

Colección

Trabajos Clave

Serie

Tratamiento de la Hipertensión

Hidroclorotiazida y Clortalidona

Eficacia y Seguridad de la Hidroclorotiazida y la Clortalidona

University of Colorado Anschutz Medical Campus, Aurora, EE.UU.

The Journal of Clinical Hypertension
17(2):134-140, Feb 2015



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Eficacia y Seguridad de la Hidroclorotiazida y la Clortalidona

Resumen objetivo elaborado

por el comité de Redacción Científica de SJC sobre la base del artículo

Comparing Clinical Effectiveness and Drug Toxicity with Hydrochlorothiazide and Chlorthalidone Using Two Potency Ratios in a Managed Care Population

de

Saseen J, Ghushchyan V, Nair K

integrantes de

University of Colorado Anschutz Medical Campus, Aurora, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por

The Journal of Clinical Hypertension

17(2):134-140, Feb 2015

El tratamiento con 25 mg diarios de clortalidona se asocia con mayor eficacia antihipertensiva en comparación con el uso de hidroclorotiazida, en dosis de 25 mg por día o 50 mg por día.

Introducción

Los diuréticos del grupo de las tiazidas representan fármacos de primera línea para el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA), el principal factor modificable de riesgo de enfermedad cardiovascular. La clortalidona (un fármaco similar a las tiazidas) y la hidroclorotiazida (HCTZ; fármaco del grupo de las tiazidas) se utilizan desde hace más de 40 años. La HCTZ, sin embargo, se utiliza con mayor frecuencia que la clortalidona, por motivos que se desconocen, pero que tendrían que ver, al menos en parte, con el riesgo de hipopotasemia.

La *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos aprobó el uso de ambos agentes hace más de 50 años. Algunos estudios a pequeña escala revelaron una eficacia comparable para ambos fármacos, aunque un estudio multicéntrico posterior –*Multiple Risk Factor Intervention Trial*– (MRFIT) mostró un perfil desfavorable sobre la mortalidad en enfermos tratados con HCTZ. Tres estudios posteriores, el *Systolic Hypertension in the Elderly Program*, el *Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study* y el *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*, confirmaron la eficacia de la clortalidona, en términos de la reducción de eventos cardiovasculares, un aspecto que ha sido mucho menos estudiado en relación con el uso de HCTZ. En un estudio observacional retrospectivo del MRFIT, el tratamiento con clortalidona se asoció con mayor reducción de la frecuencia de eventos cardiovasculares, respecto de la terapia con HCTZ. En coincidencia, las guías *National Institute for Health and Clinical Excellence* para el tratamiento de la HTA consideran que la clortalidona y la indapamida son los diuréticos preferidos para estos enfermos. Asimismo, sobre la base de mg-per-mg, la clortalidona es más eficaz que la HCTZ, de modo que su uso se recomienda los enfermos con HTA resistente a la HCTZ.

En el presente estudio se comparó la eficacia de la clortalidona y la HCTZ, a partir de los datos proporcionados por una base electrónica de datos. Se aplicaron dos cocientes de potencia para la clortalidona, respecto de la HCTZ, de modo de conocer la eficacia de ambos fármacos en la práctica diaria.

Pacientes y métodos

Los autores evaluaron la hipótesis de que la clortalidona y la HCTZ serían igual de eficaces para el tratamiento de la HTA, cuando se efectúa el ajuste por potencia, es decir cuando se tiene en cuenta la mayor potencia por miligramo de fármaco, en el caso de la clortalidona. El objetivo del estudio fue comparar marcadores clínicos característicos de eficacia y toxicidad, en la práctica diaria.

La investigación retrospectiva abarcó pacientes con diagnóstico de HTA tratados con clortalidona o HCTZ en el contexto de un amplio plan de salud con más de 200 000 afiliados de 50 condados de la región sur de los Estados Unidos. A partir de los registros de salud electrónicos (EHR; *electronic health records*) se conocieron los diagnósticos, establecidos según las pautas de la *International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification* (ICD-9-CM), las variables clínicas y las prescripciones de fármacos, para el período comprendido entre 2005 y 2012. La fecha índice (FI) fue aquella en la cual el enfermo recibió una primera prescripción de 25 mg de clortalidona, 25 mg de HCTZ o 50 mg de HCTZ, en un único comprimido o en comprimidos con combinaciones fijas de drogas. El período de estudio se extendió hasta los 13 meses que siguieron a la FI. Las variables clínicas se evaluaron en el período de seguimiento, comprendido entre los primeros 30 días después de la FI y los 13 meses posteriores.

Fue requisito que los enfermos tuvieran entre 18 y 89 años en el momento de la FI; al menos una prescripción

de los fármacos en estudio; 13 meses, como mínimo, de inclusión continua en el programa de salud después de la FI, y al menos 6 meses de registro continuo en este, antes de la FI, sin prescripción de clortalidona o HCTZ. Los enfermos también debían tener un índice elevado de adhesión al tratamiento, a juzgar por un índice de posesión de medicamentos del 80% o más alto durante el período de estudio. Se realizaron distintas comparaciones por grupos: pacientes tratados con 25 mg diarios de clortalidona (n = 214), respecto de enfermos que recibieron 25 mg por día de HCTZ (n = 428; cociente de potencia 1:1), y pacientes tratados con 25 mg por día de clortalidona (n = 214), respecto de sujetos que recibieron 50 mg por día de HCTZ (n = 214; cociente de potencia 1:2).

Luego del ajuste según la potencia se aplicaron puntajes de propensión (PP), calculados con modelos de regresión logística, para reducir las posibles diferencias entre los grupos de tratamiento. En los modelos se tuvieron en cuenta la edad, el sexo, el número de otros agentes antihipertensivos, y la presencia de enfermedad renal, diabetes u otras enfermedades crónicas, entre otros factores de ajuste. Cada paciente tratado con 25 mg de clortalidona se comparó con 2 pacientes tratados con HCTZ en dosis de 25 mg por día y con un enfermo tratado con 50 mg de HCTZ por día.

Las variables clínicas de eficacia y toxicidad consistieron en la presión arterial sistólica (PAS), la presión arte-

rial diastólica (PAD), así como la concentración sérica de potasio, glucosa y ácido úrico. Las variables clínicas continuas se compararon con el método de los cuadrados mínimos; mediante modelos de regresión se analizó el efecto del tratamiento sobre el objetivo terapéutico.

Resultados

Un total de 3793 pacientes reunieron los criterios de inclusión: 214 fueron tratados con clortalidona, en dosis de 25 mg por día; 3216 recibieron HCTZ, en dosis de 25 mg diarios, y 363 recibieron tratamiento con HCTZ, en dosis de 50 mg diarios. Los 214 enfermos tratados con clortalidona se compararon con 428 sujetos tratados con HCTZ en la misma dosis (cociente de potencia 1:1) y con 214 pacientes que recibieron HCTZ en dosis de 50 mg por día (cociente de potencia, 1:2). La adhesión al tratamiento fue del 95.8%, 94.5% y 94.5% en los grupos de clortalidona 25 mg, HCTZ 25 mg y HCTZ 50 mg, respectivamente.

El número promedio de días entre la FI y la primera medición de la presión arterial fue de 122.9 en el grupo de clortalidona, 101.1 días en el grupo de HCTZ 25 mg por día, y 119.1 días en el grupo de HCTZ 50 mg diarios. Los valores promedio de PAS y PAD fueron significativamente inferiores en los enfermos tratados con clortalidona, en comparación con los sujetos que recibieron HCTZ en ambas dosis (Tabla 1).

Tabla 1. Comparación de los marcadores clínicos de presión arterial.

Marcador clínico	Clortalidona 25 mg (n = 180)	Hidroclorotiazida 25 mg (n = 355)	Hidroclorotiazida 50 mg (n = 177)
PAS promedio, mm Hg	132.2	137.0 ^a	138.6 ^a
PAD promedio, mm Hg	74.0	77.5 ^a	78.5 ^a
Pacientes que lograron el objetivo de PAS ^c	45.0%	32.1% ^a	32.8% ^b
Pacientes que lograron el objetivo de la PAD ^d	78.3%	63.9% ^a	68.9% ^b
Pacientes que lograron el objetivo de PAS y PAD	40.6%	27.0 ^a	28.8% ^b

PAD, presión arterial diastólica; PAS, presión arterial sistólica.

^a p < 0.01, respecto de clortalidona 25 mg

^b p < 0.05, respecto de clortalidona 25 mg

^c El objetivo para la PAS fue < 140 mm Hg, o < 130 mm Hg en los enfermos con diabetes.

^d El objetivo para la PAD fue < 90 mm Hg, o < 80 mm Hg en los pacientes con diabetes.

La PAS promedio fue 4.8 mm Hg más baja en el grupo de clortalidona 25 mg por día, en comparación con HCTZ 25 mg por día. Igualmente, la PAS promedio fue 6.4 mm Hg más baja en los pacientes tratados con 25 mg por día de clortalidona, en comparación

con los sujetos que recibieron 50 mg de HCTZ. Las diferencias en la PAD siguieron un patrón similar, es decir que se observaron disminuciones más importantes de la PAD en los enfermos tratados con clortalidona (25 mg por día), respecto de los pacientes que re-

cibieron HCTZ en dosis de 25 (diferencia promedio de 3.5 mm Hg) o 50 mg por día (diferencia promedio de 4.5 mm Hg). El objetivo terapéutico, en términos del logro de los valores deseados de presión arterial, fue más frecuente entre los enfermos que recibieron clortalidona, respecto de los pacientes tratados con HCTZ; el 40.6%, 27% y 28.8% de los enfermos tratados con clortalidona, 25 mg diarios de HCTZ y 50 mg diarios de HCTZ, respectivamente, lograron las cifras deseadas de PAS y PAD.

En los análisis ajustados, los valores de PAS y PAD fueron más bajos en los pacientes tratados con clortalidona (25 mg por día), en comparación con los pacientes que recibieron HCTZ, en dosis de 25 o 50 mg diarios. En los modelos con ajuste, los pacientes que recibieron 25 mg diarios de clortalidona tuvieron una PAS 3.2 y 4.6 mm Hg más baja en comparación con los pacientes tratados con HCTZ, en dosis de 25 y 50 mg diarios, respectivamente (Tabla 2).

Tabla 2. Resultados ajustados para los marcadores clínicos de eficacia durante el período de seguimiento.

	Clortalidona, 25 mg, respecto de hidroclorotiazida, 25 mg	Clortalidona, 25 mg, respecto de hidroclorotiazida, 50 mg
Diferencia incremental promedio en mm Hg para la PAS	-3.16 (-5.25 a -1.07)	-4.6 (-7.4 a -1.8)
Diferencia incremental promedio en mm Hg para la PAD	-2.59 (-3.84 a -1.34)	-3.68 (-5.41 a -1.95)
Odds ratio de alcanzar los objetivos, en términos de la PAS y la PAD	1.38 (0.98 a 1.94)	1.81 (1.12 a 2.94)

Los valores en paréntesis se expresan como intervalos de confianza del 95%. Clortalidona, 25 mg (n = 180); hidroclorotiazida, 25 mg (n = 355) e hidroclorotiazida, 50 mg (n = 177).

El objetivo para la presión arterial sistólica (PAS) fue < 140 mm Hg, o < 130 mm Hg en los enfermos con diabetes, en tanto que para la PAD fue < 90 mm Hg, o < 80 mm Hg, en los pacientes con diabetes.

Para la PAD, las diferencias, en el mismo orden, fueron de 2.6 mm Hg y 3.7 mm Hg. La probabilidad de alcanzar las cifras deseadas de presión arterial fue más alta entre los enfermos que recibieron clortalidona, en dosis de 25 mg por día, y la diferencia tendió a ser significativa en la comparación de 25 mg de clortalidona, respecto de 25 mg de HCTZ (probabilidad 37% y 58% más alta para la PAS y la PAD, respectivamente); la diferencia fue significativa para la comparación entre 25 mg diarios de clortalidona y 50 mg de

HCTZ (probabilidad 65% y 137% más alta de alcanzar los valores deseados de PAS y PAD, respectivamente).

Los pacientes tratados con 25 mg diarios de clortalidona presentaron niveles séricos promedio más bajos de potasio, en comparación con los enfermos que recibieron HCTZ 25 mg por día. Sin embargo, la concentración plasmática de potasio fue similar en los enfermos que recibieron clortalidona o HCTZ, en dosis de 50 mg por día. La glucemia promedio no difirió entre los tres grupos (Tabla 3).

Tabla 3. Marcadores clínicos de toxicidad.

Marcador clínico	Clortalidona 25 mg (n = 180)	Hidroclorotiazida 25 mg (n = 355)	Hidroclorotiazida 50 mg (n = 177)
Concentración sérica promedio de potasio, mEq/l	3.94 (n = 143)	4.13 ^a (n = 299)	3.96 (n = 152)
Concentración sérica promedio de glucosa, mg/dl	111.0 (n = 114)	107.3 (n = 237)	109.6 (n = 125)

^a p < 0.01, respecto de clortalidona 25 mg.

Discusión

Numerosos estudios confirmaron los beneficios de la reducción de las cifras de PAS y PAD, en términos de la prevención de eventos cardiovasculares. Según las recomendaciones vigentes, los diuréticos siguen siendo la te-

rapia de primera línea en un amplio grupo de pacientes hipertensos.

El presente estudio demostró que la clortalidona se asocia con reducciones más importantes de la PAS y la PAD, respecto de la HCTZ; en los análisis ajus-

tados, la PAS y la PAD fueron alrededor de 3 mm Hg y 4 mm Hg más bajas en los enfermos que recibieron clortalidona que en los pacientes tratados con HCTZ, en las comparaciones de cocientes de potencia/mg 1:1 y 1:2.

Las diferencias son clínicamente muy relevantes; por ejemplo, sugieren que la necesidad de agregar otro fármaco antihipertensivo sería menor con la clortalidona, respecto de la HCTZ. De hecho, los pacientes tratados con clortalidona tienen más probabilidades de alcanzar las cifras deseadas de PAS y PAD. En los análisis ajustados, el tratamiento con clortalidona en dosis de 25 mg por día aumentó en un 38% la probabilidad de alcanzar los valores esperados de PAS y PAD, en comparación con el uso de 25 mg por día de HCTZ, y en un 81% la probabilidad de alcanzar los objetivos de PAS y PAD, respecto del uso de HCTZ en dosis de 50 mg diarios. Las variables clínicas de toxicidad (concentración sérica de potasio y de glucosa) no mostraron diferencias importantes entre los grupos.

Se considera que sobre la base de mg-per-mg, la clortalidona es entre 1.5 y 2 veces más eficaz que la HCTZ; en un metanálisis de 2012, la potencia de la clortalidona fue 4 veces mayor respecto de la de HCTZ. Los resultados del presente estudio, en el cual se aplicaron cocientes de potencia, confirman la superioridad de la clortalidona, respecto de la HCTZ, al considerar los dos cocientes.

Conclusiones

El tratamiento con clortalidona se asocia con reducciones más importantes de la PAS y la PAD, en comparación con el uso de HCTZ, en dosis de 25 o 50 mg diarios. Además, aunque la clortalidona fue un agente antihipertensivo más eficaz, no se asoció con cambios clínicamente significativos sobre los efectos adversos asociados con la diuresis, como la depleción de potasio. Sin duda, esta información ayudará a los profesionales a decidir el tratamiento con clortalidona, en vez de HCTZ, en los enfermos con HTA.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en **siicsalud**



Código Respuesta Rápida
 (Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/160651