

## EDITORIAL

### TIAZIDAS

DR. HERMAN VILLARREAL

LAS TIAZIDAS son sustancias diuréticas que fueron introducidas a la terapéutica por Novello y Sprague en 1957.<sup>5</sup>

Aumentan el volumen urinario; pero se diferencian de otros diuréticos en que bajo su acción el riñón elimina más cloruro de sodio que agua, de ahí su nombre de saluréticos.

Por el hecho de ser saluréticos se aproximan más al diurético ideal, ya que en el sujeto hinchado existe sodio en exceso de agua.

Las tiazidas son compuestos que poseen en su molécula un radical sulfamílico. Por esta característica química están emparentadas con la sulfanilamida y con la acetazolamida.

El núcleo químico del cual derivan es el dióxido 1, benzotiadiazina 1. Las propiedades farmacológicas de las tiazidas dependen de las modificaciones en los carbonos 3, 6 y 7, así como en el nitrógeno 4 de este núcleo.

Para que su acción diurética sea manifiesta es indispensable que posean un halógeno, o radical halogenado, y un grupo sulfamílico en los carbonos 6 y 7, respectivamente.

Cuando se rompe la doble ligadura entre el carbono 3 y el nitrógeno 4, y se insertan dos hidrógenos, se obtienen los compuestos hidrogenados que difieren discretamente en su acción farmacodinámica de las tiazidas no hidrogenadas correspondientes.

En la actualidad se ensaya la substitución de diversos radicales químicos en el carbono 3, para tratar de obtener compuestos de acción diurética más eficaz.

Las tiazidas más conocidas son: la clorotiazida (dióxido 1, cloro 6, sulfamil 7, benzotiadiazina 1), la flumetazida (dióxido 1, trifluorometil 6, sulfamil 7, benzotiadiazina 1), y sus respectivos derivados hidrogenados: la hidroclorotiazida (dióxido 1, dihidro 3-4, cloro 6, sulfamil 7, benzotiadiazina 1) y la hidroflumetazida (dióxido 1, dihidro 3-4, trifluorometil 6, sulfamil 7, benzotiadiazina 1).

Las tiazidas se absorben íntegramente y de manera uniforme en el tubo digestivo, se distribuyen en el espacio extracelular y se excretan por el riñón.

Cuando se administran dosis óptimas por vía bucal su efecto diurético se prolonga por doce horas aproximadamente; en cambio, cuando se usa la vía parenteral su acción se reduce a la mitad.

Estas sustancias no penetran a las células y quizá por ello no producen efectos colaterales indeseables.

La excreción renal de las tiazidas se hace por filtración glomerular y secreción tubular. La filtración glomerular disminuye discreta y transitoriamente; en cambio, el flujo plasmático efectivo no se modifica.<sup>3</sup>

Poseen un efecto semejante al de los diuréticos mercuriales, ya que la excreción de sodio y cloro se hace en cantidades equimoleculares; pero además se parecen a la acetazolamida porque inhiben "in vitro" a la adhidrasa carbónica.

Si se admite que la reabsorción del sodio en el tubo renal necesita de sistemas enzimáticos de transporte, y si se acepta que estos sistemas requieren de energía, puede inferirse que las tiazidas bloquean la reabsorción de sodio interfiriendo parcialmente con estos sistemas energéticos.

Sobre esta base es posible cuantificar la energía inhibida por la disminución en el por ciento de sodio reabsorbido. Según Pitts,<sup>6</sup> las tiazidas blanquean aproximadamente un 10% de la reabsorción de sodio y los diuréticos mercuriales, un 20%. Sin embargo, otros observadores<sup>1, 7</sup> han encontrado que la natriuresis obtenida con las primeras es mayor que la lograda con los segundos.

Por estudios de diuresis interrumpida en el perro,<sup>6</sup> ha sido demostrado que el sitio de la acción salurética de las tiazidas es el tubo proximal; no obstante, observaciones realizadas en humanos<sup>4</sup> demuestran que actúan también en el tubo distal. Esto último ha podido ser probado por la disminución de la depuración de agua libre en sujetos con diuresis acuosa tratados con las sustancias mencionadas.

El aumento en la excreción urinaria de bicarbonato y de potasio que se observa cuando se utilizan las tiazidas, se debe a la inhibición de la anhidrasa carbónica. Esta inhibición se lleva a cabo en el tubo proximal y en el distal.

A diferencia de la acetazolamida, la excreción de bicarbonato de sodio por la orina no da lugar a la aparición de acidosis metabólica. Por el contrario, su acción semejante a la de los diuréticos mercuriales es la que puede ocasionar un trastorno del equilibrio ácido-básico, como la alcalosis hipoclorémica. Sin embargo, las tiazidas no autolimitan su acción diurética en presencia de alcalosis o acidosis metabólicas como lo hacen la meralurida y la acetazoalmida, respec-

tivamente. El aumento en la excreción de potasio origina frecuentemente hipokalemia.

Las tiazidas hidrogenadas tienen una acción más clorurética y más kaliurética que las no hidrogenadas.

Otras alteraciones metabólicas que se observan con el uso de estas sustancias son la elevación de la urea por disminución de la secreción urinaria de amonio e hiperuricemia por disminución de la depuración del ácido úrico.

El mecanismo de la acción antihipertensiva de las tiazidas aún no es conocido. Se piensa que por su efecto salurético producen pérdida importante del volumen plasmático, y a ello obedece la disminución de las cifras tensionales.<sup>2</sup> Este argumento sólo puede ser válido cuando estas sustancias se administran de manera aguda, ya que su uso prolongado no modifica el volumen circulante. Por esta razón se cree que ejercen su efecto antihipertensivo al alterar el gradiente de sodio en las arteriolas, bloqueando así la acción de los intermediarios químicos.

Las tiazidas se utilizan en la clínica como diuréticos y como antihipertensivos. Como diuréticos su uso es muy amplio; se emplean en la insuficiencia cardíaca, en el síndrome nefrótico, en la cirrosis hepática, en la toxemia del embarazo, en el edema premenstrual y en el edema producido por el uso de esteroides corticales.

Son sustancias diuréticas de fácil manejo que se usan habitualmente por vía bucal. La dosis óptima de los compuestos no hidrogenados es de 2 000 mg./24 hs. y la de los hidrogenados, de 200 mg./24 hs. El efecto natriurético alcanzado con las dosis señaladas es semejante. Estas sustancias se ministran cada doce horas, debido a que su acción natriurética máxima se presenta a las seis horas y desaparece a las doce horas.

Las tiazidas producen diuresis abundante, que difiere de la obtenida con los mercuriales por el hecho de que se excreta sal en exceso de agua. Tienen menor tendencia a producir alteraciones electrolíticas que los mercuriales, la acetazolamida y sus derivados.

Las tiazidas no son sustancias antihipertensivas importantes. Su utilidad terapéutica estriba en que potencian a agentes hipotensores enérgicos por lo que se pueden reducir las dosis de éstos, evitando así sus efectos colaterales indeseables. Además, por su acción salurética, permiten al enfermo hipertenso ingerir una dieta normosódica.

En los enfermos tratados simultáneamente con digital y tiazidas puede presentarse intoxicación digitalica. Esta se debe a que al disminuir el nivel plasmático del potasio se potencia la acción de la digital.

En los pacientes con cirrosis del hígado que tienen un grado importante de insuficiencia hepática, la tendencia de las tiazidas a producir hipokalemia, alcalosis e hiperamonemia favorece la aparición de coma hepático.

Entre los efectos colaterales indeseables de las tiazidas se mencionan trastornos digestivos, manifestaciones cutáneas, púrpura y pancreatitis aguda.

## REFERENCIAS

1. Ford, V. R.: Rochelle III, B. J.: *The differing mechanism of action of mercurials, carbonic anhydrase inhibitors and chlorotiazide as diuretic agents*. J. Lab. Clin. Med. 53: 53, 1959.
  2. Freis, E. D.: *Clinical pharmacology and use of chlorotiazide in the treatment of hypertension*. *Hypertension. The first Hahnemann symposium on hypertensive disease*. John H. Moyer, Ed., 1959.
  3. Fuchs, M.; Sanford, M. R.: *Clinical pharmacology of thiazide derivatives. Edema. A Hahnemann symposium on salt and water retention*. John H. Moyer and Morton Fuchs, Ed., 1960.
  4. Laragh, J. H.; Heinemann, H. O.; Demartini, F. E.: *Effect of chlorotiazide on electrolyte transport in man*. J. A. M. A. 166: 145, 1958.
  5. Novello, F. G.: *Chemistry of thiazide derivatives. Edema. A Hahnemann symposium on salt and water retention*. John H. Moyer and Morton Fuchs, Ed., 1960.
  6. Pitts, R. F.: *The physiological basis of diuretic therapy*, Charles C. Thomas Publisher, 1959.
  7. Villarreal H.: Trabajo en preparación.
-