

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**HIPONATREMIA SECUNDARIA AL USO DE HIDROCLOROTIAZIDA EN
ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL
ESENCIAL**

MONOGRAFÍA

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

Benjamin Otoniel Recinos Saenz

Kriegan Stuardo Mejía Chacón

Médico y Cirujano

Guatemala, septiembre 2022



USAC
TRICENTENARIA
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

**COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-**



El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG-, de la **Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, hacen constar que los estudiantes:

1. KRIEGAN STUARDO MEJÍA CHACÓN 201500554 2993898120101
2. BENJAMÍN OTONIEL RECINOS SAENZ 201512549 2999401440101

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulada:

HIPONATREMIA SECUNDARIA AL USO DE HIDROCLOROTIAZIDA EN ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL

Trabajo asesorado por el Dr. Roberto Alejandro Soto Santiago y, revisado por el Dr. Christian Alfredo Gebhardt Quan, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el veinte de septiembre del año dos mil veintidós

[Handwritten signature]
Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



[Handwritten signature]
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD
Decano





COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-



La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que los estudiantes:

1. KRIEGAN STUARDO MEJÍA CHACÓN 201500554 2993898120101
2. BENJAMÍN OTONIEL RECINOS SAENZ 201512549 2999401440101

Presentaron el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulado:

HIPONATREMIA SECUNDARIA AL USO DE HIDROCLOROTIAZIDA EN ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL

El cuál ha sido revisado y aprobado por la Dra. **Bremily Kenelma Chinchilla Menéndez**, profesora de la COTRAG y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el veinte de septiembre del año dos mil veintidós.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Magda Francisca Velásquez Tohem".

Dra. Magda Francisca Velásquez Tohem
Coordinadora



Guatemala, 20 de septiembre del 2022

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Le informamos que nosotros:

1. KRIEGAN STUARDO MEJÍA CHACÓN



2. BENJAMÍN OTONIEL RECINOS SAENZ



Presentamos el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFIA titulado:

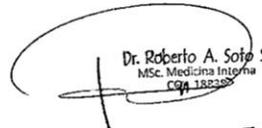
**HIPONATREMIA SECUNDARIA AL USO DE HIDROCLOROTIAZIDA EN
ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL**

Del cual el asesor y el revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor:

Dr. Roberto Alejandro Soto Santiago



Dr. Roberto A. Soto S.
MSc. Medicina Interna
C.O.P. 18828

Revisor:

Dr. Christian Alfredo Gebhardt Quan
Registro de personal: 20200421



Christian A. Gebhardt Quan
Médico y Cirujano
Colegado 18.468



RESPONSABILIDAD DEL TRABAJO DE GRADUACIÓN

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresadas en el contenido del trabajo de graduación.

Su aprobación en ningún momento o de manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación - COTRAG-, la Facultad de Ciencias Médicas y para la Universidad de San Carlos de Guatemala -USAC-.

Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad, de la Universidad y otras instancias competentes involucradas.

AGRADECIMIENTOS

A Dios nuestro Ser Supremo, que nos dio la vida, nos acompaña en cada paso, por habernos dado la capacidad y la oportunidad para culminar esta meta.

A nuestros padres que siempre estuvieron presentes para darnos palabras de apoyo y un abrazo reconfortante para seguir adelante, ya que con amor, paciencia y esfuerzo nos permitieron alcanzar esta meta.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala y a sus docentes, por brindarnos las herramientas necesarias para crecer profesionalmente.

A nuestro asesor, Dr. Roberto Soto, por su tiempo y apoyo en la elaboración de este trabajo, por siempre brindarnos sus consejos y recomendaciones para alcanzar nuestro objetivo.

A nuestro revisor, Dr. Christian Gebhardt, por su tiempo y apoyo en la elaboración de este trabajo, quien con sus conocimientos nos guio a través de cada fase en este trabajo con el fin de alcanzar el éxito que buscábamos.

A nuestros amigos, por celebrar nuestros logros y brindarnos apoyo en los momentos difíciles, por las bonitas experiencias vividas.

A nuestros familiares, en especial a nuestros hermanos, por su apoyo incondicional, por festejar nuestros logros y animarnos en los momentos difíciles, brindándonos palabras y muestras de cariño.

ÍNDICE

Prólogo	i
Introducción	ii
Objetivos	iv
Métodos y técnicas	v
Contenido temático	
Capítulo 1. Mecanismo fisiopatológico involucrado en el desarrollo de hiponatremia secundario al uso de hidroclorotiazida	1
Capítulo 2. Manifestaciones clínicas de la hiponatremia en adultos con el uso de la hidroclorotiazida	11
Capítulo 3. Terapias farmacológicas alternativas de la hidroclorotiazida del grupo tiazídico.....	20
Capítulo 4. Análisis.....	23
Conclusiones	27
Recomendaciones	29
Referencias bibliográficas	30
Anexos	40
Índice de tablas	47

PRÓLOGO

La hipertensión arterial esencial (HTA) es una enfermedad cardiovascular crónico-degenerativa no transmisible, con alta prevalencia a nivel mundial. En América Latina, aunque se cuenta con diversas clases de fármacos antihipertensivos, en el tratamiento de primera línea se opta por medicamentos diuréticos tiazídicos, la hidroclorotiazida, usada por más del 80% de pacientes hipertensos. Uno de los efectos adversos que presenta de manera frecuente es el desarrollo de hiponatremia con su sintomatología de predominio neurológico, la cual, con el tratamiento adecuado es reversible, pero tiende a complicarse cuando disminuyen demasiado las concentraciones séricas de sodio, lo que causa un aumento sustancial de mortalidad en el paciente, que muchas veces puede pasar de manera desapercibida ante el médico encargado del paciente.

Debido a la complejidad que genera el diagnóstico y el tratamiento de este trastorno electrolítico en el mismo individuo, surge la idea de manera conjunta con los autores Benjamin Recinos y Kriegan Mejía de desarrollar este documento, para detallar la hiponatremia secundaria al uso de hidroclorotiazida en adultos con diagnóstico de hipertensión arterial esencial. El primer capítulo expone el mecanismo fisiopatológico involucrado en el desarrollo de hiponatremia secundaria al uso de hidroclorotiazida. En el segundo capítulo se mencionan las manifestaciones clínicas de la hiponatremia en adultos con el uso de hidroclorotiazida, también, cómo se debe manejar la hiponatremia. En el tercer capítulo se brinda terapia farmacológica alternativa a la hidroclorotiazida dentro del mismo grupo tiazídico. El cuarto capítulo y último, consta de un análisis sobre la información obtenida y las opiniones al respecto.

Posteriormente, se presentan las conclusiones a las que se llegó luego de la recolección y el análisis de la información con las que se da respuesta a las preguntas planteadas al inicio del proceso de investigación.

Dr. Christian Alfredo Gebhardt Quan.

INTRODUCCIÓN

Según datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS)¹, durante el año 2018, indicó que entre el 20% al 40% de la población² adulta (entre 27-59 años)³ de América Latina y el Caribe padecen hipertensión arterial (HTA); la cual se define como una presión arterial elevada, con valores de una presión sistólica ≥ 140 mmHg o presión diastólica ≥ 90 mmHg, siendo esta un hallazgo aislado durante el examen físico.¹ Tomando en cuenta que la mayoría de los pacientes no presentan sintomatología al momento del diagnóstico, se inicia terapia farmacológica basada en el juicio clínico en relación a los valores de presión arterial en varias tomas.⁴ Para su tratamiento se encuentran disponibles los antihipertensivos como los diuréticos tiazídicos, bloqueadores de los canales de calcio de acción prolongada, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de los receptores de angiotensina II.⁵⁻⁷

De acuerdo con datos obtenidos de la Academia Nacional de Medicina en Perú, país en vías de desarrollo, entre los diuréticos tiazídicos, la hidroclorotiazida, es el fármaco prescrito como medicamento de primera línea, utilizado por más del 85% en pacientes hipertensos de reciente diagnóstico.⁸ Múltiples factores influyen en su prescripción médica, como su eficacia a dosis bajas, la facilidad de obtención en distintas farmacias y el costo-efectividad para el paciente. Se prescribe la hidroclorotiazida en dosis de 12.5 mg/día hasta 50 mg/día siempre en relación con los valores de presión arterial en el examen físico.⁹

Bratter y Ellison describieron en su revisión sistemática que el tiempo medio de la presentación de hiponatremia es de 19 días; sin embargo, puede presentarse incluso dentro de las primeras 48 horas, posterior al inicio de la terapia con hidroclorotiazida.¹⁰ Es la hiponatremia como trastorno electrolítico, la reacción adversa más frecuente presente, que da al paciente una necesidad de mayor ingesta de agua, y se asocia con malestar general, letargo, mareos y vómitos¹¹, raramente con síntomas irreversibles en menos del 1%, lo suficientemente grave como para causar herniación cerebral.¹²

En el desarrollo de hiponatremia secundaria a uso de hidroclorotiazida intervienen varios mecanismos fisiopatológicos, como consecuencia de su mecanismo de acción que es inhibir el sistema de transporte sodio (Na) y cloro (Cl) en el túbulo contorneado distal renal.¹¹ En primer lugar, produce en el organismo una reducción del volumen de líquido extracelular, que conduce a estimular los centros de la sed hipotalámicos, con una secreción aumentada de la hormona antidiurética, lo cual conduce a una mayor ingesta de agua; también al inhibir la reabsorción de Na y Cl, se genera un fluido hipotónico no diluible, que produce alteración en la excreción de agua; sobreañadido con el aumento de agua se tiende a mantener la homeostasis del agua al

elevar la excreción urinaria excreción urinaria de solutos como el Na y el potasio (K), lo que produce la disminución de valores séricos de Na en el paciente.¹²

De acuerdo con lo anterior se planteó la pregunta: ¿Por qué se desarrolla hiponatremia secundaria al uso crónico de hidroclorotiazida en adultos diagnosticados con hipertensión arterial esencial? Para resolverla se propuso la redacción de una monografía compilatoria de diseño descriptivo. Para ello, se realizó una búsqueda en distintas bases de datos de literatura médica. Luego se seleccionaron los documentos válidos, con menos de 5 años desde su publicación, que incluyeran información para responder a nuestras preguntas particulares; describir el mecanismo fisiopatológico de la hiponatremia secundaria al uso de hidroclorotiazida, sus manifestaciones clínicas y manejo, así como terapias farmacológicas alternativas de la hidroclorotiazida dentro del grupo tiazídico. Además, debían contener datos que permitieran describir la definición y el proceso diagnóstico, detallar el tratamiento e identificar las posibles complicaciones. Se compiló la información mediante la elaboración de capítulos y al final se sintetizó la información para redactar un documento final con un análisis de toda la información recopilada para responder a la interrogante planteada.

OBJETIVOS

GENERAL

- Detallar el desarrollo de hiponatremia secundaria al uso crónico de hidroclorotiazida en adultos diagnosticados con hipertensión arterial esencial

ESPECIFICOS

1. Exponer el mecanismo fisiopatológico involucrado en el desarrollo de hiponatremia secundario al uso de hidroclorotiazida.
2. Enumerar las manifestaciones clínicas de la hiponatremia en adultos con el uso de hidroclorotiazida.
3. Determinar alternativas farmacológicas a la hidroclorotiazida del grupo tiazídico.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

Tipo de estudio: investigación documental tipo monografía, estudio de compilación, con diseño descriptivo, por medio de la búsqueda de publicaciones en línea del área de medicina interna, con el uso de las siguientes fuentes primarias: ensayos clínicos, cohortes o de casos y controles, revisiones sistemáticas, revistas científicas, artículos científicos, libros de texto y enciclopedias. Con el fin de detallar el desarrollo de la hiponatremia secundaria al uso crónico de hidroclorotiazida en adultos diagnosticados con hipertensión arterial esencial.

Fuentes de Información: se realizó una revisión en las bases de datos como PubMed, UptoDate, HINARI, Medline, Scielo, Elsevier. Motores de búsqueda en línea, Google Académico, y publicaciones en línea de revistas, libros, guías y manuales en idiomas español e inglés. Se incluyeron artículos originales, de revisión y observacionales (descriptivo y analítico); se excluyeron aquellos anteriores a 2016 o cuyo texto completo no estuviera disponible; además, de información en sedes web y videoconferencias con publicación y actualización no mayor a 5 años atrás.

Gestor bibliográfico: se utilizó el gestor bibliográfico Zotero.

Descriptores: Los términos de búsqueda utilizados se detallan en el Anexo 3.

Selección de materiales utilizados: se presenta una matriz consolidativa de buscadores y descriptores, también otra matriz sobre el tipo de estudio, la cantidad de artículos utilizados para la síntesis de la información presente en este documento (Anexos 1, 2 y 4).

Análisis de las fuentes de información: para dar respuesta a la pregunta principal de investigación se evaluó la información de la siguiente manera: se utilizó como motor de búsqueda Google Académico, bases de datos como PubMed, UptoDate, HINARI, Medline, Scielo, Elsevier, con el uso de términos de búsqueda y operadores lógicos (Anexo 1 y 2). Los criterios de inclusión fueron publicaciones en idioma inglés y español, publicadas dentro de los últimos cinco años (2016-2021), con un diseño de estudio observacional (descriptivo y analítico) y experimental; se excluyen aquellos anteriores a 2016 o cuyo texto completo no estuviera disponible; además de información en sedes web y videoconferencias con una publicación y actualización no mayor a 5 años atrás.

La información se organizó en capítulos conforme a nuestras preguntas secundarias de investigación de la siguiente manera: el primer capítulo expone brevemente la definición y tratamiento de la hipertensión arterial esencial, el uso y los efectos secundarios del uso de la

hidroclorotiazida en adultos hipertensos, que incluye el mecanismo fisiopatológico involucrado en el desarrollo de hiponatremia. El segundo capítulo define la hiponatremia; se enumeran y clasifican las manifestaciones clínicas de la hiponatremia en el paciente adulto, así como su manejo. En el tercer capítulo se determinan las alternativas farmacológicas de la hidroclorotiazida del grupo tiazídico. El análisis, el último capítulo, se sintetizó la información recopilada para responder a la pregunta principal de investigación.

CAPÍTULO 1. MECANISMO FISIOPATOLÓGICO INVOLUCRADO EN EL DESARROLLO DE HIPONATREMIA SECUNDARIO AL USO DE HIDROCLOROTIAZIDA

SUMARIO

- **Definición de hipertensión arterial esencial**
- **Tratamiento de la hipertensión arterial esencial**
- **Uso de diuréticos tiazídicos en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial**
- **Uso de hidroclorotiazida en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial**
- **Efectos secundarios al uso de hidroclorotiazida**

La fisiopatología que involucra el desarrollo de hiponatremia secundaria al uso hidroclorotiazida en la hipertensión arterial esencial (HTA), suele ser compleja y multifactorial, interviniendo principalmente como consecuencia del mecanismo de acción del fármaco. Por lo que a continuación se expone desde la definición, tratamiento de la HTA y efectos secundarios al uso de hidroclorotiazida, que facilitan la comprensión, para posteriormente profundizar en el mecanismo fisiopatológico involucrado en el desarrollo de hiponatremia.

1.1. Definición de hipertensión arterial esencial

La hipertensión arterial esencial es una patología cardiovascular de predominio crónico, que afecta a todas las edades, sin distinción de género y etnicidad.² La HTA constituye uno de los principales motivos de consulta médica.^{1,2} La HTA es la condición de elevación persistente de la presión arterial sistémica, producto del gasto cardíaco y la alteración de la resistencia vascular periférica total.⁴

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en el año 2018 entre el 20% al 40% de la población adulta de América Latina y el Caribe padece HTA; que se define como una presión arterial en el consultorio, con valores de una presión sistólica ≥ 140 mmHg o presión diastólica ≥ 90 mmHg, esta, un hallazgo aislado durante el examen físico.^{1,2}

“La *American Heart Association* (AHA) la define como una presión arterial sistólica (PAS) de 140 mm Hg o más o una presión arterial diastólica (PAD) de 90 mm Hg o más, que toma medicamentos antihipertensivos, o que los médicos le han informado al menos en 2 ocasiones que padece de hipertensión”.^{4,9}

La HTA a menudo ocurre durante muchos años sin una causa identificable específica. Sin embargo, existen muchos factores de riesgo involucrados en su desarrollo, muchos de los cuales son modificables como: sobrepeso, obesidad, estilos de vida poco saludables; la ingesta excesiva de sodio, alcoholismo, tabaquismo y sedentarismo. Así como factores de riesgo no modificables, tales como: antecedentes familiares de hipertensión arterial y el sexo masculino.⁵

1.2. Tratamiento de la hipertensión arterial esencial

En el enfoque terapéutico de la HTA, se puede encontrar un manejo farmacológico y no farmacológico:

1.2.1. Manejo no farmacológico

Lo fundamental para el tratamiento de la HTA son modificaciones en el estilo de vida.⁴

En primer lugar, existen estrategias dietéticas, incluida la dieta mediterránea y el enfoque dietético para detener la hipertensión (*Dietary Approaches to Stop Hypertension* DASH), que han demostrado reducir los eventos cardiovasculares importantes y disminuir considerablemente la presión arterial sistólica (disminución de 11 mmHg en la PAS en pacientes hipertensos).^{4,5}

Evita añadir sal a los alimentos, la *European Society of Cardiology* (ESC) recomienda un consumo de sodio no superior a 5g/día, equivalente a 2g de sodio, mientras que la *International Society of Hypertension* (ISH) recomienda 4.7g/día de sal.⁹

Limitar el consumo excesivo de bebidas alcohólicas, debido a su efecto presor en relación con la presión arterial. Las guías de la AHA de 2017 recomiendan consumir 14 unidades por semana para hombres y 8 unidades por semana para mujeres⁶.

El sobrepeso (índice de masa corporal IMC ≥ 25 kg/m²) y la obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²) aumenta el riesgo de elevación de la presión arterial en un 50%.¹⁴ Para reducir este riesgo, se debe fomentar la pérdida de peso mediante cambios en la dieta y ejercicio

regular. Se debe de apuntar a un IMC de 20-25 kg/m², así como una circunferencia de cintura de menos de 94 cm en hombres y 80 cm en mujeres. Se espera una reducción de 1 mmHg de presión arterial por kg de peso corporal perdido.¹⁵

La actividad física aeróbica reduce la PAS hasta en 8,3 mmHg y la PAD en 5,2 mmHg en pacientes con hipertensión arterial.¹³ Lo recomendable es realizar 30 minutos de ejercicio aeróbico de intensidad moderada de 5 a 7 días a la semana.¹⁶

1.2.2. Manejo farmacológico

A pesar del manejo no farmacológico, en la gran mayoría de pacientes no es suficiente para obtener cambios en valores de la presión arterial, añadiendo terapia farmacológica.

Según las recomendaciones de las guías AHA de 2018⁹, el perfil de los pacientes candidatos a iniciar tratamiento farmacológico es:

- Pacientes con presión arterial diurna PAS \geq 135 mmHg o PAD \geq 85 mmHg⁹
- Pacientes con presión arterial: \geq 130 mmHg sistólica o \geq 80 mmHg diastólica, que tienen una o más de las siguientes características: enfermedad cardiovascular clínica establecida, diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), enfermedad renal crónica (ERC), adultos mayores de 65 años o tener un riesgo estimado a 10 años de enfermedad cardiovascular aterosclerótica de al menos 10%^{6,17}

Todos los agentes antihipertensivos tienen una capacidad similar para prevenir complicaciones, siempre que se obtengan valores objetivos de datos de presión arterial normales, por lo que se debe priorizar el objetivo sobre la medicación.^{14,18}

Para su tratamiento se encuentran disponibles los antihipertensivos como diuréticos tiazídicos, bloqueadores de los canales de calcio de acción prolongada, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARA II), aunque como primera línea se opta por medicamentos diuréticos.^{5,6,7}

La elección del agente antihipertensivo y su formulación debe individualizarse y tener en cuenta la edad, la gravedad de la hipertensión, factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, comorbilidades, consideraciones prácticas respecto a costos, efectos secundarios y frecuencia de dosificación.^{15,19}

Según las recomendaciones de la guía AHA de 2018, debería lograr efectos cardioprotectores, valores <135-140 mmHg para la PAS y <80-85 mmHg para la PAD.^{9,19}

1.3. Uso de diuréticos tiazídicos en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial

El primer grupo de medicamentos que se desarrolló con efecto de bloqueante del sodio-cloro (NaCl) contenía el radical benzotiadiazina,²⁰ de allí el nombre de tiazídico en los diuréticos tiazídicos. Los diuréticos tiazídicos son derivados de sulfonamidas. Esta clase constituye una de las piedras angulares en el tratamiento de la HTA.^{19,20}

La Academia Nacional de Medicina en Perú demostró que el tratamiento de primera línea antihipertensiva se opta por medicamentos diuréticos tiazídicos, usados en 85.6% de pacientes hipertensos, la hidroclorotiazida el más común, en especial en los países en vías de desarrollo.¹⁷

Los diuréticos tiazídicos son los fármacos más recomendados para el tratamiento inicial de la hiperpresión arterial esencial por razones económicas, su bajo coste y accesibilidad, pero también por su eficacia y tolerabilidad en monoterapia.¹⁵ Son fármacos inocuos que actúan además como vasodilatadores.¹⁶

Por definición, los diuréticos tiazídicos son fármacos que incrementan la diuresis y consiguen este efecto mediante el incremento en la excreción de sodio (Na) y cloro (Cl), reduciendo el volumen extracelular al reducir el contenido de Na y Cl del cuerpo.²¹

La hidroclorotiazida en dosis de 12.5-25 mg una vez al día reduce la presión arterial en alrededor de la mitad de los pacientes tratados.²²

1.3.1. Farmacocinética

Todos los diuréticos necesitan alcanzar el espacio luminal para actuar, los diuréticos llegan al espacio luminal, a través de unos transportadores orgánicos ácidos presentes en el túbulo contorneado proximal, en particular en su segmento S2.^{20,23}

Los diuréticos tiazídicos son aniones orgánicos, y para lograr su mecanismo de acción deben de ser secretados a nivel renal.²¹

Dependiendo de la vida media de las tiazidas como: la indapamida (vida media de 15-25 horas) y clortalidona (vida media de 24-55 horas) puede ser administradas una vez

al día, mientras que otras como la hidroclorotiazida (vida media de 2.5 horas) y la clorotiazida (vida media de 1.5 horas) deben ser administradas una o dos veces al día.^{18,20}

La eficacia de los diuréticos disminuye con dosis sucesivas, este fenómeno se denomina tolerancia. Se han descrito dos formas de tolerancia a los diuréticos: tolerancia a corto plazo, que se refiere a una respuesta renal compensatoria funcional a las pocas horas de la administración de la primera dosis del diurético mediada por el sistema simpático y renina-angiotensina, y tolerancia a largo plazo, que se refiere a una respuesta compensatoria morfológica, mediada por hipertrofia de las partes distales de la nefrona.²¹

1.3.2. Farmacodinamia

Las tiazidas tienen como mecanismo de acción inhibir o bloquear la bomba de sodio/cloruro (cotransportador de NaCl) en la porción distal del túbulo contorneado que intensifica la excreción de sodio.²¹ El sitio de acción de los diuréticos tiazídicos se ubica posterior a la mácula densa en la porción distal del túbulo contorneado.²²

Al inhibir la reabsorción de sodio (Na) se disminuye la concentración intracitoplasmática del mismo en la célula tubular, esto crea el gradiente electroquímico para aumentar la absorción por la membrana basolateral de Na, a través del intercambio de calcio (Ca) y Na; es decir, el calcio sale de la célula tubular hacia el intersticio, y, por último, se aumenta la reabsorción de calcio.²³

1.3.3. Posología

Dosificación vía oral de los diuréticos tiazídico²¹:

- Clortalidona en dosis de 6.25 mg a 25 mg día
- Indapamida en dosis de 0.5 mg a 1 mg día
- Hidroclorotiazida en dosis de 12.5 mg a 25 mg cada 12 horas
- Clorotiazida en dosis de 0.5 mg a 2 mg cada 12 horas

1.4. Uso de hidroclorotiazida en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial

Actualmente, se prescribe la hidroclorotiazida vía oral en dosis bajas de 12.5 mg/día a 25 mg/día en primera instancia, por su eficacia a dosis bajas, facilidad de obtención en distintas farmacias y costo-efectividad para el paciente. Incluso llegar a dosis máxima de

50 mg/día en base a los valores de presión arterial. Una dosificación más elevada no aumenta el efecto hipotensor, sino que genera la aparición de efectos adversos dependientes de la dosis.²⁴

Su efecto hipotensor inicial se obtiene de la disminución del volumen líquido circulante debido a la diuresis, pero aproximadamente en un mes los niveles de volumen y en ciertos casos de sodio plasmáticos vuelven a su normalidad; por esa razón la conservación del efecto hipotensor se atribuye más a la vasodilatación.²⁵⁻²⁷

Sus propiedades antihipertensivas, se ejercen a nivel celular, en donde la hidroclorotiazida es capaz de abrir los canales de Ca activado y de potasio (K), que conduce a la hiperpolarización de las células vasculares del músculo liso, las cuales a su vez cierran los canales de Ca tipo L y disminuyen la probabilidad de apertura, que da como resultado una disminución en la entrada de calcio y una reducción de la vasoconstricción periférica.²⁷⁻

29

Se contraindica en casos de hipersensibilidad a tiazidas, anuria, descompensaciones renales, insuficiencia hepática o renal grave, hiponatremia, alcalosis metabólica, diabetes mellitus, hiperuricemia o antecedentes de gota, hipercalcemia, lupus eritematoso.²⁹

1.4.1. Farmacodinamia

Su mecanismo de acción es mediante la inhibición de la reabsorción de sodio y cloro en el túbulo contorneado distal renal, y como consecuencia aumenta la excreción renal de sodio, agua y potasio. Produce una disminución de la resistencia vascular periférica, que complementa su efecto hipotensor.²⁴⁻²⁷

1.4.2. Farmacocinética

Se absorbe a nivel intestinal un 65-75 %, después de su administración vía oral, con una vida media plasmática de 2.5 horas en pacientes con función renal conservada, pero en puede aumentar hasta 12 a 22 horas en pacientes con insuficiencia renal aguda (aclaramiento creatinina <10 ml/min).¹⁸ Su vida media terminal es de 9 a 14 horas en promedio, se distribuye en el líquido extracelular y se une de preferencia a los eritrocitos; así mismo, en un 40% a proteínas plasmáticas. Su volumen aparente de distribución es de 3 a 4 L/kg, no se metaboliza y se elimina sin cambios a nivel renal por medio de filtración y secreción.^{24,26-28}

Su efecto diurético inicia posterior a su ingesta 1-2 hrs, presentando su efecto diurético máximo a las 4 horas y persistiendo por 12 a 24 hrs. Con el deterioro de la función renal: la concentración plasmática de hidroclorotiazida aumenta y la vida media se prolonga.²⁹

1.5. Efectos secundarios al uso de hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida, como todo fármaco, puede causar efectos secundarios por su uso, los pacientes de la tercera edad son los más predisponentes a presentarlos.²⁸ Los efectos se pueden clasificar según su presentación como: frecuentes (más del 90%), esporádicas (1-10%) y raras (menos del 1%).^{28,30}

- Frecuentes: puede causar disminución del apetito, molestias gastrointestinales (anorexia, irritación gástrica, náuseas, vómito, calambres, diarrea), desequilibrio hidroelectrolítico (hiponatremia en un 80%, hipocloremia, hipopotasemia) con sus manifestaciones (náusea, vómito, sequedad de boca, sed, pulso irregular o débil, dolores musculares, cansancio o debilidad), aumento de las concentraciones plasmáticas de glucosa, ácido úrico, colesterol, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad²⁸
- Esporádicas: desequilibrio hidroelectrolítico (hipercalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica), síndrome de Stevens-Johnson, disfunción sexual, así como cambios en el estado de ánimo (inquietud) y aumento de la sensibilidad de la piel a la luz (aumenta el de riesgo de carcinoma de células escamosas y carcinoma de células basales de piel)³⁰
- Raras: reacciones alérgicas, hematológicas (leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia y anemia aplásica), cardiovasculares (hipotensión ortostática) e reacciones de hipersensibilidad: púrpura, erupción cutánea, urticaria, fiebre y reacciones anafilácticas^{30,31}

1.5.1. Mecanismo fisiopatológico involucrado en el desarrollo de hiponatremia

La hiponatremia secundaria a la hidroclorotiazida se ha explicado a través de varios mecanismos:

- a) Secreción de vasopresina u hormona antidiurética (ADH) estimulada por la

reducción del volumen de líquido extracelular (LEC), que conduce a una tendencia subyacente a una mayor ingesta de agua (polidipsia)³¹

- b) Reducción de la capacidad de dilución mediante el bloqueo de la reabsorción tubular de Na y Cl en el túbulo distal, que genera un fluido hipotónico, imposible de diluir³²
- c) Natriuresis y potasio en exceso de agua; la natremia cae cuando la suma de la concentración urinaria de sodio y potasio supera la plasmática³²
- d) Hipokalemia: aumenta el movimiento de potasio desde el compartimiento intracelular (IC) al compartimiento extracelular (EC) y esto se equilibra con el ingreso de sodio a las células. En teoría, esto puede causar hiponatremia transitoria y es clínicamente insignificante si la dilución de la orina es normal. La depleción de potasio puede alterar la sensibilidad de los receptores osmorreguladores e inducir la sed^{33,34}

La hidroclorotiazida, suele causar más este efecto debido a que incrementan la excreción de sodio excluyendo la dilución máxima de la orina, que aumenta la permeabilidad al agua y la reabsorción de agua en el conducto colector medular interno³⁵.

Otro mecanismo por el que ocurre la hiponatremia, es que con la reducción del volumen efectivo circulante (hipovolemia) aumentan las concentraciones de angiotensina II, que estimula en el centro hipotalámico, donde se encuentran los osmorreceptores de la sed³³ (que regula la ingesta de agua), a incrementar las concentraciones de ADH³⁵ (regula la eliminación de agua y tonicidad), genera retención de agua, a expensas de un consumo aumentado de agua; así como aumento de la excreción de sodio en la orina³⁶ (tabla 1).

En consecuencia, si bien estimula la secreción de ADH (por hipovolemia), teóricamente su efecto parece expresarse con menor intensidad por existir un gradiente osmótico transtubular de menor magnitud, con una disminución en la capacidad renal de eliminar agua libre secundaria a un aumento de hormona antidiurética circulante.³³

El transportador de prostaglandina E2 luminal, que activa el receptor 4 de prostaglandina E2 luminal, genera la activación de la reabsorción de agua en el conducto colector, a pesar de la supresión de ADH.³⁴

Se debe tener precaución al tratar personas de la tercera edad en particular con tiazidas, y esto puede deberse a una eliminación de agua libre menos eficiente, y una capacidad deteriorada de dilución de la orina. Los pacientes con IMC bajo son más

propensos a las complicaciones, ya que la concentración de sodio en plasma está determinada por la relación entre los solutos totales y el agua corporal total, los niveles de sodio parecen cambiar considerablemente en personas con cuerpos más pequeños³⁷.

Por lo tanto, el volumen es menor que el agua corporal total, teniendo una tendencia a padecer más hiponatremia secundaria de consumo de hidroclorotiazida.^{34,38} La retención de agua como evento primario puede explicar por qué muchos pacientes con hiponatremia inducida por tiazidas se comportan como si tuvieran un volumen expandido: con el cual el peso corporal puede aumentar inicialmente.³⁹

1.5.1.1. Fisiología de líquidos y electrolitos: sodio y potasio

El principal factor determinante de la concentración plasmática de sodio es el contenido corporal de agua. En realidad, la natremia refleja únicamente cantidades relativas de sodio y agua, no la cantidad total presente de estos en el organismo. El agua corporal total se divide entre los compartimentos intracelular (IC) en dos tercios y extracelular (EC) pertenece al tercio restante, incluyendo los espacios plasmático e intersticial.⁴⁰

En los adultos el contenido corporal de agua total se calcula como el 60% del peso corporal en kilogramos para hombres y el 50% del peso corporal en kilogramo en mujeres.⁴¹

La variable que más influye en el cálculo de la osmolaridad plasmática (O_{sm}) es el sodio (catión y molécula osmótica activa extracelular), por lo que las variaciones de la natremia alteran en el mismo sentido la O_{sm} . Los valores normales de O_{sm} oscilan entre 287 ± 5 mOsm/kg.⁴¹

En la regulación del sodio, se debe mantener el volumen extracelular a base de la cantidad total de sodio y no de su concentración plasmática.⁴² La osmolalidad que es la proporción de solutos y solventes en los fluidos corporales es una constante biológica que contribuye a la regulación del volumen celular y es la misma en los espacios intra y extracelular.⁴³ El principal osmol del líquido intracelular (LIC) es el potasio y el más importante catión del líquido extracelular (LEC) es el sodio. La osmolalidad corporal total (OCT) será igual al cociente: (Solutos LEC + Solutos LIC) / Agua Corporal Total⁴⁰.

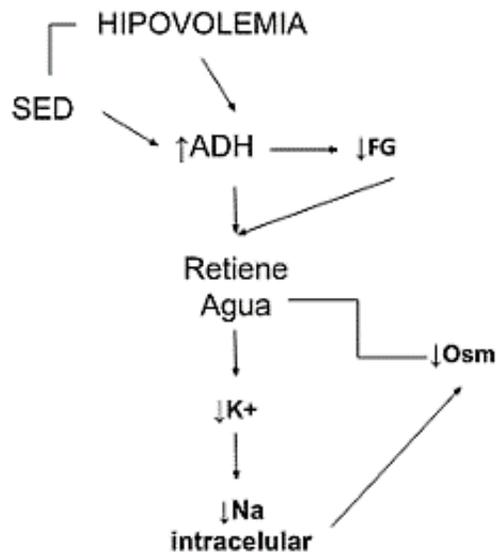
La fórmula de Edelman ($P_{Na+} = (Na+ \text{ int} + K+ \text{ int}) / \text{Agua Corporal Total}$), permite comprender que la natremia es directamente proporcional a las cantidades de sodio y de potasio plasmático e inversamente proporcional a la cantidad de solvente.⁴⁰ También

permite comprender el papel de la pérdida de potasio descrita al detallar el mecanismo por el cual las tiazidas provocan hiponatremia.⁴⁴

La cuantificación del aclaramiento renal de agua libre puede simplificarse comparando el sodio intracelular (N_{ai}) y potasio intracelular (K_i) con el sodio plasmático (N_p). Si $N_{ai}+K_i$ es mayor a $>N_p$, habrá reabsorción renal de agua. Si $N_{ai}+K_i$ es menor a N_p , habrá eliminación renal de agua libre.⁴⁰

En la hipopotasemia, el intercambio de solutos a nivel transcelular (intercambio de K y Na) puede contribuir a la hiponatremia.⁴⁴ Con la retención de agua y la combinación de una mayor excreción de sodio y potasio (debido al diurético) y una mayor reabsorción de agua (por la ADH) puede resultar en la excreción de orina con una concentración de sodio y potasio mayor que la del plasma.^{45,46}

Figura 1. **Fisiopatología, hiponatremia hipoosmolar hipovolémica**



Fuente: elaboración propia.

CAPÍTULO 2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA HIPONATREMIA EN ADULTOS CON EL USO DE LA HIDROCLOROTIAZIDA

SUMARIO

- **Definición y clasificación de la hiponatremia**
- **Manifestaciones clínicas de la hiponatremia**
- **Manejo de la hiponatremia**

Se sabe que la hiponatremia, genera principalmente sintomatología con un predominio de presentación neurológico, en base a la cantidad de sodio presente en ese momento en el paciente. Sin embargo, muchas veces pueden pasar de manera desapercibida generalmente en ancianos. Razón por la cual es de suma importancia un diagnóstico temprano y clasificación adecuada de la hiponatremia, en el momento de presentar alguna manifestación clínica con el uso de hidroclorotiazida. Así como conocer el manejo terapéutico de la hiponatremia para evitar efectos dañinos en el paciente, información que se presenta en este capítulo.

2.1. Definición y clasificación de la hiponatremia

La hiponatremia es un trastorno electrolítico, definida como una concentración sérica de sodio menor de 135 mEq/L⁴⁵, acompañada de una disminución de la osmolaridad plasmática (menor de 275 mOsm/kg).⁴⁶

Al ser un trastorno no representa una enfermedad en sí misma sino un proceso fisiopatológico, que implica cambios en el balance hídrico.⁴⁷ Por lo tanto, no existe un “paciente con hiponatremia”, y cada vez que un médico se encuentre con un paciente con hiponatremia, se deberá averiguar la afección o la causa subyacente de la hiponatremia.⁴⁸

El tiempo de presentación de la hiponatremia secundaria a la administración de hidroclorotiazida puede oscilar entre 2 semanas a 10 años después del inicio de la terapia.³³ Aunque la mayoría de los casos de hiponatremia ocurrieron dentro de los primeros 3 meses. Bratter y Ellison describieron en su revisión sistemática que el tiempo medio posterior al inicio de la terapia con hidroclorotiazida, fue de 19 días, en donde se desarrollaba hiponatremia.¹¹

Sin embargo, el riesgo de hiponatremia fue mayor en el grupo expuesto a tiazidas a lo largo de los 10 años de seguimiento.¹¹ Entre aquellos con hiponatremia, la mediana de tiempo hasta el diagnóstico fue de 1.75 años, presentándose en 1 de cada 7 pacientes, lo que indica la importancia del seguimiento continuo para los pacientes que inician tratamiento con diuréticos tiazídicos; con controles de electrolitos en sangre en los periodos recomendados, como es al inicio del tratamiento farmacológico y cada tres meses, según el último Informe del *Joint National Committee* (JNC) VIII.¹⁰

2.1.1. Epidemiología

La hiponatremia resultante de la terapia con diuréticos tiazídicos es la principal causa de hiponatremia en el adulto. La asociación de hiponatremia inducida por tiazidas aumenta con la edad avanzada, el sexo femenino (secundario a trastornos hormonales), así como en individuos con bajo peso corporal, ambos factores de riesgo para desarrollar hiponatremia inducida por hidroclorotiazidas.⁴⁹

La tasa de mortalidad por hiponatremia sintomática es del 55% y el riesgo aumenta a medida que descienden los niveles séricos de sodio.⁴⁹

2.1.2. Diagnóstico de hiponatremia

Para el diagnóstico se debe estudiar la hiponatremia; según datos obtenidos de la anamnesis⁵⁰, el estado volumétrico (hipovolémica en diuréticos tiazídicos)⁵¹, la natremia, la velocidad de desarrollo, la gravedad de los síntomas, la osmolalidad (hiposmolar en diuréticos tiazídicos).⁵²

Se deben descartar otras patologías que pueden disminuir la concentración plasmática de sodio; como la DM 2 (glicemia), debido a que por cada incremento por arriba de 100 mg/dl de glucosa, disminuye de 1.6 a 2.4 mEq, secundario a paso osmótico de agua de las células.⁴⁸

La osmolalidad medida se debe convertir en osmolalidad efectiva (tonicidad), mediante la resta de la concentración medida de urea (dividida entre 2.8); los sujetos con hiponatremia tienen una tonicidad menor de 275 mOsm/kg.⁴⁷

Con el volumen extracelular disminuido las pérdidas de sodio y agua del organismo se producen de manera extrarrenal. Cuando la natriuria es menor a 30 mEq/L se debe principalmente al uso de hidroclorotiazida.⁴⁸ La natriuria <20 a 30 mEq/L es compatible con hiponatremia hipovolémica.⁴⁹ Algunos sujetos con hiponatremia que proviene del uso de

tiazidas también tienen en un inicio una concentración urinaria de sodio mayor de la calculada.⁵³

La concentración plasmática de sodio se mantiene normal en valores de 138-142 mEq/l gracias al mecanismo renal de contracorriente y a los receptores hipotalámicos que controlan la secreción de ADH y la sed.⁴⁸ Se debe medir la concentración plasmática de sodio, mediante pruebas con muestras diluidas, en electrodos automatizados sensibles a iones y para corregir la dilución, suponen que el plasma tiene un contenido de 93% de agua.⁵⁰

El estándar de oro para el diagnóstico de hiponatremia hipovolémica es la demostración de que la concentración plasmática de sodio se corrige después de la hidratación con solución salina normal.⁴⁹

2.1.3. Clasificación

La hiponatremia se puede clasificar según diversos parámetros para guiar hacia un diagnóstico correcto, con el establecimiento de un tratamiento oportuno y adecuado.⁵⁴

Clasificación según parámetro bioquímicos⁵⁴:

- Hiponatremia leve: a la natremia entre 130 y 135 mEq/l, medida por electrodo específico de iones
- Hiponatremia moderada: a la natremia entre 125 y 129 mEq/l, medida por electrodo específico de iones
- Hiponatremia grave: a la natremia <125 mEq/l, medida por electrodo específico de iones

Clasificación basada en el tiempo de desarrollo:

- La hiponatremia aguda, aquella que se desarrolla en un período de tiempo inferior a 48 horas⁵⁴
- Hiponatremia crónica mayor a 48 horas, la cual se establece de manera progresiva en un período de tiempo más prolongado, permitiendo que se desarrollen completamente los mecanismos de adaptación cerebral a la misma⁵⁵

Clasificación basada en los síntomas (tabla No.1)

- Hiponatremia leve sintomática

- Hiponatremia moderadamente sintomática
- Hiponatremia gravemente sintomática

La clasificación basada en la sintomatología pretende reflejar objetivamente el grado de edema cerebral y el riesgo inmediato. Permite ajustar el tratamiento en base al riesgo y sintomatología grave. Sin embargo, una clasificación basada solo en la gravedad de los síntomas tiene varias deficiencias, como el hecho de que los pacientes pueden progresar de síntomas moderados a graves en cuestión de horas.⁵⁴

Además, los síntomas de hiponatremia son inespecíficos y es preciso descartar la posibilidad de causas distintas de hiponatremia.⁵⁶ En general, la atribución de síntomas moderados o graves a la hiponatremia debe considerarse cuidadosamente cuando la hiponatremia bioquímica es leve.⁵⁴

2.2. Manifestaciones clínicas de la hiponatremia

Las manifestaciones clínicas de la hiponatremia inducida por diuréticos no difieren a otras causas de hiponatremia.⁵⁴ Son principalmente de carácter neurológico en relación estrecha en correlación con los niveles plasmáticos y la rapidez en el tiempo del descenso de las concentraciones de sodio⁵⁷(tabla 2.1).

El tiempo de aparición de los síntomas también determina el cuadro clínico. Los cuadros más severos ocurren generalmente en las primeras 48 horas, como consecuencia del edema cerebral de instauración rápida, que no permite que se generen los mecanismos de adaptación para aminorar este proceso.⁵⁴

Con un sodio debajo de 120 mEq/l (que se considera hiponatremia grave), predomina la sintomatología neuropsiquiátrica asociada con hipertensión endocraneana.⁵⁷ La hipertensión endocraneana puede disminuir gracias al aumento del flujo de agua desde intersticio al líquido cefalorraquídeo (LCR) y especialmente gracias a reducción de solutos celulares, respuesta adaptativa reguladora del volumen celular.⁵⁴

Los cuadros de hiponatremia graves aparecen especialmente en mujeres de edad avanzada, en los primeros días de empleo, después de un aumento de la ingesta de agua o se asocian a pérdidas rápidas de sodio y potasio por la orina.⁵⁴

2.2.1. Mecanismo fisiopatológico de las manifestaciones clínicas

La hiponatremia hipoosmolar genera el movimiento de agua hacia las células en sentido del gradiente osmótico, del compartimiento extracelular (EC) hipotónico al compartimiento intracelular (IC), atravesando la barrera hematoencefálica con tumefacción celular y aumento de la presión intersticial⁵⁸, que da lugar a edema cerebral debido a la entrada de agua dentro de las neuronas.⁵⁹

En las células cerebrales (gliales), en particular, los astrocitos son sustanciales en los procesos de la regulación del contenido de agua a nivel cerebral⁶⁰, ya que son ligeramente sensibles a las modificaciones de la osmolaridad. Los astrocitos en sus prolongaciones poseen canales de difusión, donde se lleva a cabo la transferencia e intercambio de solutos y agua, protegiendo a las neuronas cerebrales de la tumefacción por edema.⁶¹

La tumefacción neuronal encefálica produce edema cerebral que conduce a la presentación de sintomatología neurológica de la hiponatremia tales como: cefalea, náuseas, vómitos, calambres musculares, letargia, sedación, desorientación y reflejos disminuidos.⁶²

La consecuencia más grave de este trastorno es la encefalopatía, ya que los síntomas guardan relación directa con la presencia de edema cerebral, aumento de la presión hidrostática tisular e hipoxia cerebral.⁶³ Cuya consecuencia fatal puede ser herniación transtentorial y muerte por compresión del tallo cerebral, con afectación de los centros cardiorrespiratorios.⁶⁴

Las hiponatremias crónicas son asintomáticas debido a la existencia de un mecanismo compensador:

- Salida desde los astrocitos de iones inorgánicos intracelulares (potasio y cloro) mediante la bomba Na-K-ATPasa y de metabolitos orgánicos osmóticamente activos (glutamato, taurina y glutamina), con lo que disminuye la osmolaridad del líquido intracelular⁵³
- A nivel cerebral se produce la adaptación al disminuir el ingreso de agua en las células, lo que genera un aumento de su flujo desde el intersticio hacia el LCR, a través del aumento de la presión hidrostática intersticial (PHI)⁶⁵

El cerebro empieza a adaptarse con la hipotonicidad casi al instante después del inicio del descenso de la natremia; completa el proceso de adaptación después de 48 horas.⁶⁵ Sin embargo, estos mecanismos de adaptación vuelven al cerebro vulnerable de sufrir lesiones neurológicas generalmente irreversibles, en las hiponatremias crónicas en las que se puede realizar una corrección de la natremia demasiado rápida generan lesión de la vaina de mielina que aísla las neuronas individuales, el llamado síndrome de desmielinización osmótica.⁶⁴

La adaptación cerebral permite que los pacientes con hiponatremia crónica parezcan asintomáticos a pesar de una concentración sérica de sodio por debajo de 120 mEq/L.⁶⁶

Los síntomas que eventualmente aparecen en las hiponatremias crónicas son: trastornos de la marcha (alteraciones del equilibrio), deterioro cognitivo (alteración de la capacidad de atención), osteoporosis, caídas y fracturas óseas.⁶⁶ Todos estos problemas suelen estar enmascarados en adultos con edad avanzada (ancianos), asumiendo que la edad es el principal proceso de base de esta sintomatología.^{29,67}

En la hiponatremia aguda del paciente, los síntomas suelen aparecer a partir de una concentración plasmática de sodio en 120-125 mEq/L.⁵⁴ Los mecanismos de adaptación no logran generarse a tiempo, lo que produce tumefacción de las células cerebrales, y genera manifestaciones clínicas inespecíficas: náuseas, vómitos, malestar general, anorexia, astenia y debilidad.⁶⁸

Cuando los valores séricos de sodio se encuentran entre 115-125 mEq/L⁵⁴, aparecen los síntomas neurológicos como: cefalea, letargia, obnubilación, desorientación, delirium, somnolencia. Gravemente, cuando la concentración de sodio plasmático disminuye por debajo de 115 mEq/L pueden aparecer signos de disfunción neurológica: hiperexcitabilidad neuromuscular, estupor, convulsiones, herniación cerebral, edema pulmonar no cardiogénico, coma y finalmente muerte.⁵⁴

Tabla 1. **Sintomatología según la concentración plasmática de sodio**

Clasificación	Concentración plasmática de Na	Sintomatología
Leve	135 a 130 mEq/L.	No hay alteración del nivel de conciencia; náuseas y malestar general
Moderada	129 a 125 mEq/L.	Alteración del nivel de conciencia; letargo, obnubilación, desorientación, delirium y somnolencia. Cefalea, fatiga, alteraciones de la marcha, trastornos de memoria y calambres musculares.
Grave	<125 mEq/L.	Disfunción neurológica; hiperexcitabilidad neuromuscular, estupor, convulsiones. Herniación cerebral, edema pulmonar no cardiogénico, coma y muerte.

Clasificación de la sintomatología, según valores de la concentración plasmática de sodio.

Fuente: elaboración propia.

2.3. Manejo de la hiponatremia

El tratamiento de la hiponatremia secundaria por hidroclorotiazida consiste en suspender el fármaco, que generalmente corrige la hiponatremia en un período de días a dos semanas después de la interrupción.⁶⁸

El tratamiento se debe adecuar en base a los valores de sodio sérico del paciente y el tiempo de presentación del trastorno.⁶⁴ La hiponatremia sintomática grave y aguda (menos de 48 horas) sin tratarla, es mortal o puede generar graves secuelas neurológicas irreversibles, motivo por el cual debe corregirse con solución salina hipertónica (SSH) (2 mEq/l/h) en las primeras 24 a 48 horas, hasta conseguir la desaparición de los síntomas.⁶⁹ Se debe utilizar SSH al 3% en la encefalopatía hiponatrémica, y solución salina (SS) al 0.9% en la hiponatremia hipovolémica, con vigilancia estricta de la excreta de agua para evitar la sobre corrección.⁷⁰

Una vez que se ha eliminado el diurético y el paciente se vuelve euvolémico, la liberación de hormona antidiurética (ADH) se suprimirá adecuadamente, lo que dará como resultado la excreción de una orina diluida, lo que puede conducir a una rápida excreción del exceso de agua.^{56,71} Sin embargo, la corrección demasiado rápida de una hiponatremia

aguda puede causar desmielinización del tronco encefálico.⁵⁴ Por esto, la hiponatremia grave sintomática prolongada, requiere terapia especialmente precavida y se recomienda una velocidad de corrección de sodio entre 1 a 1.5 mEq/L/hora.⁷¹

Con un aumento en la concentración de sodio plasmática entre 4 a 6 mEq/L en 4 a 6 horas basta para revertir la posible herniación cerebral, así mismo detener las convulsiones en el paciente con hiponatremia aguda grave.⁷¹ Dicho aumento se puede conseguir al utilizar infusiones de 100 mL de SS al 3% (administrada a dosis de 1-2 mL/kg/h) en intervalos de 10 min, con total de 3 dosis o de ser necesario hasta que se controlen los síntomas de edema cerebral o se alcancen niveles seguros de natremia ($Na > 120$ mEq/L), todo esto debido al retardo en la absorción del agua ingerida o a la excreción de orina hipertónica.⁷²

Una vez realizada la corrección, el objetivo es obtener niveles séricos normales, mediante el cálculo del déficit de sodio del paciente mediante la resta de la constante 130 y el Na del paciente.⁷²

Lo siguiente es estimar el cambio en el sodio plasmático del paciente con cada infusión, sabiendo que cada presentación tiene diferentes aportes sodio en mEq/L, para lo cual se utiliza la fórmula de Adrogue ($(Na \text{ infusión} - Na \text{ paciente}) / ACT - 1$).⁶³

Una vez estimada la proporción de mEq/L que incrementan en cada infusión, se deben administrar un máximo de 12 mEq/L al día. Con un monitoreo del sodio plasmático del paciente cada 4 horas.⁶⁸

En pacientes con hiponatremia crónica el agua cerebral está incrementada en un 10% aproximadamente con lo cual un incremento del 10% del sodio sérico (o 10 mEq/L) debería ser suficiente para la resolución de los síntomas.^{54,68,71} Tan pronto como los síntomas se corrigen la corrección por hora no debe exceder 0.5 mEq/L/hora, ni los 12 mEq/L/día o los 18 mEq/L en 2 días; teniendo como meta una corrección de 8 mEq/L al día.⁷⁰⁻⁷²

También se puede usar para corregir la hiponatremia: diuréticos del asa de Henle (furosemida) y el análogo parcial de la hormona antidiurética (desmopresina).⁷²

La furosemida se usa en casos de sobrecarga hídrica, que aumenta la excreción de agua libre. Se debe tener un monitoreo de la diuresis y las pérdidas de sodio y potasio por la orina.⁷²

Desmopresina un análogo parcial sintético de la vasopresina, actúa sobre los receptores V2, mas no sobre los V1, a nivel del túbulo colector que produce diuresis hipotónica, por lo tanto, limita la excreción de agua en el riñón, obteniendo una orina diluida en las siguientes horas tras su administración.⁷²

Una vez el sodio sérico ha incrementado en 6-mEq/L, el gasto urinario puede igualarse usando DAD 5% para evitar correcciones adicionales.⁷²

CAPÍTULO 3. TERAPIAS FARMACOLÓGICAS ALTERNATIVAS DE LA HIDROCLOROTIAZIDA DEL GRUPO TIAZÍDICO

SUMARIO

- **Indicaciones y contraindicaciones**
- **Farmacocinética y farmacodinamia**

Como terapia farmacología alternativa a la hidroclorotiazida del grupo tiazídico, se puede mencionar la Clortalidona, Indapamida y la Clorotiazida. En este capítulo se expone la información de cuáles son las indicaciones, contraindicaciones de uso, en el adulto con diagnóstico de hipertensión arterial esencial, así como la farmacodinamia y farmacocinética de estos.

3.1. Indicaciones y contraindicaciones

La falta de tolerabilidad de los diuréticos ha sido una preocupación importante que limita su uso. Sin embargo, también, presenta efectos positivos, de cierta manera la estimulación de la reabsorción tubular distal de calcio conduce a una disminución de la excreción urinaria de calcio. Teniendo como resultado, un efecto positivo en valores de densidad ósea con el uso.⁷³

Como terapia farmacológica alternativa, dentro del mismo grupo de diuréticos tiazídicos, se puede mencionar la clortalidona, clorotiazida y la indapamida.⁷³

La clortalidona, una de las opciones a tomar en cuenta, posee propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas únicas y debe considerarse el diurético tiazídico preferido para el tratamiento de la hipertensión. Las dosis bajas de clortalidona fueron más eficaces para reducir la presión arterial que la hidroclorotiazida. Parte de sus beneficios es por un grado mayor y más temprano de reducción de la presión arterial.⁷⁴

La dosis baja de clortalidona se asoció con una reducción del potasio plasmático, los eventos cardiovasculares, como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, cirugía de revascularización coronaria, insuficiencia cardíaca, hipertrofia ventricular izquierda, arteriopatía periférica o angina, fueron significativamente menos frecuentes.⁷⁵ La presión arterial sistólica y los niveles de colesterol LDL también fueron más bajos en comparación con la hidroclorotiazida.⁷³

La clortalidona y la indapamida, diuréticos similares a las tiazidas de uso común, son agentes antihipertensivos significativamente más potentes que la hidroclorotiazida, a niveles de dosis similares. Una diferencia posiblemente más importante que la potencia, es la mayor duración de la acción de clortalidona e indapamida de 24 horas o más en comparación de 6 a 12 horas con la hidroclorotiazida.⁷³

Sin embargo, la hipopotasemia es más común, con clortalidona que, con la hidroclorotiazida, por su mayor duración de acción.⁷⁵ El uso combinado de una dieta baja en sodio contribuirá a disminuir la presión arterial y reducirá el riesgo de hipokalemia.⁷⁶

Se debe recalcar que un paciente estable con una concentración sérica normal de potasio a las tres semanas no tiene riesgo de hipopotasemia tardía, a no ser que se ingiere dosis mayores a la indicadas, se reduzca el consumo en la dieta de potasio o se incrementen las pérdidas extrarrenales de potasio.⁷⁴

La indapamida, otro diurético similar a la tiazida se puede usar en lugar de la clortalidona, disponible en dosis bajas de 1.25 mg. Sus indicaciones son hipertensión crónica en el manejo de la hipertensión leve a moderada, también, en el edema generalizado o anasarca, también como tratamiento en la insuficiencia cardíaca. Los diuréticos se identifican según los criterios de Beers como medicamentos potencialmente inapropiados que se deben usar con precaución en pacientes de 65 años o más debido al potencial de causar o exacerbar el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética o hiponatremia.⁷⁵

Están contraindicados en hipersensibilidad a la indapamida o cualquier componente de la formulación o fármacos derivados de la sulfonamida y en el paciente con anuria, encefalopatía hepática; insuficiencia hepática grave. Con la hipopotasemia, generalmente con el uso concomitante de agentes antiarrítmicos pueden causar la arritmia *torsade de pointes*.⁷⁶

3.2. Farmacocinética y farmacodinamia

Clorotiazida: es un fármaco antihipertensivo; diurético, del grupo tiazida, él cual tiene como mecanismo de acción inhibir la reabsorción de sodio y cloruro en el túbulo contorneado distal. Indicado para el tratamiento de hipertensión arterial en casos de sobrecarga hídrica, como también tratamiento adyuvante del edema. Con una dosificación y presentación de 250 mg y 500 mg en tableta.⁷⁷

Contraindicado ante la hipersensibilidad a la clorotiazida, cualquier componente de la formulación o fármacos derivados de sulfonamidas; como la anuria⁷⁶. Hay que tener precaución porque pueden ocurrir hipercalcemia, hipopotasemia, alcalosis hipoclorémica, hiponatremia e hipomagnesemia, también hipotensión ortostática: el uso concomitante de etanol puede aumentar el riesgo de hipotensión ortostática, puede ocurrir fotosensibilización y alergia a las sulfonamidas.⁷⁸

Clortalidona: es un antihipertensivo diurético tiazídico, derivado de la sulfonamida. Su mecanismo de acción es inhibir la reabsorción de sodio y cloruro en el túbulo contorneado distal. En la mayoría de los pacientes no tratados previamente con un diurético tiazídico, se sugiere 12.5 a 25 mg/día de clortalidona, pero no hay tabletas de 12,5 mg. Por lo tanto, las tabletas de 25 mg deben partirse por la mitad.⁷⁴

Comienzo de la acción: aproximado de 2,6 horas, alcanza su efecto máximo en 2 a 6 horas. Sobre su biodisponibilidad en relación con una solución oral de clortalidona es de 104 % a 116 %. Con una duración dosis única de 24 a 48 horas, con dosificación a largo plazo: 48 a 72 horas. Unión de proteínas: aproximadamente de 75% y 58% a la albúmina. Su metabolismo es principalmente hepático y su eliminación de la vida media: en dosis única 40 horas; dosificación a largo plazo: 45 a 60 horas, que puede prolongarse con insuficiencia renal. Excreción por vía renal.⁷⁶

Indapamida: es un antihipertensivo, diurético, relacionado con tiazidas. Existen presentaciones en tableta en dosis de 1.25 mg y 2.5 mg.⁷⁶ Puede administrarse independientemente de las comidas, pero, la administración con alimentos o leche puede disminuir los efectos adversos gastrointestinales. Se puede tomar en el día para evitar la nicturia. Su mecanismo de acción principal se localiza en el segmento proximal del túbulo distal de la nefrona; no parece tener un efecto significativo sobre la tasa de filtración glomerular ni sobre el flujo sanguíneo renal, que aumenta la excreción de sodio, cloruro y agua al interferir con el transporte de iones de sodio a través del epitelio tubular renal.⁷⁷ Su absorción es rápida y completa, con una unión a proteínas plasmáticas del 71% a 79%. El metabolismo es ampliamente hepático. Biodisponibilidad de 93%. La eliminación de la vida media es bifásica: 14 y 25 horas. Tiempo pico hasta 2 horas⁷⁸. Excreción en la orina hasta un 70%; 7% como fármaco sin cambios dentro de las 48 horas y las heces un 23%.⁷⁹

CAPÍTULO 4. ANÁLISIS

En América Latina, la HTA es la enfermedad crónica no transmisible, con mayor prevalencia entre la población, afectando a más del 35% de adultos.¹⁻³ El número de personas con HTA ha ido en aumento en los últimos 10 años.² Según un estudio observacional realizado en cuatro países de América del Sur, (Argentina, Chile, Colombia y Brasil), solamente el 57 % de la población adulta conocía su diagnóstico de HTA.⁵ Concluyendo que más del 40% de la población adulta, desconocen que padece de HTA al momento del examen físico.^{5,7-10}

Datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS)^{1,2}, mencionan que, en el año 2018, entre el 20% y el 40% de la población adulta de América Latina y el Caribe padecen de HTA, valores de presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg, hallazgo aislado durante el examen físico.^{3,4,5}

Según las pautas de la AHA de 2018, se debería apuntar a efectos protectores cardiovasculares, con valores de presión arterial sistólica <135 - 140 mmHg y valores de presión arterial diastólica <80 - 85 mmHg.^{9,10}

Aun cuando existen diversas clases de fármacos antihipertensivos en América Latina, los diuréticos tiazídicos son los fármacos más recomendados para el tratamiento inicial de la hiperpresión arterial esencial por razones económicas, fácil accesibilidad, pero también por su eficacia y tolerabilidad en monoterapia a dosis bajas.^{7,12,25}

La hidroclorotiazida es el fármaco usado por más del 85% de pacientes adultos hipertensos; sin embargo, como todo fármaco, tiende a generar reacciones adversas secundarias a su consumo, presentándose de manera frecuente el desarrollo de la alteración electrolítica, la hiponatremia.^{34,38,44}

El tiempo de desarrollo y presentación de la hiponatremia secundaria a la administración de hidroclorotiazida puede variar de 2 semanas hasta 10 años después del inicio de la terapia farmacológica.^{12,27,38} En una revisión Bratter y Ellison observaron que 1 de cada 7 pacientes que consumían hidroclorotiazida, el tiempo medio de desarrollo de hiponatremia posterior al inicio de la terapia, fue de 19 días¹², lo que indica la importancia del seguimiento continuo de rutina médico y de laboratorio, con especial énfasis en pacientes ancianos que inician tratamiento con un diurético tiazídico. Según el JNC²¹, los

electrolitos en sangre deben controlarse con laboratorios seriados, al iniciar terapia farmacológica con hidroclorotiazida, así como cada tres meses.^{27,28}

La hidroclorotiazida ejerce su mecanismo de acción al inhibir o bloquear el cotransportador de Na y Cl, posterior a la mácula densa, en la porción distal del túbulo contorneado renal, que intensifica la excreción de sodio.⁴⁴⁻⁴⁷

El mecanismo de acción de la hidroclorotiazida influye de manera principal en el desarrollo de hiponatremia, por medio de varios mecanismos fisiopatológicos.⁴³ Produce en primer lugar en el organismo una reducción del volumen de líquido extracelular, por una disminución del gradiente osmolar el paso de agua al líquido intracelular, reduciendo el volumen total circulante, con lo que lleva a retroestimulación positiva de los centro de la sed hipotalámicos, quienes producen una secreción aumentada de la hormona antidiurética (ADH)⁴⁵ o vasopresina, lo que conduce a un mayor ingesta de agua (polidipsia) por parte del paciente, y produce la retención de agua, a expensas de la excreción de sodio.^{53,57,62-65}

En segundo lugar, al inhibir la reabsorción de Na y Cl, se reduce la capacidad de dilución, se genera un fluido hipotónico, no diluible, que produce alteración en la excreción de agua.¹² La natriuresis y el potasio en exceso de agua, genera hipokalemia, la cual puede alterar la sensibilidad de los receptores osmorreguladores e inducir aún más la sed.²³ La hipokalemia promueve el paso de potasio (K) desde el espacio intracelular al extracelular y esto se equilibra con el ingreso de sodio a las células.³⁹ Pero al estar bloqueado el cotransportador de Na y Cl, se pierden ambos en la excreta urinaria.³⁹⁻⁴⁴

Con un consumo aumentado de agua, su alteración en la capacidad de dilución y en el sistema de excreción de agua⁵¹, el aumento de la excreción urinaria de solutos como el Na y el potasio (K), y la hipokalemia, producen la disminución de valores plasmáticos de Na y Osm_p en el paciente.^{56,59}

La hiponatremia no es considerada como una enfermedad, sino como un trastorno electrolítico que genera sintomatología de predominio neurológico en relación con la concentración plasmática de Na.²⁷ La hiponatremia es un trastorno electrolítico, que se define como la presencia de una concentración sérica de Na menor de 135 mEq/L²⁸, detectado por medio de electrodos específicos de iones, acompañada a su vez de una disminución de la osmolaridad plasmática.²⁹

La asociación de hiponatremia inducida por tiazidas aumenta de manera exponencial con la edad avanzada (pacientes mayores de 60 años o anciano)³³ en un 70%

de presentación, al ser pacientes femeninas, así como en individuos con bajo peso corporal (IMC<24) en un 33%, estos factores de riesgo para el desarrollo hiponatremia inducida por hidroclorotiazida.²⁵

Las manifestaciones clínicas de la hiponatremia inducida por la hidroclorotiazida son principalmente de carácter neurológico en relación con los niveles plasmáticos y la rapidez del descenso de las concentraciones de sodio.⁵⁴ El tiempo de instauración de los síntomas determina la presentación clínica. Los cuadros más graves ocurren generalmente en las primeras 48 horas, como consecuencia del edema cerebral, ya que no se generan los mecanismos de adaptación para aminorar este proceso.⁵⁵⁻⁵⁹

La hiponatremia hipoosmolar produce el movimiento de agua celular desde el compartimiento extracelular (EC) hipotónico al compartimiento intracelular (IC), en sentido del gradiente osmótico, del atravesando la barrera hematoencefálica con tumefacción de las células gliales y aumento de la presión intersticial, que da lugar a edema cerebral.⁵⁵

El edema cerebral conduce a los síntomas neurológicos de la hiponatremia tales como cefalea, náuseas, vómitos, calambres musculares, letargia, sedación, desorientación y reflejos disminuidos.⁵⁴ El efecto adverso más grave que puede presentarse es la encefalopatía en relación con la presión hidrostática tisular, también, la herniación transtentorial, con afectación de los centros cardiorrespiratorios pudiendo producir la muerte en el peor de los casos.⁴⁵

Es necesario la identificación temprana de la sintomatología por parte del paciente, mediante la explicación adecuada durante la evaluación médica de cuáles son las reacciones adversas que pudiera presentarse con su uso, así mismo, donde se debe acudir en casos que se presente alguna de esta sintomatología. Todo esto con el fin de brindar un tratamiento médico inmediato y oportuno, lo que reduce el riesgo de lesión neurológica permanente en el paciente.

Como terapia alternativa a la hidroclorotiazida dentro del mismo grupo tiazídico, se pueden mencionar la clortalidona, clorotiazida y la indapamida.⁷⁴ La clortalidona es uno de los fármacos más recomendados, el preferido en Estados Unidos para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial.^{75,77} Debido a su dosificación una vez al día, con un mayor tiempo de duración de acción de 24 horas, se produce una reducción temprana de los valores de presión arterial con su uso.⁷⁷

Al comparar el catálogo de precio de distintas farmacias de medicamentos de venta pública en Guatemala, la hidroclorotiazida en presentación de 25 mg se mantuvo en rango de precio de 30 a 50 quetzales para una caja con 30 tabletas, a comparación de sus alternativas terapéuticas la clortalidona está a un precio de Q.225 en presentación de 25 mg en la caja de 30 tabletas y la indapamida 10 mg con 30 tabletas a un precio de Q. 280. Lo que refleja que no es factible su consumo en personas de bajos recursos económicos ya que representa un gasto elevado mensualmente en su tratamiento.

CONCLUSIONES

El desarrollo de hiponatremia secundaria al uso de hidroclorotiazida en adultos diagnosticados con hipertensión arterial esencial, se debe principalmente por el mecanismo de acción del fármaco; al momento de inhibir el cotransportador de Na y Cl en el túbulo contorneado distal, el organismo tiende a la creación de mecanismos fisiopatológicos compensadores, los cuales tienden a producir más natriuresis, por la alteración de la capacidad máxima de dilución urinaria y la disminución del volumen total sanguíneo circulante.

El mecanismo fisiopatológico involucrado en el desarrollo de hiponatremia secundaria al uso de hidroclorotiazida se deriva de la disminución del volumen total circulante en el organismo, lo que conlleva una secreción aumentada de ADH, por estimulación hipotalámica, que produce polidipsia en el paciente, retención de agua y una mayor excreción urinaria de Na. Así mismo, al inhibir la reabsorción de Na y Cl, se reduce la capacidad de dilución, se genera un fluido hipotónico, imposible de diluir, que produce alteración en la excreción de agua. La natriuresis aumentada y el potasio en exceso de agua alteran la sensibilidad de los receptores osmorreguladores e inducen aún más la sed. La hipokalemia promueve en la bomba de Na y K a nivel renal, el paso de este desde el espacio intracelular al extracelular que trata de equilibrar el ingreso de sodio a las células. Pero al estar bloqueado el cotransportador de Na y Cl, se excretan estos solutos de manera conjunta mediante la vía urinaria.

Las manifestaciones clínicas de la hiponatremia en el adulto secundario a uso de hidroclorotiazida son principalmente de carácter neurológico, en estrecha relación con los niveles plasmáticos, el tiempo y la rapidez del descenso de las concentraciones de Na en el organismo. La tumefacción celular cerebral genera cefalea, náuseas, vómitos, calambres musculares, letargia, sedación, desorientación y reflejos disminuidos. Esto demuestra la importancia de la realización de análisis clínicos de laboratorios para la prevención y el diagnóstico temprano para evitar posibles complicaciones y la muerte.

Como terapia alternativa a la hidroclorotiazida dentro del mismo grupo tiazídico, se puede mencionar la clortalidona, clorotiazida y la indapamida, los cuales se encuentran disponibles en Guatemala en farmacias de consumo público, pero con un precio elevado comparado con la hidroclorotiazida. Su uso a largo plazo, con régimen de tratamiento eleva

la posibilidad de control de la HTA, que disminuye la presentación de complicaciones cardiovasculares.

Se observó que la mayoría de los médicos olvida mencionar los efectos adversos secundarios de los fármacos, muchos de los cuales pasan de forma desapercibida en adultos de la tercera edad, asumiendo que la edad es el principal proceso de base de esta sintomatología, sin darle la importancia correspondiente.

Se debe fomentar la investigación en América Latina, dado que con la revisión bibliográfica se evidenció que la mayor parte de las investigaciones eran de tipo documental, centrada en la caracterización de grupos reducidos que visitan un centro en específico en especial en países desarrollados, con alcance y utilidad limitados para el desarrollo de investigaciones posteriores en países no desarrollados, así como planes o guías en las que se incluyan poblaciones mucho mayores así como población adulta joven. En Guatemala, no existen registro de investigaciones experimentales, documentales recientes; tampoco datos estadísticos de presentación de hiponatremia secundaria el uso de diuréticos tiazídicos en adultos con hipertensión arterial esencial.

Sería interesante investigar de manera más detallada: ¿Cuáles son los mecanismos fisiopatológicos compensadores de la hipokalemia secundaria a la hiponatremia por el uso de hidroclorotiazida? ¿Cuál es el mecanismo productor de la alteración de la tolerancia de glicemia y el aumento del perfil lipídico secundario al uso de hidroclorotiazida en adultos con diagnóstico de hipertensión arterial esencial? Y, ¿los antagonistas de la vasopresina ayudarían a reducir la hiponatremia inducida por la administración de hidroclorotiazida?

RECOMENDACIONES

Los médicos deben velar siempre por el beneficio de los pacientes. En especial con poblaciones geriátricas, al brindar una atención integral al momento de recetar medicamentos, en especial los fármacos antihipertensivos como son diuréticos tiazídicos, con la mención de los posibles efectos y reacciones adversas, así como las manifestaciones clínicas posterior a su consumo.

Se debe tener un amplio conocimiento de las manifestaciones clínicas que se presentan con el desarrollo hiponatremia secundaria al uso de hidroclorotiazida; no correlacionar la sintomatología con la edad como el principal proceso de base y desarrollo, de manera que no pasen síntomas desapercibidos en adultos de la tercera edad, sin brindarle la atención correspondiente.

Fomentar la investigación en América Latina, dado que con la revisión bibliográfica se evidenció que la mayor parte de las investigaciones eran de tipo documental, centrada en la caracterización de grupos reducidos que visitan un centro en específico en especial en países desarrollados, con alcance y utilidad limitados para el desarrollo de investigaciones posteriores en países no desarrollados, así como planes o guías en las que se incluyan poblaciones mucho mayores así como población adulta joven. En Guatemala, no se localizaron investigaciones experimentales recientes, ni datos estadísticos de presentación de hiponatremia secundaria al uso de diuréticos tiazídicos en adultos con hipertensión arterial esencial.

Se proponen las siguientes preguntas de investigación factibles: ¿Cuáles son los mecanismos fisiopatológicos compensadores de la hipokalemia secundaria a la hiponatremia por el uso de hidroclorotiazida? ¿Cuál es el mecanismo productor de la alteración de la tolerancia de glicemia y el aumento del perfil lipídico secundario al uso de hidroclorotiazida en adultos con diagnóstico de hipertensión arterial esencial? Y, ¿los antagonistas de la vasopresina ayudarían a reducir la hiponatremia inducida por la administración de hidroclorotiazida?

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Panamericana de la Salud. Hipertensión [en línea]. Washington: OPS/OMS; 2022 [citado 10 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/hipertension>
2. Organización Panamericana de la Salud. Día mundial de la hipertensión 2017: conoce tus números [en línea]. Washington: OPS/OMS; 2017 [citado 10 Ago 2022]. Disponible en: <https://goo.su/J9qsSc>
3. Colombia. Ministerio de Salud y Protección social. Ciclos de vida [en línea]. Colombia: MPSPS; 2022 [citado 10 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/proteccionsocial/Paginas/cicloVida.aspx>
4. Organización Mundial de la Salud. Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults [en línea]. Ginebra: OMS; 2021 [citado 10 Ago 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/344424/9789240033986-eng.pdf>
5. Boletín Terapéutico Andaluz. Tratamiento de la hipertensión arterial: nuevas guías. Bol Ter Andal [en línea]. 2020 [citado 10 Ago 2022]; 35(4): 39-49. Disponible en: https://www.comcordoba.com/wpcontent/uploads/2021/02/CADIME_BTA_2020_35_04.pdf
6. Troncoso J, autor; Mora I, editor. Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial [en línea]. Santiago: Pontificia Universidad Católica de Chile, Escuela de Medicina; 2018 [citado 10 Ago 2022]. Disponible en: <https://medicina.uc.cl/wp-content/uploads/2018/08/Articulo-HTA-Jonathan.pdf>
7. Gopar R, Ezquerro A, Chávez N, Manzur D, Raymundo G. ¿Cómo tratar la hipertensión arterial sistémica? estrategias de tratamiento actuales. RevArchCardiol Mex [en línea]. 2021Dic [citado 10 Ago 2022]; 91(4):493-9. doi: <http://dx.doi.org/10.24875/acm.200003011>
8. Cieza J, Orihuela J. Características de los electrolitos de pacientes adultos que acuden por emergencia médica a un hospital general de Lima, Perú. RevMedHered [en línea]. 2018Jul [citado 15 Ago 2022]; 29(3):158-167. doi: <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.20453/rmh.v29i3.3404>

9. American College of Cardiology. New ACC/AHA high blood pressure guidelines lower definition of hypertension. J Am Coll Cardiol [en línea]. 2017Nov [citado 12 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2017/11/08/11/47/mon-5pm-bp-guideline-aha-2017>
10. Rubio A. Nuevas guías del American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension para el tratamiento de la hipertensión. ¿un salto en la dirección correcta? MedintMéx [en línea]. 2018 Mar [citado 12 Ago 2022]; 34(2):299-303. doi: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i2.2015>
11. Organización Mundial de la Salud. Cardiovascular diseases. Hypertension [en línea]. Ginebra: OMS; 2022 [citado 10 Ago 2022]. Disponible en: https://www.who.int/health-topics/hypertension#tab=tab_1
12. Brater D, Ellison D, autores; Sterns R, Emmett M, editores. Time course of loop and thiazide diuretic-induced electrolyte complications [en línea]. Waltham, MA: UpToDate Inc; 2022 [actualizado Jul 2022; citado 11 Ago 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/time-course-of-loop-and-thiazide-diuretic-induced-electrolyte-complications?search=electrolyte%20disorders%20Thiazide%20diuretics&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
13. Miño LM, Torales JM, García LB, Centurión O. Manejo terapéutico farmacológico actual en la hipertensión arterial sistémica del adulto. Rev virtual SocParagMedInt [en línea]. 2021 Mar [citado 13 Ago 2022]; 8(1):142-155. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2312-38932021000100142&lng=es&nrm=iso&tlng=es
14. Ada.com, Equipo de Profesionales Médicos. Hipertensión esencial [en línea]. Kreuzberg, Berlín: Ada Health; 2022 [actualizado 25 Jul 2022; citado 13 Ago 2022]. Disponible en: <https://ada.com/es/conditions/essential-hypertension/>
15. Kotchen T. Vasculopatía hipertensiva. En: Kasper D, Fauci A, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, Hauser S editores. Harrison principios de medicina interna. 20 ed. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2019: vol. 2 p. 1890-1907

16. Gorostidia M, Santamaría R, Oliveras A, Segura J. Hipertensión Arterial Esencial. Nefrología (Madr.) [en línea]. 2020 Oct [actualizado 27 Jul 2022; citado 13 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/302>
17. Pérez R, León M, Rodríguez M, Toca E, Orellana F, Toca S, et al. Factores de riesgo de la hipertensión arterial esencial y el riesgo cardiovascular. RevlatinoamHipertens [en línea]. 2021 Dic [citado 13 Ago 2022]; 16(4):321-8. doi: <http://doi.org/10.5281/zenodo.5812331>
18. Flano J, autor; Mora I, editor. Tratamiento no farmacológico de la hipertensión arterial [en línea]. Santiago: Pontificia Universidad Católica de Chile, Escuela de Medicina; 2018 Jun [citado 13 Ago 2022]. Disponible en: <https://medicina.uc.cl/publicacion/tratamiento-no-farmacologico-la-hipertension-arterial-esencial/>
19. Buitrago N, Campo N, Figueroa L, Casanova M. Hipertensión arterial esencial: ¿cuál agente antihipertensivo elegir?. Salud UIS [en línea]. 2022 Mar [citado 13 Ago 2022]; 54(1):1-13. Disponible en <https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis/article/view/12110/12390>
20. Rico J, Daza D, Cardona M, Pérez C, Galvis N, Sarabia M, Vergara O, Espinosa A, Dajil H, Gulfo I. Diuréticos. Rev Colom Nefrol [en línea]. 2021 [citado 14 Ago 2022]; p1-22. DOI: <https://doi.org/10.18273/saluduis.54.e:22018>
21. Herman L, Bashir K. Hydrochlorothiazide [en línea]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [actualizado 19 Jul 2022; citado 14 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430766/>
22. Access Medicina. Hidroclorotiazida [en línea]. Washington: McGraw Hill Medicine; 2020 [actualizado Jul 2022; citado 14 Ago 2022]. Disponible en: https://accessmedicina.mhmedical.com/data/AccessMedicina/Vidal/FT_C03AA03.html
23. Sinapsis EMP. Farmacología de la hidroclorotiazida y otros diuréticos usados en la hipertensión [Video]. 29 Abr 2021. [citado 17 Ago 2022]; [37:38min.]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=ZBboEdg399k>
24. MediHelpUniversity. Hidroclorotiazida [Video]. 24 Ene 2020 [citado 17 Ago 2022] [3:44min.]. Disponible en: https://www.youtube.com/watch?v=6kv-8c_Bry0

25. Aux. Farmacéutico. Hidroclorotiazida para que sirve “diuréticos”, hipertensión arterial, edema [Video]. 6 Feb 2020. [citado 17 Ago 2022] [3:38min.]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=Cfv5gE1BSQk>
26. Mann J, Hilgers K, autores; Bakris G, editor. Use of thiazide diuretics in patients with primary (essential) hypertension [en línea]. Waltham, MA: UpToDate Inc; 2020 [actualizado Jul 2022; citado 11 Ago 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/use-of-thiazide-diuretics-in-patients-with-primary-essential-hypertension?search=Hydrochlorothiazide&source=search_result&selectedTitle=2~148&usage_type=default&display_rank=1
27. Benowitz N. Fármacos antihipertensivos. En: Katzung B, Trevor A, Masters S, editores. Farmacología básica y clínica. 13 ed. México, D.F.: McGraw Hill Interamericana; 2016. vol. 2 p. 169-180.
28. Ives H. Diuréticos. En: Katzung B, Trevor A, Masters S, editores. Farmacología básica y clínica. 13 ed. México, D.F.: McGraw Hill Interamericana; 2016. Vol. 2 p. 251-270
29. Sutter M. Actualizaciones clínicas en la valoración de la hipertensión. En: Papadakis M, McPhee S, Rabow M, editores. Diagnóstico clínico y tratamiento 2021. 60 ed. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2020: p.300-330.
30. Sterns R, autor; Emmett M, editor. Diuretic-induced hyponatremia [en línea]. Waltham, MA: UpToDate Inc; 2020 [actualizado Jul 2022; citado 11 Ago 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/diuretic-induced-hyponatremia?search=diuretic%20induced%20hyponatremia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
31. Ravioli S, Bahmad S, Funk G, 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* [en línea]. 2021Mayo [citado 11 Ago 2022];134(9):1148-1154. Disponible en: [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(21\)00289-8/fulltext](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(21)00289-8/fulltext)
32. Rosenberg K. Electrolyte disorders common in thiazide diuretic users. *Am J Nurs* [en línea]. 2022 Ene [citado 11 Ago 2022]; 122(1):59. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34941597/>

33. Vadas P. Hydrochlorothiazide-induced systemic capillary leak. *Am J EmergMed* [en línea]. 2020Jun [citado 12 Ago 2022]; 38(6): p: 1299.e1-1299.e2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32139213/>
34. Schell E, Pathman J, Pescatore R, Bianchi PW. A case of thiazide-induced hypokalemic paralysis. *Clin Pract Cases EmergMed* [en línea].2019 Mayo [citado 12 Ago 2022]; 3(3):211-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31403094/>
35. Cruz E. Fármacos diuréticos: alteraciones metabólicas y cardiovasculares en el adulto mayor. *RevMedInt Mex* [en línea].2018Jul [citado 12 Ago 2022]; 34(4):566-573. doi: <https://10.24245/mim.v34i4.1684>
36. México. Secretaria de Salud. Ficha técnica de medicamentos en nefrología y urología [en línea]. México: SALUD; 2016 [citado 13 Ago 2022]. Disponible en: <https://goo.su/xcvr>
37. Aurora N, Jefferson A. Hiponatremia. En: Papadakis M, McPhee S, RabowKotchen M, editores. *Diagnóstico clínico y tratamiento 2021*. 60 ed. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2020: p.940-960.
38. Mount D. Trastorno hidroelectrolíticos. En: Kasper D, Fauci A, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, Hauser S editores. *Harrison principios de medicina interna*. 20 ed. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2019: vol. 2 p. 295-302.
39. Hall J, autor. *Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica*. 13 ed. España, Barcelona: Elsevier España; 2016. Capítulo 25. Compartimientos del líquido corporal: líquidos extracelular e intracelular; edema; p. 761-799.
40. Hall J, autor. *Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica*. 13 ed. España, Barcelona: Elsevier España; 2016. Capítulo 26. El sistema urinario: anatomía funcional y formación de orina en los riñones; p. 802-825.
41. Hall J, autor. *Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica*. 13 ed. España, Barcelona: Elsevier España; 2016. Capítulo 28. Reabsorción y secreción tubular renal; p. 862-918.
42. Hall J, autor. *Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica*. 13 ed. España, Barcelona: Elsevier España; 2016. Capítulo 29. Concentración y dilución de orina; regulación de la osmolaridad del líquido extracelular y de la concentración de sodio; p. 921-960.

43. Hall J, autor. Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica. 13 ed. España, Barcelona: Elsevier España; 2016. Capítulo 30: Regulación renal del potasio, el calcio, el fosfato y el magnesio; integración de los mecanismos renales para el control del volumen sanguíneo y del volumen de líquido extracelular; p. 963-1007.
44. Rodríguez J. Sodio. Hiponatremia e hipernatremia [Video]. 2 Dic 2019. [citado 17 Ago 2022] [26:56min.]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=Cfv5gE1BSQk>
45. Teleducación Facultad de Medicina Universidad de Antioquia. Hiponatremia- Dr. Jean Paul Gómez [Video]. 2 Sep 2020 [citado 17 Ago 2022] [38:01min.]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=llwaqPbXhk0>
46. Aurora N, Jefferson A. Hiponatremia. En: Papadakis M, McPhee S, Rabow M, editores. Diagnóstico clínico y tratamiento 2021. 60 ed. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2020: p.940-960.
47. Benavides R, Rico J, Daza R, Cardona M, Blanco M, Pérez C, et al. Hiponatremia. Rev Colom Nefrol [en línea]. 2021 Feb [citado 13 Ago 2022]. Disponible en: <http://asocolnef.com/wp-content/uploads/2021/02/HIPONATREMIAS.pdf>
48. Fick D, Todd P, Steinman M, Beizer J, Brandt N, Dombrowski R, et al. American geriatrics society 2019 updated AGS beers criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc [en línea]. 2019 Abr [citado 13 Ago 2022]; 67(4):674-694. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30693946/>
49. Restrepo C. Pruebas de laboratorio en nefrología. Rev Colom Nefrol [en línea]. 2019 Abr [citado 13 Ago 2022]. Disponible en: <http://asocolnef.com/wp-content/uploads/2019/04/PRUEBAS-DE-LABORATORIO-EN-NEFROLOGIA.pdf>
50. Rey D, Triviño A. Hipertensión Arterial. Rev Colom Nefrol [en línea]. 2018 Jun [citado 14 Ago 2022]. [aprox. 19 pant.]. Disponible en: <http://asocolnef.com/wp-content/uploads/2018/04/Cap%C3%ADtulo-%E2%80%93-Hipertensi%C3%B3n-Arterial.pdf>
51. Fernández A, Corona C, Fernández G. Diuréticos. Nefrología (Madr.) [en línea]. 2019 Sep [citado 14 Ago 2022]. [aprox. 22 pant.]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-diureticos-217>

52. Alcázar R, Sequera P. Trastornos del agua: hiponatremia, hipernatremia, Nefrología (Madr.) [en línea]. 2019 [citado 14 Ago 2022]. [aprox. 33 pant.]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-docencia-trastornos-del-agua-hiponatremia-hipernatremia-4>
53. Ramon M, Alcázar R, Sequera P, autores. Trastornos del agua: disnatremias. Nefrología (Madr.) [en línea]. 2019 [Actualizado 16 May 2022, citado 14 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-trastornos-del-agua-disnatremias-363>
54. Filippone E, Riehm, Foy A. Thiazide-associated hyponatremia: clinical manifestations and pathophysiology. *Am J KidneyDis* [en línea]. 2019 Oct [citado 14 Ago 2022]; 75(2):256-264. Disponible en: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(19\)30938-2/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(19)30938-2/fulltext)
55. Kanchanasurakit S, Saokaew S, Siriplabpla W, Arsu A, Boonmak W, Watcharasiriphong W. Development of a hyponatremia screening tool (ABCDF-S score) for patients with hypertension using thiazide diuretic agents. *J Clin Pharm Ther* [en línea]. 2020 Oct [citado 14 Ago 2022]; 45(5): 997–1005. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32012317/>
56. Nadal J, Channavajjhala S, Jia W, Clayton J, Hall IP, Glover M. Clinical and molecular features of thiazide-induced hyponatremia. *CurrHypertensRep* [en línea]. 2018 [citado 14 Ago 2022]; 20(4):31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29637415/>
57. Fahlén Bergh C, Toivanen S, Johnell K, Calissendorff J, Skov J, Falhammar H, et al. Factors of importance for discontinuation of thiazides associated with hyponatremia in sweden: a population-based register study. *PharmacoepidemiolDrugSaf* [en línea]. 2020 Ene [citado 15 Ago 2022]; 29(1):77-83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31730289/>
58. Mannheimer B, Bergh CF, Falhammar H, Calissendorff J, Skov J, Lindh JD. Association between newly initiated thiazide diuretics and hospitalization due to hyponatremia. *Eur J Clin Pharmacol* [en línea]. 2021 Jul [citado 15 Ago 2022]; 77(7):1049-1055. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33452584/>
59. Liang W, Ma H, Cao L, Yan W, Yang J. Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: a meta-analysis. *J Cell Mol Med* [en línea]. 2017 Nov [citado 15

- Ago 2022]; 21(11): 2634-2642. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28631393/>
60. Vademecum.com, Hidroclorotiazida [en línea]. España: Vidal Vademecum; 2020 [citado 15 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-hidroclorotiazida-c03aa03>
61. Montero F, Concha J, Delgado E, Jimenez L. Hiponatremia. En: Jimenez L, Montero F, editor. Medicina de urgencias y emergencias. Guía diagnóstica y protocolos de actuación [en línea]. 6 ed. Barcelona: Elsevier España; 2018 [citado 15 Ago 2022]; p. 509-513. Disponible en: <https://goo.su/giFmT8>
62. Castellanos L, Cárdenas L, Carrillo M. Revisión hiponatremia. HorizMed [en línea]. 2016 Oct [citado 15 Ago 2022]; 16(4): 60-71. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2016000400010&lng=es
63. Mejía H, Castellanos R, Rangel D, Rangel K. Aspectos prácticos para la clasificación, diagnóstico y manejo de hiponatremia en el paciente hospitalizado. Médicas UIS [en línea]. 2020 Ago [citado 15 Ago 2022]; 33(2): 85-93. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S012103192020000200010&lng=en
64. Soliz G, Mestanza M, Pinos J, Andrade J. Trastornos del Sodio. Rev virtual SocParagMedInt [en línea]. 2021 Mar [citado 15 Ago 2022]; 8(1):156-166. doi: <https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2021.08.01.156>
65. Pérez E, Uriarte A, Vila M. Encefalopatía hiponatrémica. RevCubanaPediatr [en línea]. 2018 Jun [citado 15 Ago 2022]; 90(2): 313-320. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312018000200012&lng=es
66. Castellanos L, Cárdenas L, Lourdes M. Revisión Hiponatremia. En: González A, Sainz S, Basile G, editores. Laboratorio Clínico y biología molecular. RevBioreview [en línea] 2017 Jul [citado 15 Ago 2022]; 6(1). 6-28. Disponible en: https://revistabioreview.com/archivos/71_Julio2017.pdf
67. Broch M, Rodríguez B, Domínguez J, Álvarez L, Ballesteros M, Cervera M, et al. Documento práctico del manejo de la hiponatremia en pacientes críticos. Med Intensiva

- [en línea]. 2019 Jun [citado 16 Ago 2022]; 43(5): 302-316. DOI: 10.1016/j.medin.2018.12.002
68. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hiponatremia. *Nefrología (Madr.)* [en línea]. 2017 Jul [citado 16 Ago 2022]; 37(4):357-460. doi: 10.1016/j.nefro.2017.03.021
69. Rondon H, Badireddy M. Hyponatremia [en línea]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 16 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470386/>
70. Rubio SP, Ramos IA, Maestro AB, Flores M. Manejo práctico de la hiponatremia. *RevEspAnestesiolReanim* [en línea]. 2021 Mar [citado 16 Ago 2022]; 13(3):1-13. Disponible en: <http://revistaanestesar.org/index.php/rear/article/view/968/1306>
71. Edwards C, Hundemer G, Petrcich W, Canney M, Knoll G, Burns K, et al. Comparison of clinical outcomes and safety associated with chlorthalidone vs hydrochlorothiazide in older adults with varying levels of kidney function. *JAMA Netw Open* [en línea]. 2021 Sep [citado 16 Ago 2022]; 4(9): e2123365. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.23365
72. Brater D, Ellison D, autores; Forman J, editor. Mechanism of action of diuretics [en línea]. Waltham, MA: UpToDate Inc; 2021 [actualizado Jul 2022; citado 16 Ago 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/mechanism-of-action-of-diuretics?search=hiponatremia%20hydroclorotiazida&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6
73. Colucci W, Sterns R, autores; Gottlieb S, Emmett M, editores. Use of diuretics in patients with heart failure [en línea]. Waltham, MA: UpToDate Inc; 2022 [actualizado Jul 2022; citado 16 Ago 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/use-of-diuretics-in-patients-with-heart-failure?search=Use%20of%20diuretics%20in%20patients%20with%20heart%20failure&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
74. Sterns R, autor; Emmett M, Forman J, editores. General principles of disorders of water balance (hyponatremia and hypernatremia) and sodium balance (hypovolemia and edema) [en línea]. Waltham, MA: UpToDate Inc; 2021 [actualizado Jul 2022; citado 16 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/general-principles-of-disorders-of-water-balance-hyponatremia-and-hypernatremia-and-sodium-balance->

hypovolemia-and-
edema?search=General%20principles%20of%20disorders%20of%20water%20balanc
e%20(hyponatremia%20and%20hypernatremia)%20and%20sodium%20balance%20(
hypovolemia%20and%20edema)&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage
_type=default&display_rank=1

75. Mann J, autor; Bakris G, White W, Forman J, editores. Choice of drug therapy in primary (essential) hypertension [en línea]. Waltham, MA: UpToDate Inc; 2019 [actualizado Jul 2022; citado 16 Ago 2022]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/choice-of-drug-therapy-in-primary-essential-hypertension?search=Choice%20of%20drug%20therapy%20in%20primary%20\(essential\)%20hypertensio&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/choice-of-drug-therapy-in-primary-essential-hypertension?search=Choice%20of%20drug%20therapy%20in%20primary%20(essential)%20hypertensio&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)
76. Sterns R, autor; Emmett M, Kunins L, Forman J, editores. General principles of the treatment of edema in adults [en línea]. Waltham, MA: UpToDate Inc; 2021 [actualizado Jul 2022; citado 16 Ago 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/mechanism-of-action-of-diuretics?search=hiponatremia%20hidroclorotiazida&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6
77. Sterns R, autor; Emmett M, Forman J, editores. Manifestations of hyponatremia and hypernatremia in adults [en línea]. Waltham, MA: UpToDate Inc; 2021 [actualizado Jul 2022; citado 16 Ago 2022]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/manifestations-of-hyponatremia-and-hypernatremia-in-adults?search=General%20principles%20of%20disorders%20of%20water%20balance%20\(hyponatremia%20and%20hypernatremia\)%20and%20sodium%20balance%20\(hypovolemia%20and%20edema\)](https://www.uptodate.com/contents/manifestations-of-hyponatremia-and-hypernatremia-in-adults?search=General%20principles%20of%20disorders%20of%20water%20balance%20(hyponatremia%20and%20hypernatremia)%20and%20sodium%20balance%20(hypovolemia%20and%20edema))

ANEXOS

Anexo 1. Matriz de artículos utilizados según tipo de estudio y términos utilizados

Tipo de estudio	Términos utilizados	Número de artículos
Todos los artículos revisados		26
Revisión sistémica de cohortes con asignación al azar	MeSH Terms: “hydrochlorothiazide” OR “thiazide diuretics” AND “water electrolyte imbalance” OR “electrolytes” AND “therapeutics” AND “adverse reactions”	4
Estudio de cohorte con seguimiento del 80 % de la cohorte	MeSH Terms: “hydrochlorothiazide” OR “thiazide diuretics” AND “hypertension arterial” AND “therapeutics” AND “adverse reactions”	4
Estudio de cohorte que valide una prueba específica con estándar de referencia adecuado	MeSH Terms: “hydrochlorothiazide” AND “thiazide diuretics” AND “water electrolyte imbalance” OR “hyponatremia” AND “adverse reactions” AND “adults”	5
Serie de casos	MeSH Terms: “hydrochlorothiazide” AND “hyponatremia” AND “cardiology” AND “adults”	3
Estudio de cohorte retrospectiva o con seguimiento menor al 80 %	MeSH Terms: “hypertension arterial” AND “hydrochlorothiazide” AND “hyponatremia” OR “water electrolyte imbalance” AND “internal medicine” OR “cardiology” AND “adults” DeCS: “hipertensión arterial” AND “hidroclorotiazida” AND “hiponatremia” OR “desequilibrio hidroelectrolítico” AND “medicina interna” OR “cardiología” AND “adultos”	3
Estudio de casos y controles individuales	MeSH Terms: “hypertension arterial” AND “hydrochlorothiazide” OR “thiazide diuretics” AND “water electrolyte imbalance” OR “adverse reactions”	3

Otros	MeSH Terms: "hypertension arterial" AND "thiazide diuretics" OR "hydrochlorothiazide" AND "water electrolyte imbalance" OR "hyponatremia" AND "adverse reactions" AND "internal medicine" AND "adults" DeCS "hipertensión arterial" AND "diuréticos tiazídicos" OR "hidroclorotiazida" AND "desequilibrio hidroelectrolítico" OR "hiponatremia" AND "reacciones adversas" AND "medicina interna" AND "adultos"	4
Revisión bibliográfica		25
Libros		
Libro de Farmacología		1
Libro de Medicina Interna		1
Libro de Medicina Urgencias		1
Libro de Fisiología		1

Fuente: elaboración propia.

Anexo 2. **Matriz consolidativa de buscadores y descriptores**

Buscadores	Términos y operadores lógicos	
	Español	Inglés
HINARI	Términos DeCS: hipertensión esencial AND cardiología AND adultos	Términos MeSH: hypertension arterial AND cardiology AND adults
	Términos DeCS: diuréticos tiazídicos AND hidroclorotiazida AND terapéutica	Términos MeSH: thiazide diuretics AND hydrochlorothiazide AND therapeutics
	Términos DeCS: hidroclorotiazida AND desequilibrio hidroelectrolítico AND hiponatremia	Términos MeSH: hydrochlorothiazide AND water electrolyte imbalance AND hyponatremia
	Términos DeCS: hidroclorotiazida AND reacciones adversas AND adultos	Términos MeSH: hydrochlorothiazide AND adverse reactions AND adults
SciELO	Hiponatremia AND reacciones adversas	Hiponatremia AND reacciones adversas
	Electrolitos AND hiponatremia	Electrolitos AND hiponatremia
	Hipertensión esencial AND medicina interna AND cardiología	Hipertensión esencial AND medicina interna AND cardiología
	Hypertension arterial AND internal medicine AND cardiology	Hypertension arterial AND internal medicine AND cardiology
UpToDate	Diuréticos tiazídicos AND desequilibrio hidroelectrolítico	Thiazide diuretics AND water electrolyte imbalance
	Electrolitos AND adultos AND hipertensión	Electrolytes AND adults AND hypertension
	Reacciones adversas AND cardiología AND diuréticos tiazídicos	Adverse reactions AND cardiology AND thiazide diuretics
	hiponatremia AND adultos AND Hipertensión arterial	hyponatremia AND adults AND hypertension arterial
	hidroclorotiazida AND terapéutica AND hipertensión	hydrochlorothiazide therapeutic AND hypertension

	diuréticos tiazídicos AND reacciones adversas AND cardiología	thiazide diuretics AND adverse reactions AND cardiology
PubMed	Términos DeCS: diuréticos tiazídicos AND hidroclorotiazida AND reacciones adversas	Términos MeSH: thiazide diuretics AND hydrochlorothiazide AND adverse reactions
	Términos DeCS: medicina interna AND hipertensión arterial AND hidroclorotiazida	Términos MeSH: internal medicine AND hypertension AND hydrochlorothiazide
	Términos DeCS: cardiología AND hiponatremia	Términos MeSH: cardiology AND hyponatremia
	Términos DeCS: diuréticos tiazídicos AND desequilibrio hidroelectrolítico AND hiponatremia	Términos MeSH: thiazide diuretics AND hyponatremia AND electrolyte imbalance
Medline	hipertensión esencial AND diuréticos tiazídicos AND hidroclorotiazida AND hiponatremia	hypertension arterial AND thiazide diuretics AND hydrochlorothiazide AND hyponatremia
Elsevier	hipertensión esencial AND cardiología	hypertension arterial AND cardiology
Google Académico	hidroclorotiazida AND hiponatremia	hydrochlorothiazide AND hyponatremia

Fuente: elaboración propia.

Anexo 3. Términos de búsqueda

DeCS	MeSH	Calificadores	Conceptos Relacionados
<p>“hipertensión”; “hipertensión esencial”, “diuréticos tiazídicos”; “hidroclorotiazida”, “terapéutica”, “reacciones adversas”, “desequilibrio hidroelectrolítico”, “electrólitos”; “hiponatremia”, “medicina interna” “cardiología”, “adultos”</p>	<p>“hypertension arterial”, “thiazide diuretics”; “hydrochlorothiazide”, “therapeutics”, “adverse reactions”, “water-electrolyte imbalance”; “electrolytes”; “hyponatremia”, “internal medicine”, “cardiology”, “adults”.</p>	<p>hipertensión arterial esencial, diuréticos tiazídicos, hidroclorotiazida, hiponatremia reacciones adversas, medicina interna, terapia Adultos</p>	<p>“presión sanguínea alta”, “tratamiento de hipertensión arterial”, “reacciones adversas hidroclorotiazida”, “medicina interna cardiología”</p>

Fuente: elaboración propia.

Anexo 4. **Matriz de documentación gris utilizada**

Guías de prácticas clínicas		2
Manuales para diagnóstico y tratamiento		5
Video conferencia		5
Informe de medicamentos		2
Sede web		8

Fuente: elaboración propia.

Anexo 5. Siglario

ADH	Hormona antidiurética o vasopresina
AHA	American Heart Association
ARA II	Bloqueadores de los receptores de angiotensina II
Cl	Cloro
DA	Solución de Dextrosa
DASH	Dietary Approach to Stop Hypertension (enfoque dietético para detener la hipertensión)
DM 2	Diabetes Mellitus tipo 2
EC	Compartimiento extracelular
ERC	Enfermedad renal crónica
ESC	European Society of Cardiology
HTA	Hipertensión arterial esencial
IC	Compartimiento Intracelular
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IMC	Índice de masa corporal
ISH	International Society of Hypertension
JNC	Joint National Committee
K	Potasio
Ki	Potasio intracelular
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LDL	Low-density lipoprotein (Lipoproteínas de baja densidad)
LEC	Líquido extracelular
LIC	Líquido intracelular
MSPAS	Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social
Na	Sodio
Nai	Sodio intracelular
Nap	Sodio plasmático
OCT	Osmolalidad corporal total
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
Osmp	Osmolaridad plasmática
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica
PHI	Presión hidrostática intersticial
SS	Solución salina
SSH	Solución salina hipertónica

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1 Fisiopatología, hiponatremia hipoosmolar hipovolémica.....	10
Tabla 1 Sintomatología según la concentración plasmática de sodio.....	17

Detector de plagio v. 1991 - Informe de originalidad 1/09/2022 22:11:54

Documento analizado: 037_22MJEJAT.docx Licenciado para: Informe de originalidad generado por una versión

Preajuste de comparación: Palabra a palabra Idioma detectado: Es

Tipo de verificación: SciArtDB - Base de datos de artículos científicos
[tee_and_enc_string] [tee_and_enc_value]

Análisis detallado del cuerpo del documento:

Tabla de relaciones:

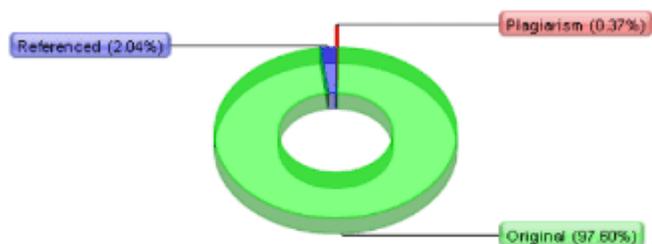


Gráfico de distribución:



Notas importantes:

Wikipedia:	Libros de Google:	Servicios de escritura fantasma:	Anti-trampa:
			
[no detectado]	[no detectado]	[no detectado]	[no detectado]

Informe anti trampas de UACE:

1. Estado: Analizador **[Encendido]** Normalizador **[Encendido]** similitud de caracteres establecida en **[100%]**
2. Porcentaje de contaminación UniCode detectado: **0%** con límite de: 4%
3. Documento no normalizado: porcentaje no alcanzado [5%]
4. Todos los símbolos sospechosos se marcarán en color violeta: **Abcd...**
5. Símbolos invisibles encontrados: [0]

Recomendación de evaluación:

No se requiere ninguna acción especial. El documento está bien.



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Biblioteca y Centro de documentación
"Dr. Julio de León Méndez"



Constancia de aprobación de referencias bibliográficas

Fecha de entrega: 31/08/2022	Grado a obtener: Médico y Cirujano (Grado)
Título del trabajo de graduación: Hiponatremia secundaria al uso de hidroclorotiazida en adultos con diagnóstico de hipertensión arterial esencial	
Bibliotecario que reviso las referencias: Rosa Alicia Espinoza	
Asesor: Roberto Alejandro Soto Santiago	

Autores del trabajo de graduación en la(s) siguiente(s) pagina(s).

ADMINISTRACIÓN DE BIBLIOTECA

NOTA: Esta es una constancia de que se le revisaron y aprobaron las referencias bibliográficas del trabajo de graduación mencionado.



Para verificar que la siguiente constancia es emitida por la Biblioteca y sus datos estén correctos escanea el código QR o ingresa al siguiente enlace:
<https://biblioteca.medicina.usac.edu.gt/constancia/verificar.php?ad=3&ed=115c4&id=1081&od=a7939>



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Biblioteca y Centro de documentación
"Dr. Julio de León Méndez"



Autor(es)

#	DPI	Registro Estudiantil	Nombre
1	2999401440101	201512549	Benjamin Otoniel Recinos Saenz
2	2993898120101	201500554	Kriegan Stuardo Mejía Chacón



Para verificar que la siguiente constancia es emitida por la Biblioteca y sus datos estén correctos escanea el código QR o ingresa al siguiente enlace:
<https://biblioteca.medicina.usac.edu.gt/constancia/verificar.php?ad=3&ed=115c4&id=1081&od=a7939>

Guatemala, 12 de septiembre 2022

Doctora
Bremily Chinchilla Menéndez
Profesor de la Coordinación de Trabajos de Graduación
Facultad de Ciencias Médicas USAC

Por este medio informo, en calidad de asesor acompañe el proceso de elaboración del trabajo de graduación titulado: **HIPONATREMIA SECUNDARIA AL USO DE HIDROCLOROTIAZIDA EN ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL**, de los estudiantes BENJAMÍN OTONIEL RECINOS SAENZ, registro universitario 201512549, y KRIEGAN STUARDO MEJIA CHACON, registro universitario 201500554. Dando fe que he revisado los aspectos técnicos y metodológicos. Dando mi aprobación para que sea presentado y lo someto a su consideración para su escrutinio y que se haga las correcciones pertinentes.

Atentamente,

Dr. Roberto A. Soto S.
MSc. Medicina Interna
C.OE. 18839



Dr. Roberto Alejandro Soto Santiago
Médico Internista
Asesor de Monografía

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Guatemala, 12 de septiembre 2022

Doctora
Bremily Chinchilla Menéndez
Profesor de la Coordinación de Trabajos de Graduación
Facultad de Ciencias Médicas USAC

Por este medio informo, en calidad de asesor y revisor acompañe el proceso de elaboración del trabajo de graduación titulado: **HIPONATREMIA SECUNDARIA AL USO DE HIDROCLOROTIAZIDA EN ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL**, de los estudiantes BENJAMIN OTONIEL RECINOS SAENZ, registro universitario 201512549, y KRIEGAN STUARDO MEJIA CHACON, registro universitario 201500554. Dando fe que he revisado los aspectos técnicos y metodológicos. Dando mi aprobación para que sea presentado y lo someto a su consideración para su escrutinio y que se haga las correcciones pertinentes.

Atentamente,

Christian A. Gebhardt Quan
Médico y Cirujano
Colegado 18 469



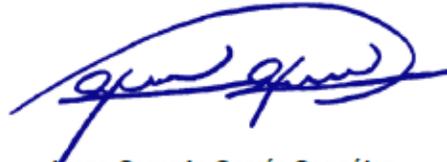
Dr. Christian Alfredo Gebhardt Quan
Médico Internista
Revisor de Monografía

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Guatemala, 12 de septiembre de 2022

Doctora Magda Velásquez Tohom
Coordinación de Trabajos de Graduación
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala

Atentamente, hago constar que he efectuado la revisión de la monografía titulada HIPONATREMIA SECUNDARIA AL USO DE HIDROCLOROTIAZIDA EN ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL de los estudiantes Benjamin Otoniel Recinos Saenz y Kriegan Stuardo Mejía Chacón. En consecuencia, para los usos que a los interesados convengan, extiendo y firmo la presente constancia en la fecha arriba indicada.



Jorge Gerardo García González
Licenciado en Letras
Colegiado No. 15689