Gaceta Médica de México
Tomo XCV Nº 9
Septiembre de 1965

EL MECANISMO DE LA ACCION HIPOTENSORA DE LAS TIAZIDAS*

Dr. Roberto Vargas**
Dr. Rafael Carrillo**
Dr. Efraín G. Pardo**

En 1957 se descubrió un grupo nuevo de diuréticos potentes, activos por vía oral; las benzotiodiazinas;[1] poco tiempo después su efectividad como substancias antihipertensivas fue descrita,[2] y en la actualidad han llegado a ser arma terapéutica básica en el tratamiento de la hipertensión esencial no complicada.[3] Una revisión de la literatura indica que se han sugerido los siguientes posibles mecanismos de acción hipotensora para estas substancias: *a)* diuresis de sodio, *b)* diuresis de potasio, *c)* agotamiento de catecolaminas tisulares, *d)* efecto directo sobre músculo liso vascular.

A continuación se harán consideraciones pertinentes a cada uno de estos mecanismos.

A. Acción hipotensora como consecuencia de la diuresis de sodio

Puesto que la acción farmacológica fundamental de las tiazidas es la producción de diuresis, con aumento importante en la eliminación renal de sodio, potasio y cloro, y en vista de la relación aparente entre las alteraciones del metabolismo del sodio y la génesis de la hipertensión experimental[4] y humana[5] se ha propuesto que la acción hipotensora de este grupo de substancias sea consecuencia de la diuresis que resulta de su administración.[6, 7]

* Trabajo de ingreso del Dr. Roberto Vargas, a la Academia Nacional de Medicina, leído por su autor en la sesión del día 4 de noviembre de 1964. (Se hace la aclaración que en el número de la "Gaceta Médica de México" de este mismo tomo, correspondiente a julio, pág. 621, se anotó por error al pie de la primera página del trabajo del mismo autor "Influencia de diversos medicamentos antihipertensivos sobre los reflejos vasculares de postura en el perro", ahí publicado, que aquél era su trabajo de ingreso a la Academia Nacional de Medicina).

** Instituto Miles de Terapéutica Experimental.

Entre los argumentos que se han presentado en apoyo a esta hipótesis se deben mencionar los siguientes: por una parte, la administración de una dieta hiposódica reduce la presión arterial elevada casi con tanta frecuencia como la administración crónica de tiazidas.[8,9] Por otra parte, la acción hipotensora de las tiazidas se incrementa por la administración concomitante de una dieta hiposódica,[10] y la administración de un exceso de sodio en la dieta antagoniza el efecto hipotensor de este grupo de sustancias.[11] También en apoyo de la hipótesis debe mencionarse que se ha adscrito acción hipotensora para todos los diuréticos efectivos en que ésta ha sido investigada.[12, 13, 14] En este sentido, parece importante recalcar que existe un paralelismo entre la potencia diurética y la actividad hipotensora, por lo que con las tiazidas de mayor potencia diurética la dosis necesaria para lograr hipotensión es menor. Por último, la administración crónica de tiazidas produce potenciación del efecto de otros hipotensores,[15] acción parecida a la de la dieta hiposódica.[16]

No obstante que la evidencia en favor de esta hipótesis parece satisfactoria, existen datos que hacen dudar de su vigencia. Grieble y colaboradores[17] no pudieron demostrar antagonismo al efecto hipotensor de las tiazidas por la administración de sodio, y Winer[18] sólo pudo demostrar antagonismo parcial de su efecto hipotensor con dosis muy altas de sodio; Daniel[19] ha comunicado que no existe disminución del volumen extracelular durante el efecto hipotensor de la hidroclorotiazida en la rata con hipertensión producida por administración de desoxicorticosterona. Otros investigadores[20, 21] no han encontrado relación entre la disminución del peso corporal, y de las reservas de sodio, con el grado de descenso de los niveles de presión arterial que resultan de la administración crónica de tiazidas. Aún más, Villarreal y colaboradores[22] han demostrado en sujetos normotensos, en los que las tiazidas no producen descenso de presión arterial, que este grupo de sustancias producen cambios hemodinámicos renales de la misma magnitud que en el sujeto hipertenso.[22] En relación con esta observación es conveniente hacer notar que las tiazidas no producen hipotensión en el sujeto normal,[23] ni en el animal normotenso anestesiado.[24] En fecha reciente, Maxwell y McLusky[25] han comunicado que la hidroclorotiazida produce hipotensión en el animal no anestesiado. En nuestro laboratorio, se han llevado a cabo observaciones del efecto de la clorotiazida sobre la presión arterial del perro no anestesiado. Con este fin, se utilizaron perros con cánulas de polietileno insertadas en una de las arterias carótidas primitivas; la utilidad de esta preparación para el estudio crónico de cambios hemodinámicos ha sido comunicada en fecha reciente a esta Academia.[26] Los resultados, que se presentan en la Tabla 1, indican que la clorotiazida no afecta la presión arterial en el perro no anestesiado, lo que está de acuerdo con otras observaciones y apoya la idea de que esta substancia carece de acción vasodepresora directa.[27]

Una de las consecuencias importantes del balance negativo de sodio que re-

TABLA 1

EFECTO DE LA ADMINISTRACION AGUDA DE CLOROTIAZIDA SOBRE LA PRESION ARTERIAL EN EL PERRO NO ANESTESIADO

Vía	*Dósis Mg/Kg*	*n*	*Presión arterial media (mmHg)*		
			Control	*2 horas*	*4 horas*
ORAL	31	3	115	118	
	100	6	110	108	107
IV	10	4	110	117	106
	31	3	105	112	105

sulta de la administración de tiazidas es la reducción del volumen plasmático y del líquido extracelular.[6] Este efecto podría explicar la disminución de presión arterial,[7] la disminución de la presión en aurícula derecha,[6] la disminución en el gasto cardíaco y el aumento de la resistencia periférica[28] que acompañan a el efecto hipotensor de las tiazidas. La expansión del volumen plasmático por medio de la inyección de dextran o de plasma produce un retorno de la presión arterial y de la reactividad vascular a niveles previos.[29] Sin embargo, en el curso de algunas semanas de terapia tiazídica, el volumen plasmático retorna a niveles normales sin desaparición del efecto hipotensor;[30] en el curso de un mes, la resistencia periférica se encuentra reducida y el gasto cardíaco es normal.[31] Si en estas condiciones se produce expansión del volumen plasmático por medio de dextran, la presión sistólica regresa a sus niveles originales, pero la presión diastólica permanece baja.[32] Se ha postulado, por lo tanto, que el efecto hipotensor agudo de las tiazidas se deba a una disminución del volumen plasmático como consecuencia del efecto diurético y que el efecto hipotensor crónico se deba a ajustes cardiovasculares complejos.[33]

TABLA 2

EFECTO DE LA ADMINISTRACION AGUDA DE CLOROTIAZIDA SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA DEL PERRO NO ANESTESIADO

Vía	*Dósis Mg/Kg*	*n*	*Frecuencia cardíaca (Latido por minuto)*		
			Control	*2 horas*	*4 horas*
ORAL	100	5	113	96	110
IV	10	4	118	110	143
	31	3	99	120	143

En nuestro laboratorio se han estudiado algunos aspectos de este problema en el perro normotenso no anestesiado. La administración aguda de clorotiazida,

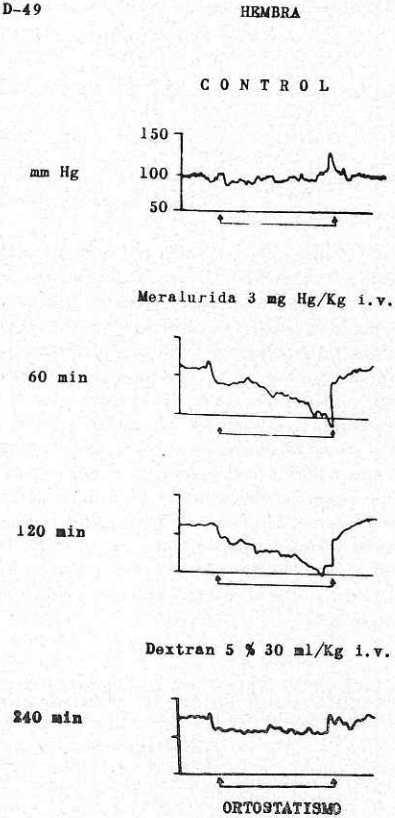

FIGURA 1

por vía intravenosa, produce un aumento de la frecuencia cardíaca a las 4 horas, lo que parece indicar la inducción de taquicardia refleja, como resultado de la

disminución del volumen plasmático (Tabla 2). En vista de que el efecto hipotensor agudo de las tiazidas parece ir acompañando de reducción importante del volumen sanguíneo, es posible predecir la aparición de hipotensión ortostática como consecuencia de su empleo. Aunque la reducción de la presión arterial es mayor en la posición de pie[34, 35] sólo se ha comunicado la aparición de hipotensión ortostática en forma ocasional.[36] El estudio sistemático del efecto de diversos hipotensores sobre los reflejos de postura en el perro no anestesiado han puesto de manifiesto la producción de hipotensión ortostática aguda después de la administración de agentes antiadrenérgicos, bloqueadores ganglionares, substancias reserpinoides y diuréticos mercuriales. La administración de dosis diuréticas usuales de este último grupo de sustancias produce hipotensión ortostática de más de 24 horas de duración[37] y este efecto puede ser contrarrestado por la administración de dextran (Fig. 1), datos que permiten suponer una disminución del volumen plasmático, consecutiva a la diuresis de sodio. La clorotiazida produce hipotensión ortostática en el animal normotenso no anestesiado sólo en forma ocasional y ésta es de poca duración (Tabla 3, Fig. 2). Si, como es de esperarse, las

TABLA 3

EFECTO DE LA ADMINISTRACION DE CLOROTIAZIDA SOBRE LOS REFLEJOS DE POSTURA EN EL PERRO NO ANESTESIADO

Vía	*Dosis Mg/Kg*	*Hipotensión Ortostática aguda*	*Hipotensión Ortostática 24 horas*	*Disminución Respuesta Norepinefrina*
ORAL	100	2/4	0/4	
	10	0/3	0/3	3/3
IV	31	1/3	0/3	3/3

tiazidas han producido una reducción del volumen circulante como consecuencia de diuresis, la ausencia de hipotensión ortostática sólo puede explicarse a través de ajustes cardiovasculares, probablemente del tipo de taquicardia refleja.

Conviene subrayar el hecho de que durante los estudios iniciales de la actividad hipotensora de la clorotiazida se descubrió que uno de sus congeneres no diuréticos, el diazóxido, poseía actividad antihipertensiva.[38] Esto condujo a pensar que las dos acciones de las tiazidas, diuresis y actividad antihipertensiva, podían separarse y eran mediadas por diferentes mecanismos.[39] Sin embargo, el estudio cuidadoso de las acciones hemodinámicas agudas del diazóxido en comparación con las de las tiazidas (Tabla 4) apoya la idea de que la semejanza química entre ambos compuestos no tenga trascendencia y de que ambos compuestos ejerzan su acción hipotensora por mecanismos totalmente diferentes.[40, 41]

B. Acción hipotensora como consecuencia de la diuresis de potasio

Una de las características farmacológicas de las tiazidas es producir aumento importante en la eliminación urinaria de potasio[42] y uno de los riesgos de su

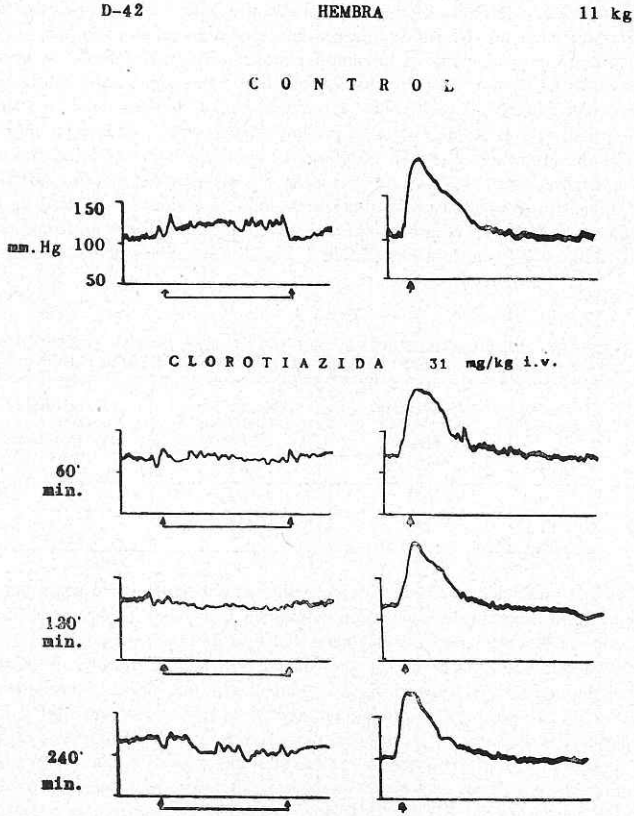

Figura 2

TABLA 4

ACCIONES FARMACOLOGICAS COMPARATIVAS DE LA CLOROTIAZIDA Y DEL DIAZOXIDO

	Clorotiazida	*Diazoxido*
Diuresis	Natriurético	Antinatriurético
Balance de sodio	Negativo	Positivo
Presión arterial normal	No cambia	Disminuye
Volumen plasmático	Disminuye	Aumenta
Gasto cardíaco	Disminuye	Aumenta
Resistencia periférica	Aumenta	Disminuye

uso crónico es la inducción de hipokalemia.[43] Freed y colaboradores han encontrado aumento de potasio en la pared aórtica en la hipertensión experimental, así como una correlación positiva entre la cantidad de potasio aórtico y el nivel de presión arterial.[44] En diversos estudios en la rata con hipertensión renal, se ha podido demostrar que la acción hipotensora de la clorotiazida, el diazóxido y la quinetazona va acompañada de una disminución del contenido aórtico de potasio, sin cambios en la concentración de sodio y de agua en este mismo tejido.[45, 46] En apoyo a esta hipótesis debe citarse el antagonismo parcial de dosis suplementarias de cloruro de potasio al efecto hipotensor de la benzhidroflumetiazida, comunicado por Grieble y Johnston;[47] sin embargo, Joy y Beisel[48] no pudieron encontrar este antagonismo en pacientes con respuesta hipotensora adecuada a la clorotiazida.

C. ACCIÓN HIPOTENSORA COMO CONSECUENCIA DEL AGOTAMIENTO DE CATECOLAMINAS TISULARES

Preziosi y colaboradores[49, 50] han propuesto que la acción hipotensora de las tiazidas pueda ser el resultado del agotamiento de las reservas de catecolaminas, basándose en el hecho de que dosis altas de hidroclorotiazida disminuyen la vasoconstricción que resulta de la estimulación simpática y reducen el contenido de catecolaminas de diversos órganos en el ratón y en el perro. Serrano y su grupo[51] han confirmado parcialmente estos resultados. Sin embargo, en contra de esta hipótesis se puede aducir el hecho de que, después del tratamiento subcrónico con tiazidas, sólo se encuentra disminución de catecolaminas en algunos órganos,[51] de que parece no existir relación entre la dosis y la respuesta[51] y de que las tiazidas no reducen los niveles de presión arterial en el sujeto humano y el animal normotenso,[6] acción que es característica de las substancias que obran por agotamiento de las catecolaminas. Adicionalmente la administración de clorotiazida produce disminución de la respuesta cardiovascular a la norepinefrina,[52] mientras que los liberadores de catecolaminas potencian esta respuesta.[53]

D. Acción hipotensora como consecuencia de un efecto directo sobre el músculo liso vascular

Existe la posibilidad de que las tiazidas ejerzan su acción hipotensora, cuando menos en forma parcial, por depresión directa del músculo liso vascular. La disminución de la resistencia periférica que se encuentra después de la administración crónica de las tiazidas,[54] la ocasional falta de correlación entre los cambios de volumen sanguíneo y el grado de hipotensión,[55] la potenciación de bloqueadores ganglionares, como el trimetafán, antes de que existan cambios detectables en los líquidos orgánicos,[56] así como la demostración de cambios de sensibilidad del lecho vascular renal a diversos agentes que producen vasoconstricción[57] han sido presentados como argumentos en favor de este mecanismo. No obstante lo anterior, es posible que los cambios comunicados puedan ser una consecuencia de la acción renal de las tiazidas, es decir, disminución del volumen plasmático o disminución del contenido de potasio de la pared arterial. Por ejemplo, se ha comunicado que la potenciación de los efectos hipotensores del trimetafán, que resultan de la administración de hidroclorotiazida a pacientes hipertensos, se puede antagonizar por la administración de dextran[58] y que la administración de clorotiazida a sujetos hipertensos y normotensos altera las respuestas cardiovasculares a la fenilefrina cuando sus efectos diuréticos han producido hipotensión y reducción del sodio total del organismo.[59] Adicionalmente, la disminución de potasio que acompaña a la administración crónica de tiazidas puede tener influencia en la alteración de las respuestas a agentes vasoactivos, ya que la disminución de potasio en la pared arterial, inducida por medidas dietéticas, reduce la actividad farmacológica de dichos agentes.[60]

En resumen, el examen cuidadoso de la literatura relativa al mecanismo de la acción hipotensora de las tiazidas indica que la acción hipotensora aguda es una consecuencia de la diuresis de sodio y de la disminución de volumen del líquido extracelular. El mecanismo responsable del efecto hipotensor crónico de este grupo de sustancias, no parece debidamente aclarado y sólo es posible en la actualidad postular que está caracterizado por ajustes cardiovasculares complejos. Es muy probable que estos ajustes crónicos sean debidos a un cambio en el metabolismo del sodio como resultado de la acción diurética sostenida; sin embargo, la posible participación de una disminución de las catecolaminas tisulares o de un efecto directo sobre el músculo liso vascular debe ser tomada en cuenta.

BIBLIOGRAFIA

1. Novello, F. C. & Sprague, J. M., *J. Am. Chem. Soc.*, 79: 2028, 1957.
2. Hollander, W. & Wilkins, R. W., *Boston Med. Quart.*, 8: 69, 1957.
3. Hollander, W., Chobanian, A. V. & Wilkins, R. W., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 88: 975, 1960.
4. Pardo, E. G., Vidrio, H. & Vargas, R., *Gac. Méd. Méx.*, 94: 171, 1964.

5. Dahl, L. K. en *Essential Hypertension*, 53-65 (Bock, K. D. y Cottier, P. T., Eds., Springer-Verlag, Berlin, 392 pp., 1960.)
6. Freis, E. D., *Amer. J. Cardiol.*, 8: 880, 1961.
7. Johnson, O. D., Ruchelman, H. & Ford, R. V., *New Eng. J. Med.*, 267: 336, 1962.
8. Tobian, L., en *Hypertension; Recent Advances*, 90-94 (Brest, A. N. & Moyer, J. H., Eds. Lea & Febiger, Philadelphia, 660 pp., 1961.)
9. Grollman, A., en *Essential Hypertension*, 168-78 (Bock, K. D. & Cottier, P. T., Eds., Springer-Verlag, Berlin, 392, pp., 1960.)
10. Wilkins, R. W., Hollander, W., & Chobanian, A. V., Chlorothiazide in hypertension: studies on its mode of action. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 71: 465, 1958.
11. Winer, B. M., *Circulation*, 24: 788, 1961.
12. Diamond, S. y Feldman, E., *Current Ther. Res.*, 6: 62, 1964.
13. Heath, W. C. y Freis, E. D., *J. Am. Med. Assoc.*, 186: 119, 1963.
14. Hollander, W., Chobanian, A. V. y Wilkins, R. W., in *Hypertension* 570-80 (Moyer, J. H., Ed., Saunders, Philadelphia, 790 pp., 1959).
15. Freis, E. D., Wanko, A., Wilson, I. M. & Parish, A. E., *J. Am Med. Assoc.*, 166: 137, 1958
16. Grollman, A., en *Hypertension*, 552-555 (Moyer, J. H., Ed., Saunders, Philadelphia, 790 pp., 1959).
17. Grieble, H. G., Johnston, L. C. & Fuller, J. B., *Arch. Intern. Med.*, 110: 72, 1964.
18. Winer, B M., *Circulation*, 24: 788, 1961.
19. Daniel, E. E., *Circ. Res.*, 11: 941, 1962.
20. Greene, M. A., Boltax, A. J. & Scherr, E. S., *Amer. Heart J.*, 62: 659, 1961.
21. Gifford, R. W., Mattox, V. R., Orvis, A. L., Sones, D. A. & Rosevear, J. W., *Circulation* 24: 1197, 1961
22. Villarreal, H., Revollo, A., Exaire, J. E. & Larrondo, F., *Circulation*, 26: 409, 1962.
23. Freis, E. D., Wanko, A., Wilson, I. M. & Parish, A. E., *Ann. N. Y. Acad.*, 71: 450, 1958.
24. Barrett, W. E., Rutledge, R. A., Sheppard, H., & Plummer, A. J., *Toxic. Appl. Pharmacol.*, 1: 333, 1959
25. Maxwell, D. F. & McLusky, J. M., *Nature*, 202: 300, 1964.
26. Vargas R., Carrillo, R. & Pardo, E. G., *Gac. Méd. Méx.* (En publicación).
27. Dollery, C. T., Harington, M. & Kaufman, G., *Lancet*. 1: 1215, 1959.
28. Dustan, H. P., Cumming, G. R., Gorcoran, A. C. & Page, I. H. *Circulation*. 19: 360, 1959.
29. Wilson, I. M. & Freis, E. D., *Circulation*. 20: 1028, 1959.
30. Winer, B. M., *Circulation*. 23: 211, 1961
31. Conway, J., & Lauwers, P., *Circulation*. 21: 21, 1960.
32. Winer, B. M., *Angiology*. 14: 69, 1963.
33. Pardo, E. G., Vargas, R. & Vidrio, H., *Ann. Rev. Pharmacol.* 1965. (En publicación).
34. Schwartz, N., Torosdag, S., Fertig, H., Fletcher, L., Quan, R. B. F., Schwartz, M. S. & Bryant, J. M., *Current Ther. Res.* 4: 437, 1962.
35. Dyrda, I., Dufault, C., Hebert, J. G., Tremblay, G. & Genest, J., *Cand. Med. Ass. J.* 86: 475, 1962
36. Martz, B. L., Steinmetz, E. & Kraner, J. C., *J. Indiana Med. Ass.* 55: 173, 1962.
37. Vargas, R. Datos no publicados.
38. Rubin, A. A., Roth, F. E., Taylor, R. M. & Rosenkilde, H., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 136: 344, 1962.
39. Hutcheon, D. E. & Barthalmus, K. S., *Brit. Med. J.* 5298: 159, 1962.
40. Lockwood, C. H., Nicholls, D. M., Troop, V. L. & Lewis, J. A., *Amer. J. Med. Sci.* 245: 312, 1963.
41. Rowe, G. G., Leicht, T. R., Boake, W. C., Kyle, J. C. & Crumpton, C. W., *Amer Heart J.* 66: 636, 1963.
42. Earley, L. E. & Orloff, J., *Ann. Rev. Med.* 15: 149, 1964.
43. Edmonds, C. J. & Wilson, G. M., *Lancet*. 1: 505, 1960.
44. Freed, S. C., *Amer. J. Cardiol.* 8: 737, 1961.
45. Freed, S. C., St. George, S. & Beatty, D., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 112: 735, 1963.
46. Freed, S. C., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 114: 421, 1963.

47. Grieble, H. G. & Johnston, L. C., *Arch. Intern. Med.* 110: 26, 1962.
48. Joy, R. J. T. & Beisel, W. R., *Amer. J. Med. Sci.* 239: 601, 1960.
49. Preziosi, P., Marmo, E. & Miele, E., *Chemotherapia.* 2: 1, 1961.
50. Preziosi, P., Schaepdryver, A. F., Marmo, E. & Miele, E., *Arch. Int. Pharmacodyn.* 131: 209, 1961.
51. Chávez-Lara, B., Ramírez-del-Angel, A. & Serrano-Maass, P. A., *Arch. Inst. Cardiol.* Méx., 34: 174, 1964.
52. Aleksandrow, D., Wyznacka, W. & Gajewski, J., *New Eng. J. Med.*. 261: 1052, 1959.
53. Hong, E. and Rodríguez, R., *Acta Physiol. Lat. Amer.* (En publ.cación).
54. Conway, J. and Palmero, H., *Arch., Intern. Med.* 111: 203, 1963.
55. Greene, M. A., Boltax, A. J. & Scherr, E. S., *Amer. Heart J.*, 62: 659, 1961.
56. Greene. M. A., Boltax, A. J., Scherr, E. S. & Niv. M., *Amer. J. Med.* 36: 87, 1964.
57. Guillenwater, J. Y., Scott, J. B. & Fröhlich, E. D., *Circ. Res.* 11: 283, 1962.
58. Winer, B. M., en *Hypertension: Recent Advances.* 274-282 (Brest, A. N. & Moyer, J. H., Eds., Lea & Febiger, Philadelphia, 660 pp. 1961).
59. Greene, M. A., Boltax, A. J., Niv. M. & Rogow, E., *Amer. J. Med. Sci.* 246: 575, 1963.
60. Friedman, M., Freed, S. C. & Rosenman, R. H., *Circulation.* 5: 415, 1952.