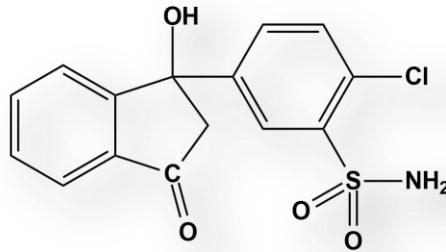
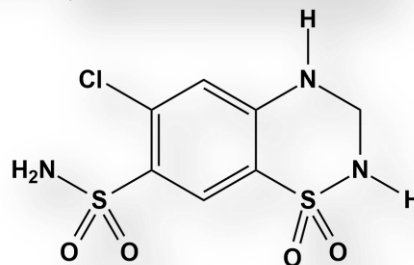


TIAZIDAS ANTIHIPERTENSIVAS: HIDROCLOROTIAZIDA VS CLORTALIDONA



CLORTALIDONA

2-Cloro-5-(1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)bencenosulfonamida



HIIDROCLOROTIAZIDA

6-Cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2,4]tiadiazin-7-sulfonamida-1,1-dióxido

El texto que sigue se centra en las diferencias entre los dos diuréticos tiazídicos clásicos: Hidroclorotiazida y Clortalidona.

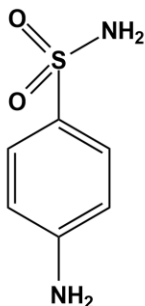
Hay que recordar que existen otros dos diuréticos de tipo tiazida: Indapamida y Xipamida, que tienen su propio informe independiente en la web www.info-farmacia.com

La terapia farmacológica diurética se originó por dos hechos inicialmente no relacionados: el descubrimiento de la [Sulfanilamida](#) a comienzos de la década de 1930, un antibacteriano de amplio uso durante la [Segunda Guerra Mundial](#) que antecedió al empleo clínico de la Penicilina; y la descripción de la enzima «anhidrasa carbónica» en 1932. Esta enzima cataliza (multiplica por 10^6 veces la velocidad de la siguiente reacción:

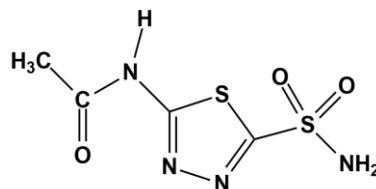


En 1937 Southworth observó la aparición de acidosis metabólica (orina alcalina) en personas tratadas con Sulfanilamida.

El fármaco clásico inhibidor de la enzima «anhidrasa carbónica» es la Acetazolamida, prescrita durante algún tiempo para la reducción de la presión intraocular en el glaucoma.



Sulfanilamida



ACETAZOLAMIDA

N.(5-sulfamoil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida

4-Aminobencenosulfonamida

Los primeros fármacos con actividad farmacológica diurética (análogos estructurales de las sulfamidas) fueron la Clorotiazida, Hidroclorotiazida y Clortalidona.

La Clorotiazida ya no se usa, habiendo sido sustituida por la Hidroclorotiazida.

Aun cuando la literatura científica atribuye a la Hidroclorotiazida una Vida Plasmática Media ($T_{1/2}$) de 2,5 horas, la duración de acción no se corresponde con la que cabría inferir de esta cifra. De hecho, durante la administración continuada (situación usual) la $T_{1/2}$ se halla en el rango de 8 a 15 horas. Incluso con estas cifras, la Hidroclorotiazida se debería administrar cada 12 horas (*b.i.d.*). Sin embargo, la duración de acción es más prolongada de la predicha por la $T_{1/2}$. [*b.i.d.*, *Bis in Die*, dos veces al día].

Un estudio aleatorizado, con «doble-ocultación» y cruzado, llevado a cabo en 24 pacientes, comparó la administración de 50mg *b.i.d.* vs 100mg *q.d.* La reducción de la presión arterial fue del mismo tenor con ambas posologías ($p=0,22$). En base a estos resultados, la JNC (*Joint National Commission*) avala la administración Hidroclorotiazida a la dosis más baja.

La Clortalidona se introdujo en terapéutica a comienzos de la década de 1960 por el entonces laboratorio Geigy Pharmaceuticals (en España Ciba-Geigy). La diferencia más notoria con la Hidroclorotiazida es su mayor $T_{1/2}$, de aproximadamente 42 horas (rango: 29 a 55 horas), con gran variabilidad

interindividual Además, las concentraciones plasmáticas solo se duplican cuando la dosis se cuadruplica, indicativo de una relación no-lineal.

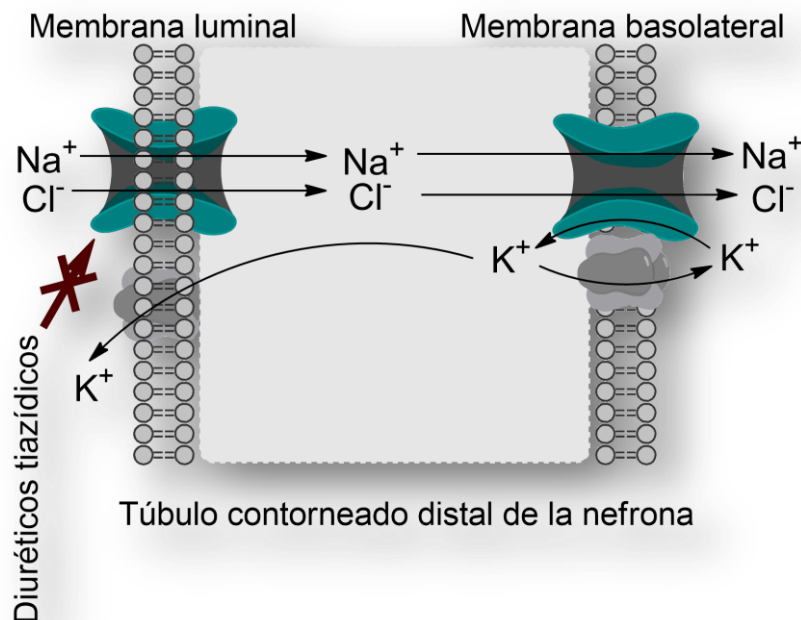
La Clortalidona se acumula en los hematíes, en los que su concentración es siete a diez veces la plasmática. Este hecho justifica la prolongada Vida Plasmática Media, al actuar los hematíes como *reservorios* del medicamento.

El efecto natriurético de la Clortalidona es máximo a las 18 horas de la administración, prolongándose durante más de 48 horas lo que condiciona que la posología óptima sea cada 48 horas.

Durante años se investigaron preparaciones farmacéuticas que asociaran Clortalidona con otros medicamentos antihipertensivos. Resultado de ello fue su asociación con [Reserpina](#) (Regrotón® y Demiregrotón®, comercializadas en 1964); y su asociación con 0,1mg, 0,2mg o 0,3mg de Clonidina (α -adrenérgico de acción central), comercializadas por Boehringer-Ingelheim en 1974 con el nombre registrado de Combipres®.

Otras asociaciones han sido con Atenolol, Metoprolol (β -bloqueantes adrenérgicos), Espironolactona (inhibidor de la secreción de aldosterona) y Amilorida (diurético *ahorrador* de K^+).

El mecanismo general de acción de las tiazidas es el siguiente:



Las *benzotia-diacinas* se sintetizaron buscando fármacos que aumentasen la potencia de los inhibidores de la enzima «anhidrasa carbónica» (que incrementan la excreción urinaria de HCO_3^-) las *benzotia-diacidas* aumentan la excreción de cloruro sódico (y el agua asociada) con independencia de la inhibición de la «anhidrasa carbónica», que suele ser poco significativa.

En la actualidad, tanto las *benzotia-diazinas* como las *benzotia-diazidas* se encuadran en bajo el epígrafe de tiazidas (*diuréticos tiazídicos*). Conceptualmente, las tiazidas bloquean el co-transporte de $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ en las células que tapizan el túbulo contorneado distal de la nefrona (unidad funcional del riñón). El sistema de co-transporte es codificado por el gen 16q.13 (brazo largo, q, del cromosoma 16, en localización 13). Es una proteína de 1.021 aminoácidos con 12 dominios transmembrana. El gen 16q.13 (también designado ENCC1 o TSC) se expresa, inducido por la aldosterona, en el riñón. Una mutación de este sistema de co-transporte causa una forma hereditaria de alcalosis hipokalémica denominada *Síndrome de Gitelman*.

[Síndrome de Gitelman: alcalosis hipokalémica que también cursa con descompensaciones de magnesio y calcio, además de potasio. Se diagnostica al final de la infancia o inicio de la adultez. El pródromo cursa con fatiga, sed (por falta de sal), micción frecuente, calambres musculares, debilidad muscular, vértigo, hormigueo o entumecimiento de los miembros, hipotensión y palpitaciones cardíacas. Se debe a mutaciones en el gen autosómico SLC12A3. Se hereda de manera autosómica recesiva (la clínica de la enfermedad solo se manifiesta en homocigóticos). Se trata mediante suplementos de potasio, magnesio, junto a una dieta enriquecida en sodio y potasio]. El síndrome es epónimo de Gitelman, quien lo describió por primera vez en el año 1966].

[Otra genopatía autosómica recesiva causada por mutaciones en varios genes es el Síndrome de Bartter. El tipo 1 del síndrome deriva de mutaciones del gen SCL12A1; el tipo 2 de mutaciones del gen KCNJ1; el tipo 3 es consecuencia de mutaciones del gen CLCNKB; el tipo 4 por mutaciones del gen BSND; y el tipo 5 por mutaciones del gen CLCNKA. Existen otras variantes del Síndrome de Bartter cuya alteración génica se desconoce. La expresión de todos estos genes es prioritaria para un funcionamiento renal correcto. Todos los pacientes con Síndrome de Bartter comparten una notable pérdida de sal en orina, junto a una alteración del balance de diversos iones, sobre todo potasio y calcio].

La inhibición por los diuréticos tiazídicos del sistema de «co-transporte $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ » incrementa la excreción urinaria de Na^+ y Cl^- (y el agua asociada). Con todo, la eficacia de los diuréticos tiazídicos tiene un techo (alrededor del 5% de todo el Na^+ filtrado por los riñones), ya que aproximadamente el 95% se reabsorbe antes de que alcance el túbulo contorneado distal. Esta es la razón por la que a estos diuréticos se les denomina «de techo bajo», en contraposición a los diuréticos Furosemida y Torasemida («de techo alto»).

Estos medicamentos tienen Vidas Plasmáticas Medias muy distintas. Hay que tener en cuenta que las tiazidas deben alcanzar el túbulo contorneado distal de

la nefrona para ejercer su acción inhibitoria del «co-transporte de $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / 2 \text{Cl}^-$ ».

Las indicaciones de los diuréticos tiazídicos incluyen el tratamiento del fallo cardíaco congestivo (hidropesía), cirrosis hepática, síndrome nefrótico, fallo renal crónico y glomerulonefritis aguda. A excepción de la Indapamida (véase informe propio en esta misma *web*), el resto de los diuréticos tiazídicos son ineficaces cuando el GFR < 30-40ml/minuto. [GFR es el acrónimo de *Glomerular Filtration Rate*].

Todos los diuréticos tiazídicos disminuyen la presión arterial en personas hipertensas. Se prescriben (en régimen de monoterapia o asociados a otras clases de antihipertensivos) siendo bien tolerados (véase epígrafe siguiente). Otra ventaja añadida es que la posología no exige modificación de la dosis tras la instauración del tratamiento y se ajustan a una única administración diaria.

Los resultados del estudio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) han mostrado que los diuréticos tiazídicos son la mejor terapia inicial en hipertensión no-complicada (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Pressure).

Los diuréticos tiazídicos son el pilar del tratamiento de la [diabetes insípida de origen nefrogénico](#) disminuyendo el volumen de orina alrededor del 50%. Puede parecer ilógico tratar un cuadro clínico que cursa con eliminación de grandes volúmenes de orina mediante un diurético. Se aprovecha, en este caso, la capacidad de los diuréticos tiazídicos de reducir la excreción de «agua libre» (no asociada a electrolitos). Las tiazidas incrementan la reabsorción de agua en los túbulos contorneados proximales y bloquean la capacidad de los túbulos contorneados distales para formar orina diluida, incrementándose la osmolalidad de la orina.

Efectos adversos de los diurético tiazídicos.

Se ha exagerado sobre los efectos adversos de los diuréticos tiazídicos. No obstante, todos ellos causan alteraciones electrolíticas (hiponatremia, hipokalemia, hipomagnesemia y la consiguiente deshidratación por la pérdida de agua asociada a esos iones). Estas alteraciones iónicas suelen ser clínicamente intrascendentes en personas con hipertensión no-complicada, pero son problemáticas en aquellas con fallo cardíaco, cirrosis hepática descompensada por hiperaldosteronismo secundario.

El vértigo se presenta al inicio de los tratamientos, resolviéndose al cabo de algunos días. Así mismo se produce aumento inicial de la concentración de lípidos, e hiperglucemia (durante los tratamientos crónicos).

Con baja frecuencia: erupciones cutáneas, trombocitopenia, fiebre yatrogénica, ictericia colestática, pancreatitis y riesgo de encefalopatía en pacientes con cirrosis hepática.

Con muy baja frecuencia se han notificado casos de vasculitis alérgica.

Los diuréticos tiazídicos Hidroclorotiazida y Clortalidona se ha considerado terapéuticamente intercambiables. Es una simplificación, dado que son dos medicamentos con comportamientos cinéticos muy diferentes, aun cuando se ajusten a una posología q.d. [q.d. *Quaque in Die*, una vez al día].

¿Existe evidencia científica para seleccionar de preferencia a uno de ellos? Sí; los estudios clínicos HDFP (Hypertension Detection and Follow-up Program), SHEP (Systolic Hypertension and Elderly Program), y ALLAH (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) evidenciaron ventajas de la Clortalidona en relación a la Hidroclorotiazida. Aun cuando las diferencias observadas se pueden atribuir a la demografía de las poblaciones estudiadas, es más probable que los resultados reflejen distinciones en la eficacia terapéutica y clínica. No obstante, ambos diuréticos tiazídicos son válidos para las indicaciones para las que han sido aprobadas (tratamiento de la hipertensión no-complicada, en régimen de monoterapia o asociados a otras clases de antihipertensivos).

La dosis de Hidroclorotiazida es 12,5mg q.d. (ancianos) y 25mg (pacientes de menos de 65 años). En algunos pacientes la dosis diaria se puede incrementar hasta 50mg (dosis diaria máxima).

Con la Clortalidona la dosis inicial es de 6,25mg q.d. (ancianos) y 12,5mg (personas de menos de 65 años). La dosis diaria se puede aumentar hasta 25mg (dosis máxima diaria).

Sin embargo, no se ha llevado a cabo ningún estudio para contrastar la eficacia antihipertensiva de ambos medicamentos.

Zaragoza, a 7 de enero de 2021

Dr. José Manuel López Tricas

Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria

Farmacia Las Fuentes

Zaragoza