal, como la espironolactona, puede potenciar mucho la natriuresis.

¿INCREMENTAN LA MORTALIDAD LOS DIURÉTICOS EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA?

Los diuréticos son agentes efectivos a la hora de aliviar los síntomas de la insuficiencia cardiaca, pero poseen un potencial arritmogénico teórico mediado por la inducción de hipocaliemia, hipomagnesemia y activación neurohumoral refleja. El potencial arritmogénico de estos fármacos podría ser dosis-dependiente. En un análisis retrospectivo del ensayo PRAISE (amlodipino frente a placebo en enfermos con insuficiencia cardiaca avanzada)²⁶, la dosis de diuréticos –por encima o por debajo de la mediana– se reveló como predictora independiente de muerte cardiaca súbita ($p = 0,023$) o mortalidad global ($p = 0,012$), pero no de mortalidad debida a la progresión de insuficiencia cardiaca²⁷. La adición de un agente ahorrador de potasio puede ayudar a reducir el riesgo de trastornos electrolíticos inducidos por los diuréticos de asa y las tiacidas. Siscovick et al, en un estudio de casos y controles de muerte súbita en pacientes hipertensos (con un sustrato menos arritmogénico que el de los pacientes con insuficiencia cardiaca), encontraron que el riesgo de muerte cardiaca súbita dependía de la dosis de tiacida empleada y que era significativamente menor cuando se añadía un diurético ahorrador de potasio²⁸. Curiosamente, en este mismo estudio, el empleo de suplementos de potasio no modificó el riesgo de muerte súbita con respecto al empleo aislado de diuréticos tiacídicos, lo que parece confirmar que este tipo de suplementos no constituye la estrategia más

adecuada para prevenir el potencial arritmogénico de los diuréticos.

El estudio RALES, ya comentado, mostró que 25 mg diarios de espironolactona podían reducir la mortalidad global y la muerte súbita en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada en tratamiento con digoxina, diuréticos e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, si bien las modestas dosis empleadas hacen que debamos considerar a este agente como un antagonista neurohumoral más que como un diurético en este contexto particular¹¹. Por otra parte, si es sabido que la progresión de la insuficiencia cardiaca depende en gran medida de la acción de mecanismos neurohumorales –como la activación de eje renina-angiotensina-aldosterona y el sistema simpático–, y la administración de diuréticos puede seguirse de activación neurohumoral, ¿no estaremos facilitando la progresión de la insuficiencia cardiaca al tratar a nuestros pacientes con diuréticos?

Podría parecer que esta pregunta es ociosa, por cuanto incluso si llegáramos al convencimiento de que el tratamiento diurético incrementa la mortalidad o acelera la progresión de la enfermedad, difícilmente podríamos prescindir de unos fármacos que son tan efectivos en el alivio de los síntomas congestivos. Pero si la respuesta a estos interrogantes fuese positiva, estaríamos sentando las bases que permitiesen diseñar estrategias –o nuevos fármacos– capaces de minimizar el impacto negativo de este tipo de agentes en el futuro.

La respuesta, es evidente, sólo podría venir de estudios aleatorizados que, como ya hemos comentado, es poco probable que puedan llevarse a cabo en el futuro. Pero podemos analizar datos parciales e indirectos. Ya hemos comentado los datos retrospectivos del estudio PRAISE, que parecen indicar que los enfermos que toman más dosis de diuréticos tienen más riesgo de presentar muerte súbita. Una interpretación de este hecho sería que esos enfermos tienen un mayor potencial arritmogénico secundario al tratamiento; pero una explicación alternativa podría ser que los enfermos que precisan más diuréticos son los que presentan grados más avanzados de insuficiencia cardiaca, con mayor deterioro de la función ventricular. En este supuesto, la causa de las posibles arritmias desencadenantes de muerte súbita no sería el tratamiento, sino la situación previa del paciente.

En un reciente metaanálisis²⁹ se ha comparado la acción de los diuréticos frente a placebo u otros fármacos activos (IECA, digoxina o ibopamina) tras reunir los resultados de 18 pequeños ensayos aleatorizados en los que se incluyó a 928 pacientes. Se disponía de datos de mortalidad en 3 de los 8 ensayos comparativos con placebo ($n = 221$ pacientes). La tasa de mortalidad fue inferior entre los pacientes que recibieron diuréticos que entre los que recibieron placebo (co-

ciente de probabilidad, 0,25; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,07-0,84; $p = 0,03$). Los ingresos por empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en 4 pequeños ensayos ($n = 448$) mostraron un cociente de probabilidad de 0,31 (IC del 95%, 0,15-0,62; $p = 0,001$) a favor de los diuréticos. En cuanto a la comparación de los diuréticos con otros agentes activos, la diferencia (a favor de los diuréticos) se puso de manifiesto en la capacidad de esfuerzo. En 6 de estos estudios, la capacidad de esfuerzo fue mejor con los diuréticos (*odds ratio* [OR] = 0,37; IC del 95%, 0,10-0,64; $p = 0,007$). Es difícil extraer conclusiones de estos datos, pues cuesta entender que pacientes con insuficiencia cardiaca puedan ser tratados sin emplear diuréticos; pero, en todo caso, no sustentan la idea de un efecto deletéreo de estos fármacos. En un sentido contrario, el análisis retrospectivo de los datos del estudio DIG asocia la toma de diuréticos con una mayor mortalidad y riesgo de hospitalizaciones³⁰; pero, pese a la exhaustividad del análisis y el ajuste para variables de confusión, es imposible saber si el peor pronóstico es debido al efecto de los diuréticos o si la necesidad de tomarlos marca a una subpoblación con enfermedad más severa que, por tanto, comporta un peor pronóstico.

Aunque el contexto clínico es completamente distinto al de la insuficiencia cardiaca, y el substrato arritmogénico diferente, la hipertensión arterial presenta un modelo en que se puede analizar el efecto comparativo del tratamiento diurético con otros agentes antihipertensivos. Los datos son abrumadores; pese a que, en teoría, los diuréticos no sólo pueden originar alteraciones hidroelectrolíticas, sino también intolerancia a la glucosa e hiperlipidemia (factores de riesgo que, añadidos a la hipertensión, podrían incrementar la mortalidad), el impacto del tratamiento con estos agentes sobre la supervivencia de los pacientes hipertensos es al menos igual –cuando no superior– al de los antihipertensivos de otros grupos^{31,32}. En todo caso, el empleo concomitante de diuréticos ahorradores de potasio y, concretamente, la espironolactona, protege de manera adecuada frente a las alteraciones de potasio y magnesio séricos, que potencialmente son fuentes de arritmias cardiacas³³. En el mismo sentido, Cooper et al³⁴, en un análisis retrospectivo de casi 7.000 enfermos de los estudios SOLVD (prevención y tratamiento), con una fracción de eyección ventricular inferior a 36%, hallaron que la toma de diuréticos presentaba un cociente de probabilidad para muerte súbita de 1,85 ($p < 0,0001$), aunque esto era sólo para los que tomaban exclusivamente diuréticos de asa o tiazidas, ya que los que tomaban diuréticos retenedores de potasio –en su gran mayoría espironolactona– no presentaban mayor riesgo de muerte súbita.

Parece, eso sí, prudente emplear siempre la menor dosis que es capaz de mantener al enfermo sin sínto-

mas y prestando atención a sus efectos sobre los electrolitos y la función renal.

BIBLIOGRAFÍA

- Awazu M, Ichikawa I. Alterations in renal function in experimental congestive heart failure. *Semin Nephrol.* 1994;14:401-11.
- Rouse D, Suki WN. Effects of neural and humoral agents on the renal tubules in congestive heart failure. *Semin Nephrol.* 1994;14:412-20.
- Miller JA, Tobe SW, Skorecki KL. Control of extracellular fluid volume and the pathophysiology of edema. En: Brenner BM, Rector FC, editors. *The kidney.* 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1996.
- Cosin J, Cruz Fernández JM, De Teresa Galván E, Ferreira Montero I, López-Sendón JI, Soler Soler J, et al. Factores neurohormonales en la insuficiencia cardiaca (I, II y III). *Rev Esp Cardiol.* 1996;49:239-252, 317-327, 405-422.
- Rafty EB. Hemodynamic effects of diuretics in heart failure. *Br Heart J.* 1994;72:44-52.
- Guyton AC, Hall JE. Regulación de la osmolaridad y de la concentración de sodio del líquido extracelular. En: *Tratado de fisiología médica.* Madrid: McGraw-Hill; 1997.
- Weber KT, Villarreal D. Aldosterone and antialdosterone therapy in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1993;71:A3-12.
- Jackson EK. Vasopressin and other agents affecting the renal conservation of water. En: Hardman JG, Limbird L, editores. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics.* 9th ed. New York: McGraw-Hill Book Co.; 1996.
- Sagnella A. Measurement and importance of plasma brain natriuretic peptide and related peptides. *Ann Clin Biochem.* 2001;38:83-93.
- Brater DC. Pharmacokinetics of loop diuretics in congestive heart failure. *Br Heart J.* 1994;72:S40-8.
- Reyes AJ. The increase in serum uric acid concentration caused by diuretics might be beneficial in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:461-7.
- López B, Querejeta R, González A, Sánchez E, Larman M, Díez J. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:2028-35.
- López Salazar B, González Miqueo A, Querejeta Iraola R, Larman Tellechea M, Díez Martínez J. Caracterización del mecanismo molecular del efecto antifibrótico de la torasemida en la insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59 Supl 2:116.
- Yoshida J, Yamamoto K, Mano T, Sakata Y, Nishio M, Ohtani T, et al. Different effects of long- and short-acting loop diuretics on survival rate in Dahl high-salt heart failure model rats. *Cardiovasc Res.* 2005;68:118-27.
- ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA.* 2000;283:1967-75.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002;288:2891-997.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Pérez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1999;341:709-17.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348:1308-21.

19. Pitt B, White H, Nicolau J, Martinez F, Gheorhiade M, Aschermann M, et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:425-31.
20. Rudy DW, Voelker JR, Greene PK, Esparza FA, Brater DC. Loop diuretics for chronic renal insufficiency: a continuous infusion is more efficacious than bolus therapy. *Ann Intern Med*. 1991;115:360-6.
21. Lawson DH, Gray J, Henry DA, Tilstone WJ. Continuous infusion of furosemida in refractory oedema. *BMJ* 1978;2:476.
22. Lahav M, Regev A, Ra'Anani P, Theodor E. Intermittent administration of furosemide vs continuous infusion preceded by a loading dose for congestive heart failure. *Chest*. 1992;102:725-31.
23. Rybak LP. Pathophysiology of furosemide ototoxicity. *J Otolaryngol*. 1982;11:127-33.
24. Channer KS, McLean KA, Lawson-Matthew P, Richardson M. Combination diuretic treatment in severe heart failure: randomized controlled trial. *Br Heart J*. 1994;71:146-50.
25. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the randomized aldactone evaluation study. *N Engl J Med*. 2004;351: 543-51.
26. Packer M, O'Connor M, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1996;335:1107-14.
27. Neuberger GW, O'Connor CM, Miller AB, Belkin RN, Carson PE, Cropp AB, et al. High diuretic doses are associated with sudden death in patients with advanced heart failure: The PRAISE Trial (abstract). *Circulation*. 1998;98 Suppl I: I300.
28. Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, Koepsell TD, Wicklund KG, Lin X, et al. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med*. 1994;330:1852-7.
29. 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;82:149-58.
30. Ahmed A, Husain A, Love TE, Gambassi G, Dell'Italia LJ, Francis GS. Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods. *Eur Heart J*. 2006;27:1431-9.
31. Moser M. Effect of diuretics on morbidity and mortality in the treatment of hypertension. *Cardiology*. 1994;84:27-35.
32. Freis ED. The efficacy and safety of diuretics in treating hypertension. *Ann Intern Med*. 1995;122:223-31.
33. Hoes AW, Grobbee DE, Peet TM. Do non-potassium-sparing diuretics increase the risk of sudden cardiac death in hypertensive patients? Recent evidence. *Drugs*. 1994;47:711-33.
34. Cooper HA, Dries DL, Davis CE, Shen YL, Domanski MJ. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation*. 1999;100:1311-5.