

sangre, parte de los digitálicos es absorbida por las proteínas; este fenómeno se presenta en unos digitálicos más que en otros; así en la digitoxina, mucho más que en el lanatósido C, y eso en parte explica la mayor rapidez de acción del que no se absorbe por las proteínas (el lanatósido C) y la mayor lentitud de la digitoxina.

Tampoco conocemos el metabolismo de los digitálicos, ni los factores que lo modifican. El hecho es que una buena parte de ellos se elimina sin modificación por la orina y por la bilis. En lo que se refiere a la eliminación es importante tener en cuenta que varía mucho según el tipo de digitálico. Hay algunos que se eliminan muy rápidamente (ya veíamos que desaparecen de la sangre rápidamente), pero a lo que me refiero es a la eliminación total del organismo. Los que se eliminan más rápidamente son los estrofánticos y el Cedilanid; los que se eliminan más lentamente son los del tipo de la digitoxina.

Teniendo estas bases para el manejo de la digital, conviene dar algunas normas para seleccionar el digitálico que vamos a usar en un determinado enfermo y la dosis conveniente. A este respecto, debemos tener muy en cuenta que lo que se busca con los digitálicos es resolver el problema de la insuficiencia cardíaca y que esa es la meta, el límite para dar la dosis de digital; por lo tanto, no vamos a poder fijar dosis muy precisas, sobre todo de tipo general, para todos los enfermos, sino trataremos siempre de resolver el problema de la insuficiencia cardíaca o estar pendientes del momento en que aparezca la acción tóxica de la digital.

Como la digital tiene un margen terapéutico exiguo, parte fundamental del manejo de los digitálicos es tener presente las manifestaciones de intoxicación, a las que no voy a hacer alusión. Sólo mencionaré brevemente, que podemos tomar como dosis media, susceptible de modificarse debido a las circunstancias especiales del enfermo, para el caso de la digitoxina, como dosis de impregnación 1.2 mg., y como dosis diaria de sostén entre 0.1 y 0.2 mg.

TIACIDAS Y MERCURIALES EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

DR. HERMAN VILLARREAL

Dr. Acevs: Tiene la palabra el doctor Herman Villarreal para hablar del tema de diuréticos, fundamentalmente las tiacidas y, aunque sea de manera reducida y breve, los antialdosterónicos.

Dr. Villarreal: Como los agentes diuréticos, de los cuales voy a hablar, fundamentalmente actúan inhibiendo la reabsorción de sodio y agua a lo largo del nefrón, quiero recordar muy brevemente algunos conceptos de recambio renal de sodio y agua. En el glómulo, el agua filtra a una velocidad aproximada, en

condiciones normales, de 120 ml. por minuto. La cantidad de sodio que filtra también en condiciones normales es de, aproximadamente, 16.8 mEq. en la unidad de tiempo. Tanto el sodio como el agua se reabsorben en la primera porción del nefrón, de manera isoosmótica, es decir, sodio y agua en cantidades equivalentes, aproximadamente el 85 por ciento. En la porción distal del nefrón se reabsorbe también sodio y agua, pero aquí ya de una manera disociada, es decir: el sodio se reabsorbe independientemente del agua, y esto depende de las condiciones de hidratación del organismo. En un sujeto sobrehidratado se reabsorberá mayor cantidad de agua que de sodio y la orina será hipertónica.

En relación con la tonicidad de la orina, es conveniente introducir dos conceptos, que vamos a utilizar posteriormente: uno es el concepto de depuración osmótica y otro el concepto de depuración de agua libre. Si observamos la cantidad de centímetros cúbicos de plasma que llegan al riñón en la unidad de tiempo, que quedan libres de una sustancia osmóticamente activa (y esto lo podemos medir, midiendo la osmolaridad de la orina y del plasma, más el volumen urinario), a esto llamamos depuración osmótica. Por el contrario, en condiciones de sobrehidratación, cuando tenemos inhibida la hormona antidiurética por exceso de administración de agua, la orina será hipotónica. Supongamos una orina con una densidad aproximada de 1.004; se tratará, indiscutiblemente, de un exceso de agua en relación con los solutos, ya que, recuérdese, la osmolaridad del plasma y la densidad del plasma libre de proteínas es de 1.010. Si queremos saber qué cantidad de agua libre ha sido excretada en la unidad de tiempo, teóricamente sería insuficiente con sustraer la cantidad de agua, literalmente llamada destilada, necesaria para subir la densidad de 1.004 a 1.010. Este exceso de agua, con el cual se han eliminado los solutos, es lo que se llama agua libre, y si medimos este exceso de agua en la unidad de tiempo, a esto se le llama depuración de agua libre.

El núcleo fundamental del cual se derivan todas las tiacidas, está formado por un anillo cíclico, que es un benceno, y un anillo heterocíclico, formado fundamentalmente por azufre, nitrógeno, y carbono. Lo fundamental del anillo heterocíclico es que entre el carbono 3 y el nitrógeno 4 existe una doble ligadura. Si añadiésemos a este núcleo un halógeno, en este caso el cloro, en el carbono 6, y un radical sulfamídico en el carbono 7, se obtendría la sustancia que recibe el nombre de clorotiacida. Obsérvese que todavía persiste la doble ligadura entre el carbono 3 y el nitrógeno 4.

Una condición indispensable para que estas sustancias tengan efecto salurético y diurético es que el cloro, o en su defecto, el radical halogenado, guarde siempre una relación constante con el radical sulfamídico, es decir, que se encuentren en lo que químicamente se conoce como la posición *orto* (en el caso que estudiamos, entre el carbono 6 y el carbono 7).

Si se rompe la doble ligadura entre el carbono 3 y el nitrógeno 4, y este compuesto se hidrata o, mejor dicho, se hidrogena, vamos a tener entonces el derivado hidrogenado de este compuesto, que es al que se llama hidroclorotiácida. Este derivado hidrogenado es aproximadamente diez veces más potente que el derivado no hidrogenado, si lo comparamos sobre la base de una dosis de mg. a mg.

Si en lugar del cloro del carbono 6, se coloca un radical triclorometilo, tendríamos entonces la flumetiácida, en la cual, al romperse también la doble ligadura e insertar dos hidrógenos, se obtendría el derivado hidrogenado de la flumetiácida, conocido con el nombre de hidrofluorometiácida.

Ahora bien, uno de los problemas que más nos ha preocupado en el Laboratorio de Nefrología, del Instituto Nacional de Cardiología, es comparar la acción natriurética de diferentes diuréticos. Hemos consignado una serie de datos comparativos del efecto natriurético relativo del diurético mercurial y la clorotiácida. Si observamos esta figura, vemos que en la abscisa se expresa la excreción de sodio en microequivalentes por minuto y en la ordenada tenemos un período control de exactamente dos horas de duración, en el cual estudiamos la excreción de sodio. Posteriormente, otro período, de dos horas también, dividido en subperíodos de media hora, como el anterior, en el cual estudiamos la excreción de sodio bajo una carga de sodio que consiste en administrar, a una velocidad constante, una solución isotónica de cloruro de sodio.

Posteriormente, inyectamos por vía intravenosa la dosis óptima de diurético mercurial, el que empleamos en este caso fue la meralurida, cuya dosis óptima es de 180 mg. de mercurio, que corresponden a 4 c.c. de meralurida. Al mismo tiempo, se instala una solución de cloruro de sodio isotónica, como la anterior, en la cual va una dosis de sostenimiento de meralurida. Observamos gran aumento de excreción de sodio (de 109.6 microequivalentes por minuto, a 1 245 microequivalentes por minuto); sin suspender la solución que contiene la dosis de mantenimiento de diurético mercurial, administramos ahora una dosis óptima de clorotiácida, por vía intravenosa, que constituye (2 000 mg.) y observaremos que el efecto natriurético de la clorotiácida es considerablemente mayor que el efecto natriurético del diurético mercurial. Vemos cómo la clorotiácida hace que aumente la excreción de sodio, aproximadamente en un 38 por ciento del diurético mercurial que actuaba a dosis óptimas. Esto quiere decir, seguramente, que el diurético mercurial y la clorotiácida están actuando en puntos diferentes del nefrón; que el margen de acción de la clorotiácida es indiscutiblemente más amplio que el del diurético mercurial, ya que el efecto natriurético sobrepasa de una manera importante la acción natriurética de una dosis óptima del diurético mercurial.

Analizando ahora la depuración osmótica y la de agua libre, antes y después de la administración de clorotiácida, vemos como la clorotiácida actúa fun-

damentalmente disminuyendo la depuración de agua libre y aumentando la depuración osmótica. En este caso, vemos en la abscisa el volumen en ml. por minuto, en el cual se expresan el volumen urinario, la depuración osmótica y también la depuración de agua libre. Durante el período testigo en un individuo sobrehidratado desde 48 horas antes, por la administración de tres litros de agua destilada durante ese lapso, vemos que el volumen urinario es de 5.9 ml. por minuto. El objeto de administrar agua destilada durante este lapso es el de inhibir la hormona antidiurética y tener presencia de agua libre. Vemos entonces que, cuando el sujeto está sobrehidratado e inhibida la hormona antidiurética, el volumen urinario es de 5.9 ml. por minuto, la depuración osmótica es de 2.8 ml. por minuto y la depuración de agua libre de 3.3 ml. por minuto.

Si administramos por vía intravenosa 500 mg. de clorotiácida, y 54 minutos después vemos el efecto que esta sustancia ha producido sobre el volumen urinario, la depuración osmótica y la de agua libre, vemos que el volumen urinario prácticamente se duplica, la depuración osmótica casi se cuadruplica y la depuración de agua libre tiende a disminuir. Si 92 minutos después de iniciada la administración de clorotiácida por vía intravenosa, volvemos a estudiar estas variables, vemos aún alto el volumen urinario, alta la depuración osmótica, comparándola con el período testigo, y más baja la depuración de agua libre.

Resulta, pues, indiscutible, que la clorotiácida actúa no solamente en el tubo proximal, como ha sido demostrado por estudios de diuresis interrumpida, sino también, por lo menos en el hombre, en el tubo contorneado distal, ya que modifica, de manera muy importante, la depuración de agua libre.

Las tiácidas se emplean fundamentalmente para el tratamiento del edema de la insuficiencia cardíaca, del edema del síndrome nefrótico, del de la cirrosis hepática, del producto por esteroides corticales (edema yatrógeno). La dosis óptima de tiácidas, de los compuestos no hidrogenados, es de 2 000 mg. en 24 horas, repartidos en dosis de 1 000 mg. cada doce horas. La dosis de compuestos hidrogenados, ya sea hidrocloreotiácida o hidrocloremetiácida, es de 200 mg. en 24 horas, repartidos en dosis de 100 mg. cada 12 horas. Estas sustancias son eficaces como diuréticos y tienen la ventaja, sobre los diuréticos mercuriales y sobre la acetazolamida, de que no autolimitan su acción.

La acetazolamida, cuando se administra, observamos que su acción diurética se ejerce durante los dos o tres primeros días; posteriormente se autolimita su acción, ya que la acetazolamida produce siempre acidosis metabólica por pérdida de bicarbonato de sodio por la orina.

El diurético mercurial, en ocasiones, puede autolimitar su acción cuando produce alcalosis hipoclorémica. Tanto la acidosis metabólica como la alcalosis hipoclorémica no impiden la acción de las tiácidas. Esta es una ventaja que las tiácidas tienen sobre los diuréticos mercuriales y sobre la acetazolamida. Los

efectos colaterales que estas sustancias producen son mínimos: trastornos digestivos de magnitud variable; en ocasiones manifestaciones cutáneas tipo púrpura y, muy raras veces, cuadros del tipo de la pancreatitis aguda.

Los antialdosterónicos son sustancias que se han introducido muy recientemente en la terapéutica médica. En vista de que todos los individuos edematosos tienen exceso de aldosterona en la orina, los investigadores se preocuparon por encontrar sustancias que pudieran inhibir esta acción de la aldosterona sobre el tubo renal. La acción de la aldosterona y de otros mineralocorticoides sobre el tubo renal se caracteriza fundamentalmente por retención de sodio y por secreción de potasio. Los antialdosterónicos, cuya molécula química es parecida a la aldosterona, tienen como efecto fundamental inhibir la acción de la aldosterona. Estas sustancias no van a actuar sobre la corteza suprarrenal, sino a nivel del nefrón, inhibiendo la acción aldosterónica. Es decir, los antialdosterónicos van a producir natriuresis e igualmente disminución en la secreción de potasio.

Hay muchas pruebas que demuestran que los antialdosterónicos actúan en el tubo renal y no en la corteza suprarrenal. Los puntos fundamentales son: que estas sustancias antialdosterónicas no actúan sino cuando existe exceso de mineralocorticoides, tipo aldosterona; segundo, que aunque se den antialdosterónicos, si analizamos la vena renal en los pacientes, o en los animales de experimentación, encontramos que la aldosterona está aumentada y, por lo tanto, no ejercen su acción estas sustancias sobre la liberación de esta hormona a la altura de la corteza suprarrenal.

Las dosis terapéuticas de antialdosterónicos, tipo espirolactonas, es de 400 mg. en 24 horas, repartidos en dosis de 200 mg. cada doce horas. Estas sustancias no producen efectos colaterales.

DIURETICOS NO MERCURIALES EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

DR. RAFAEL CARRAL

Dr. Aceves: El doctor Carral va a hacer la exposición de la parte que a él le corresponde sobre la utilización de diuréticos en la insuficiencia cardíaca. La otra parte le tocó ya al doctor Villarreal.

Dr. Carral: En el breve tiempo de que dispongo haré una visión panorámica de los recursos de que podemos disponer dentro de la medicación diurética. Desde luego, una de las principales características de la insuficiencia cardíaca la constituye la retención de sodio y agua, retención que provoca el síndrome hidropígeno, entre otras cosas.

Este síndrome, que no es exclusivo de la insuficiencia cardíaca, sino que se