

PREGUNTA CLÍNICA N° 20

¿EXISTEN DIFERENCIAS ENTRE LOS DIFERENTES DIURETICOS TIPO TIAZIDA? ¿CUAL ES EL DE ELECCION?

Fecha de edición: Abril 2015

RESUMEN

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Hipertensos
Intervención	Diuréticos tipo tiazida (tiazidas, clortalidona, indapamida)
Comparación	Otro diurético tipo tiazida
Resultados	Disminución de mortalidad y/o nuevos ictus, otros eventos cardiovasculares, efectos adversos
Tipo de estudio	RS de ECA, ECAs.

2. Introducción.

Esta pregunta no se trataba en la GPC anterior y se equiparaban todos los diuréticos tiazídicos. En los últimos años ha surgido una controversia en relación a si existen diferencias de eficacia entre los diuréticos tiazídicos (fundamentalmente, la hidroclorotiazida -HCTZ-) y los análogos de las tiazidas (clortalidona, indapamida), debido a su distinta duración de acción, potencia antihipertensiva o, incluso, a las propiedades pleiotrópicas de estos últimos.

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPCs Base.

Guía	Resumen sobre la evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Comentarios
Canadá 2012	No diferencian entre los distintos diuréticos tipo tiazida		
NICE 2011	Recomiendan en caso de inicio o modificación del tratamiento, el uso una vez al día de clortalidona (12,5-25 mg) o indapamida (1,5 mg retard o 2,5 mg) en preferencia a las tiazidas convencionales como bendroflumetiazida o hidroclorotiazida	Para eventos cardiovasculares utilizan 14 ECA que comparan los distintos diuréticos vs placebo u otros antihipertensivos; también se estudian los cambios en PA para comparaciones directas (MA propio).	<p>El grupo redactor considera que en cuanto a diferencias de PA los estudios eran de corta duración y muy pequeños para llegar a conclusiones firmes. En cuanto a eventos cardiovasculares, no encuentran comparaciones directas. Los ECA que usan clortalidona o indapamida muestran beneficios de éstos en varios resultados clínicos, sin embargo con HCTZ existe sólo evidencia limitada.</p> <p>Actualización bibliográfica de marzo/2012¹ nuevas evidencias publicadas (hasta septiembre 2012) no afectarían a estas conclusiones</p>

Resumen de GPCs base:

De las guías base sólo NICE realiza una recomendación sobre la preferencia de usar clortalidona o indapamida como diuréticos con preferencia sobre las tiazidas clásicas (HCTZ).

3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta.

Criterios	Si	No
Las guías base responden a la pregunta	X	
Existen revisiones sistemáticas que responden a la pregunta		X

Conclusión: Se decide elaborar esta nueva pregunta

Estrategia a seguir	Marcar con X
Adopción GPC/Revisión sistemática	
Elaboración parcial	
Elaboración de novo	X

3.3 Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales.






Criterios selección estudios	RS de ECA, ECAs,
Período de búsqueda	2011- abril 2015
Bibliografía de expertos	SI
Bases de datos y estrategia de búsqueda	Ver Anexo I

4. Resumen de la evidencia (tablas de estudios individuales y valoración de calidad).

4-1- GRADE Evidence Profile

4.1.1. CLORTALIDONA vs HIDROCLOROTIAZIDA (HTZ)

Bibliografía: ²Roush GC, Holford TR, Guddati AK. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. Hypertension. 2012;59:1110–7

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios Comparaciones indirectas	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Clortalidona	HTZ	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Desenlace 1: Mortalidad por todas las causas												
7	ensayos aleatorios	no es serio ¹	no es serio	muy serio ²	serio ³	no ⁴	-	-	RR 0.94 (0.82 a 1.09)	-	 VERY LOW	CRÍTICA
Desenlace 2: ACV												
7	ensayos aleatorios	no es serio ¹	no es serio	muy serio ²	serio ³	no ⁴	-	-	RR 0.96 (0.76 a 1.21)	-	 VERY LOW	CRÍTICA
Desenlace 3: Eventos CV												
7	ensayos aleatorios	no es serio ¹	no es serio	muy serio ²	no es serio	no ⁴	-	-	RR 0.79 (0.72 a 0.88)	-	 LOW	CRÍTICA
Desenlace 4: Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)												
7	ensayos aleatorios	no es serio ¹	no es serio	muy serio ²	serio ³	no ⁴	-	-	RR 0.77 (0.61 a 0.98)	-	 VERY LOW	IMPORTANTE
Desenlace 5: Disminución cifras PAS												
Bibliografía: ³ Roush G, Ernst M, Kostis J, et al. Head-to-Head Comparisons of Hydrochlorothiazide With Indapamide and Chlorthalidone. Antihypertensive and Metabolic Effects. Hypertension. 2015; 65:00-00. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.11405021												
3	ensayos aleatorios	serio ⁵	no es serio	no es serio	serio ⁶	no	-	-	MD -3.620 (-7.271 a 0.031)	-	 LOW	IMPORTANTE

Desenlace 6: Hipokalemia (hospitalización con anomalía electrolítica en admisión) (seguimiento: 5 años)												
Bibliografía: ⁴ Dhalla IA, Gomes T, Yao Z, et al. Chlorthalidone versus hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension in older adults: a population-based cohort study. Ann Intern Med. 2013; 158: 447-455												
1	estudio observacional	serio ^z	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	109/10384 (1.0%)	102/19489 (0.5%)	HR 3.06 (2.04 a 4.58)	11 más por 1000 (de 5 más a 19 más)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANTE
Desenlace 7: Hiponatremia												
Bibliografía: ⁵ van Blijderveen J, Straus S, Rodenburg E, et al. Risk of hiponatremia with Diuretics: Chlorthalidone versus Hydrochlorothiazide. The American Journal of Medicine. 2014; 127: 763-771.												
Comparación: Clortalidona 12.5 vs HTZ 12.5 (mg/día)												
1	estudio observacional	no es serio	no es serio	no es serio	serio ⁸	none	-	-	OR* 2.09 (1.13 a 3.88)	-	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANTE
Comparación: Clortalidona 12.5 vs HTZ 25 (mg/día)												
1	estudio observacional	no es serio	no es serio	no es serio	serio ⁸	none	-	-	OR* 1.66 (0.90 a 3.11)	-	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANTE
Comparación: Clortalidona 25 vs HTZ 25 (mg/día)												
1	estudio observacional	no es serio	no es serio	no es serio	serio ⁸	none	-	-	OR* 1.72 (1.15 a 2.57)	-	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANTE
Comparación: Clortalidona 25 vs HTZ 50 (mg/día)												
1	estudio observacional	no es serio	no es serio	no es serio	serio ⁸	none	-	-	OR* 0.86 (0.51 a 1.43)	-	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANTE

1. De los 7 estudios, 4 no doble ciego (dos no asignación ciega de eventos), 3 no datos de OSA.
2. Solo comparaciones indirectas
3. IC cruza umbral de la mínima diferencia importante
4. Idioma: solo ingles, no se puede descartar sesgo publicación.
5. 2 estudios diseño abierto, uno simple ciego
6. IC amplio, pocos pacientes
7. Grupo tratado con clortalidona recibió probablemente mas controles por tratamiento inicial previo con una tiazida diferente, es difícil predecir el efecto de tal diferencia en los resultados.
8. IC amplio, pocos casos expuestos a clortalidona
9. * OR ajustada por uso actual de ARA II, IBP, triamterene

4.1.1. INDAPAMIDA vs HIDROCLOROTIAZIDA (HTZ)

Bibliografía : Roush G, Ernst M, Kostis J, et al. Head-to-Head Comparisons of Hydrochlorothiazide With Indapamide and Chlorthalidone. Antihypertensive and Metabolic Effects. Hypertension. 2015; 65:00-00. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.11405021

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Indapamida	HTZ	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Desenlace 1: Disminución cifras PAS												
10	ensayos aleatorios	no serio ¹	no es serio	no es serio	serio ²	none	-	-	-	MD 5.1 menor (8.7 menor a 1.6 menor)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANTE
Desenlace 2: Disminución de potasio sérico (seguimiento: 4-26 semanas)												
9	ensayos aleatorios	serio ³	no es serio	no es serio	no es serio	none	-	-	-	MD 0.054 menor (0.296 menor a 0.188 más alto)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANTE

MD—Diferencia de medias

1. 5 estudios diseño abierto. El ECA de mayor tamaño cumple los criterios de calidad evaluados

2. IC amplio

3. 4 estudios de 9, diseño abierto. Estudios pequeño tamaño

4.2 Resumen de la evidencia

Resultados en disminución de eventos cardiovasculares

En la búsqueda realizada no se han encontrado ensayos clínicos con comparaciones directas entre ambos tipos de diuréticos en la disminución de eventos cardiovasculares.

Se encuentra una RS² con meta-análisis en red, utilizado para la elaboración de la tabla GRADE, que compara clortalidona con hidroclorotiazida (HTZ) y otra RS⁶ que estudia las tiazidas clásicas y diuréticos relacionados con las tiazidas (thiazide-like) comparados frente a placebo o a otros antihipertensivos.

4.2.1. Clortalidona vs HTZ

Los datos proceden de la revisión sistemática de Roush², con búsqueda en inglés hasta julio 2011; incluye 9 ECAs con 78.350 pacientes con hipertensión. 6 estudios evaluaron clortalidona (59.976 pacientes) y 3 hidroclorotiazida (18.374 pacientes) frente a placebo, cuidado habitual u otros antihipertensivos. La media de seguimiento fue de entre 2.7 y 5.6 años. Las variables estudiadas fueron: mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio, nuevo diagnóstico de enfermedad coronaria, ACV o insuficiencia cardíaca congestiva. Se incluyeron estudios en los que ambos grupos, intervención y control, recibieron otro tratamiento antihipertensivo.

Los resultados se combinaron mediante un metaanálisis en red, se realizaron dos análisis, uno ajustado por los diferentes tipos de fármacos, y el otro ajustados por la presión arterial sistólica (PAS), mediante la inclusión de la diferencia en la presión arterial media entre el diurético y tratamiento no diurético. Se realizaron pruebas de homogeneidad, y se calcularon los NNT

La RS presenta varias limitaciones metodológicas además del análisis indirecto: no se informa del modo en el que los autores evaluaron la calidad de los estudios ni el modo de extracción de los datos y el posible sesgo de publicación.

Los resultados obtenidos son los siguientes:

- No se observan diferencias en la mortalidad por todas las causas y ACV. *Evidencia de calidad muy baja*
- La clortalidona es superior a HTZ en la disminución del riesgo de :
 - eventos cardiovasculares en global RR 0.79 (0.72-0.88). *Evidencia de calidad baja*
 - insuficiencia cardíaca congestiva RR 0.77 (0.61-0.98). *Evidencia de calidad muy baja*

El NNT estimado para prevenir un evento cardiovascular con clortalidona, en cinco años, fue de 27.

4.2.2. Tiazidas y análogos de las tiazidas

La RS de Olde⁶, con búsqueda hasta julio 2014, incluye 21 ensayos clínicos tiene como objeto comparar los efectos de los efectos de las tiazidas por un lado (clorotiazida, hidroclorotiazida (asociado a triantereno, reserpina, hidralazina), tricolorometiazida, bendroflumetiazida, y por otro, los análogos de las tiazidas (thiazide-like, clortalidona e indapamida) en la reducción de los eventos cardiovasculares (eventos coronarios, cerebrovasculares e insuficiencia cardíaca), eventos coronarios, insuficiencia cardíaca, eventos cerebrovasculares y mortalidad por todas las causas en pacientes adultos hipertensos (PA > 140/90 mm Hg).

Se realizan comparaciones frente a placebo y frente a otros antihipertensivos:

Frente a placebo:

Tiazidas (8 estudios):

- disminuyen los eventos cardiovasculares RR 0.67 (0.56-0.81); I²=37%
- disminuyen los eventos cerebrovasculares RR 0.52 (0.38-0.69); I²= 25%
- disminuyen la insuficiencia cardíaca RR 0.36 (0.16-0.84); I²=14%

Tiazidas-like (3 estudios):

- disminuyen la mortalidad total RR 0.84 (0.74-0.96); $I^2=0\%$
- disminuyen los eventos coronarios RR 0.76 (0.61-0.96); $I^2=0\%$
- disminuyen los eventos cardiovasculares RR 0.67 (0.60-0.75); $I^2=0\%$
- disminuyen los eventos cerebrovasculares RR 0.68 (0.57-0.80); $I^2=0\%$
- disminuyen la insuficiencia cardíaca RR 0.47 (0.36-0.61); $I^2=0\%$

Frente a otros antihipertensivos:

Tiazidas (9 estudios): no hay diferencias en ninguna variable de resultado

Tiazidas-like (clortalidona, 5 estudios):

- disminuyen la insuficiencia cardíaca RR 0.71 (0.53-0.95) $I^2=91\%$
- sin diferencias en el resto de variables.

Se realiza un análisis de meta-regresión y los resultados no se ven afectados por la edad, sexo o etnicidad, pero sí por las diferencias en la PA conseguida en las ramas control y tratamiento. Al corregir por las diferencias las reducciones de PA conseguidas las tiazidas no muestran reducciones adicionales en eventos cardiovasculares o insuficiencia cardíaca, mientras que los tiazida-like sí muestran una reducción en eventos cardiovasculares (RR 0.88; 0.57-0.98) y reducción en insuficiencia cardíaca (RR 0.71; 0.57-0.89). En los análisis de sensibilidad se mantenía el beneficio de los tiazida-like en la insuficiencia cardíaca, pero no para los eventos cardiovasculares.

Los ensayos con tiazidas clásicas son más antiguos, ninguno con hidroclorotiazida en monoterapia a dosis habituales en nuestro medio (en varios ECA se utiliza la asociación HCTZ+amiloride). Con clortalidona el ensayo ALLHAT domina todos los análisis frente a otros antihipertensivos y el SHEP en las comparaciones frente a placebo.

Resultados en disminución de cifras de PAS

Una revisión sistemática³ estudia la potencia antihipertensiva y los efectos metabólicos de hidroclorotiazida comparada con clortalidona o indapamida. Incluye 14 ECAs con 833 pacientes (11 estudios con Indapamida y 3 con clortalidona, 70 pacientes), media de edad entre 44 -77 años y un periodo de seguimiento entre 4 y 26 semanas.

Para hacer las comparaciones, se clasifica la dosis de diuréticos para cada brazo, en tres niveles (HTZ: 12.5- 25 y 50; Clortalidona: 6.25-12.5 y 25; Indapamida de liberación rápida: 1.25-2.5 y 5 e Indapamida de liberación prolongada 1.5-2 y 2.5).

El idioma de búsqueda se limita al inglés; se analiza la calidad de los estudios individuales, sin especificar el método; exploran el sesgo de publicación mediante funnel plots y realizan análisis de sensibilidad (por riesgo de sesgo de los estudios, duración del seguimiento, uso de otros tratamientos de fondo o no....). Utiliza el modelo de efectos aleatorios para combinar los resultados en el metaanálisis.

a. Clortalidona vs HTZ

Comparado con HTZ, clortalidona produce una mayor reducción de la PAS, pero no estadísticamente significativa

- Disminución PAS: Diferencia de medias -3.6 mmHg (-7.3 a 0.031), $p=0.052$. *Evidencia de calidad baja*

b. Indapamida vs HTZ

Se observa una mínima heterogeneidad ($I^2=6\%$) entre los estudios debido a diferencias en niveles de las dosis para los dos fármacos, sesgando el resultado a favor de HTZ (mayor peso de los estudios con HTZ a dosis altas que indapamida)

Comparado con HTZ, indapamida demuestra una mayor reducción de la PAS:

- Disminución PAS: Diferencia de medias: -5.1 mmHg (-8.7 a -1.6). *Evidencia de calidad moderada*

Una RS⁷ Cochrane reciente, estudia la disminución de la presión arterial sistólica y diastólica relacionada con la dosis por el uso de diuréticos tiazídicos en monoterapia comparados con placebo en el tratamiento de pacientes con hipertensión. Se incluyeron 60 ECAs con 11 282 participantes, media de edad de 55 años, 53% hombres y 47% mujeres, con presión arterial por encima de 140/90 mmHg (presión arterial media 158/99 mmHg) tratados con uno de los seis diuréticos tiazídicos (bendrofluazida, clortalidona, ciclopentiazida, hidroclorotiazida, indapamida y metolazona) o placebo durante un periodo promedio de ocho semanas (3-12 semanas). La mayoría de los ensayos (82%) se publicaron antes del año 2000, el 90% presentaba un riesgo incierto o alto de sesgo; en los datos de los efectos adversos la mayoría presentaba un riesgo alto de sesgo. Los resultados secundarios incluyeron los eventos adversos relacionados con la dosis que resultan en el abandono del estudio por parte de los pacientes y los efectos bioquímicos adversos sobre el potasio sérico, el ácido úrico, la creatinina, la glucosa y el perfil lipídico.

Se dispuso de datos suficientes sobre la eficacia hipotensora de HTZ, clortalidona e indapamida. La revisión concluye que el efecto hipotensor máximo de las diferentes tiazidas fue similar. En términos generales, las tiazidas redujeron frente a placebo la PAS media en 9 mmHg (IC 95% 9-10) y la PAD en 4 mmHg (IC 95% 3-4) (calidad de la evidencia evaluada por los autores como alta). Las tiazidas como clase presentan un mayor efecto sobre la PAS que sobre la diastólica. La HTZ presenta un efecto hipotensor relacionado con la dosis, para clortalidona e indapamida y otras tiazidas, las dosis más bajas estudiadas disminuyeron la PA al máximo y las dosis mayores no produjeron disminuciones adicionales.

Efectos adversos

a. Clortalidona vs HTZ

Hipokalemia

Un estudio de cohortes⁴ compara la efectividad y seguridad de clortalidona e HTZ en 29.873 pacientes \geq 66 años con nuevo tratamiento de cualquiera de los dos fármacos para hipertensión y sin antecedentes de hospitalización por insuficiencia cardíaca, ACV o infarto de miocardio en el año previo a la inclusión en el estudio. La variable principal de resultado fue la combinada de muerte, hospitalización por insuficiencia cardíaca, ACV o IAM. Las variables de seguridad incluyen hospitalización con hipokalemia o hiponatremia.

No encuentra diferencias significativas en la variable principal. En cuanto las alteraciones hidroelectrolíticas, la clortalidona se asoció a una mayor incidencia particularmente de hipokalemia:

- Hospitalización con **hipokalemia** en admisión: OR ajustada 3.06 (2.04 a 4.58). *Evidencia de calidad baja*

Hiponatremia

Un estudio de casos y controles⁵ investiga la diferencia en el riesgo de hiponatremia entre clortalidona e HTZ, ajustada por dosis diaria, en \geq 18 años sin DM, insuficiencia cardíaca, hepática o malignidad. Se identificaron 1033 casos de hiponatremia (Na sérico $<$ 130mmol/L o pacientes hospitalizados diagnosticados de hiponatremia).

Se encontró un incremento de riesgo de hiponatremia asociado al uso de clortalidona e HTZ frente al no uso, para todas las dosis estudiadas, siendo el menor riesgo para HTZ 12.5 mg/día. Comparado con HTZ, clortalidona incrementa el riesgo de hiponatremia a la misma dosis de 12.5 o 25 mg/día, pero no con HTZ a doble dosis.

- Clortalidona 12.5 vs HTZ 12.5 (mg/día): OR ajustada 2.09 (1.13-3.88). *Evidencia de calidad baja*
- Clortalidona 12.5 vs HTZ 25 (mg/día): OR ajustada 1.66 (0.90-3.11). *Evidencia de calidad baja*
- Clortalidona 25 vs HTZ 25 (mg/día): OR ajustada 1.72 (1.15-2.57). *Evidencia de calidad baja*
- Clortalidona 25 vs HTZ 50 (mg/día): OR ajustada 0.86 (0.51-1.43). *Evidencia de calidad baja*

b. Indapamida vs HTZ

Disminución de potasio sérico

La RS de Roush 2015³ no observa diferencias entre HTZ e indapamida en los efectos metabólicos.

- Disminución potasio sérico: Diferencia de medias -0.054 (- 0.296 a 0.188). *Evidencia de calidad moderada*

La revisión de Olde⁶ concluye que la incidencia de efectos adversos es comparable entre las tiazidas, análogos de las tiazidas y otros antihipertensivos.

En la RS Cochrane⁷ comentada anteriormente, las tiazidas redujeron el potasio, aumentaron el ácido úrico, el colesterol total y los triglicéridos. Estos efectos se relacionaron con la dosis y los menores se observaron para HTZ, aunque los autores reflejan que la revisión no proporciona una buena evaluación de los efectos adversos de los fármacos debido al alto riesgo de sesgo notificación de los efectos metabólicos y número de participantes que abandonaron los ensayos por dicho motivo.

5. De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

PREGUNTA N° x : ¿Hay algún diurético tipo tiazida que sea superior?

Población: HTA-Y
Intervención: Diuréticos tipo tiazida
Comparación: Otros diuréticos tipo tiazida
Perspectiva: Clínica

Criterios. Calidad: ¿Cuál es la calidad global de la evidencia?																																				
Juicio	Detalles del juicio		Evidencia disponible																																	
<table border="1"> <tr> <td>C-1</td> <td>MB</td> </tr> <tr> <td>C-2</td> <td>-</td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <td>C-1</td> <td>Clortalidona vs HTZ</td> </tr> <tr> <td>C-2</td> <td>Indapamida vs HTZ</td> </tr> </table>	C-1	MB	C-2	-	C-1	Clortalidona vs HTZ	C-2	Indapamida vs HTZ	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces críticos/importantes:</th> <th>C-1</th> <th>C-2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Mortalidad total</td> <td>MB</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>2. Ictus</td> <td>MB</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>3. Eventos cardiovasculares</td> <td>B</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>4. ICC</td> <td>MB</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>5. Disminución PAS</td> <td>B</td> <td>Mo</td> </tr> <tr> <td>6. Hipokalemia</td> <td>B</td> <td>Mo</td> </tr> <tr> <td>7. Hiponatremia</td> <td>B</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>A: alta, Mo: moderada, B: Baja, MB: Muy Baja</p>		Desenlaces críticos/importantes:	C-1	C-2	1. Mortalidad total	MB	-	2. Ictus	MB	-	3. Eventos cardiovasculares	B	-	4. ICC	MB	-	5. Disminución PAS	B	Mo	6. Hipokalemia	B	Mo	7. Hiponatremia	B	-	<p>Ver apartado 4 (resumen de la evidencia): En la RS Olde⁶, comparados frente a placebo, ambos tipos de diuréticos (tiazidas clásicas y análogos) redujeron los eventos cardiovasculares, cerebrovasculares e IC, y los análogos de las tiazidas, además, disminuyeron los eventos coronarios y la mortalidad total</p>	
C-1	MB																																			
C-2	-																																			
C-1	Clortalidona vs HTZ																																			
C-2	Indapamida vs HTZ																																			
Desenlaces críticos/importantes:	C-1	C-2																																		
1. Mortalidad total	MB	-																																		
2. Ictus	MB	-																																		
3. Eventos cardiovasculares	B	-																																		
4. ICC	MB	-																																		
5. Disminución PAS	B	Mo																																		
6. Hipokalemia	B	Mo																																		
7. Hiponatremia	B	-																																		

Criterios. Beneficios y riesgos: ¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/inconvenientes?																																	
	Juicio	Detalles del juicio		Evidencia disponible	Información adicional																												
BENEFICIOS Y RIESGOS	<table border="1"> <tr> <td>C-1</td> <td>B>R</td> </tr> <tr> <td>C-2</td> <td>B>R</td> </tr> </table>	C-1	B>R	C-2	B>R	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces críticos/importantes:</th> <th>C-1</th> <th>C-2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Mortalidad total</td> <td>B=R</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>2. Ictus</td> <td>B=R</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>3. Eventos cardiovasculares</td> <td>B>R</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>4. ICC</td> <td>B>R</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>5. Disminución PAS</td> <td>B=R</td> <td>B>R</td> </tr> <tr> <td>6. Hipokalemia</td> <td>B<R</td> <td>B=R</td> </tr> <tr> <td>7. Hiponatremia</td> <td>B=R</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>		Desenlaces críticos/importantes:	C-1	C-2	1. Mortalidad total	B=R	-	2. Ictus	B=R	-	3. Eventos cardiovasculares	B>R	-	4. ICC	B>R	-	5. Disminución PAS	B=R	B>R	6. Hipokalemia	B<R	B=R	7. Hiponatremia	B=R	-	<p>En un estudios de casos y controles⁵, comparado con HTZ, clortalidona incrementa el riesgo de hiponatremia a la misma dosis de 12.5 o 25 mg/día, pero no con HTZ a doble dosis.</p>	
	C-1	B>R																															
	C-2	B>R																															
	Desenlaces críticos/importantes:	C-1	C-2																														
1. Mortalidad total	B=R	-																															
2. Ictus	B=R	-																															
3. Eventos cardiovasculares	B>R	-																															
4. ICC	B>R	-																															
5. Disminución PAS	B=R	B>R																															
6. Hipokalemia	B<R	B=R																															
7. Hiponatremia	B=R	-																															
<table border="1"> <tr> <td>C-1</td> <td>Clortalidona vs HTZ</td> </tr> <tr> <td>C-2</td> <td>Indapamida vs HTZ</td> </tr> </table>	C-1	Clortalidona vs HTZ	C-2	Indapamida vs HTZ	<p>* B >> R: Los beneficios superan los riesgos/ inconvenientes; B>R: Los beneficios superan ligeramente los riesgos/ inconvenientes; B=R: Los beneficios y riesgos/ inconvenientes están equilibrados; B<R: Los riesgos/ inconvenientes superan ligeramente los beneficios B<<R: Los riesgos/ inconvenientes superan los beneficios</p> <p>** B-I/M: Beneficio importante/Modesto; P-B: Poco beneficio; SE: Sin efecto; P-R: Pocos riesgos/ incon; R: Riesgos/incon importantes/Modestos</p>																												
C-1	Clortalidona vs HTZ																																
C-2	Indapamida vs HTZ																																

	Criterios	Juicio	Detalles del juicio		Evidencia disponible	Información adicional
VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES	¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?	Poca incertidumbre y opiniones similares (sin variabilidad)	Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes	De acuerdo		La clortalidona presenta el inconveniente de que en nuestro medio no existe la presentación recomendada de 25 mg, lo que obliga a fraccionar la única presentación disponible de 50 mg. Además, HCTZ es el diurético presente en la mayor parte de asociaciones con IECA y ARA II, ampliamente utilizadas, y también en triples combinaciones con dihidropiridinas. Indapamida ofrece mayor comodidad en monoterapia ya que no hay que fraccionar el comprimido, pero sólo se dispone de una asociación (con perindopril).
RECURSOS	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	Los costes son muy bajos en relación a los beneficios	Los costes de la intervención son bajos Los beneficios son importantes	De acuerdo Parcialmente de acuerdo		

Balance de las consecuencias	Las consecuencias no deseadas claramente superan las consecuencias deseadas	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas	Las consecuencias deseadas claramente superan las consecuencias no deseadas
C-1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Recomendación	<i>No se recomienda la opción</i>	<i>Se sugiere no considerar la opción</i>	<i>Se sugiere considerar la opción</i>	<i>Se recomienda la opción</i>
C-1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Redacción de la recomendación:

Se sugiere utilizar clortalidona o indapamida antes que hidroclorotiazida en caso de seleccionar un diurético tipo tiazídico como tratamiento inicial de la HTA.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

No se han encontrado ensayos clínicos, con comparaciones directas entre ambos tipos de diuréticos, con variables clínicas relevantes. En comparaciones indirectas, la clortalidona se muestra superior a HCTZ en la disminución del riesgo de eventos cardiovasculares totales e IC, sin diferencias en la mortalidad por todas las causas o ACV e indapamida produce una mayor reducción de la PAS (no información en resultados críticos)

La evidencia más sólida frente a placebo u otros antihipertensivos la tendrían clortalidona e indapamida. Con respecto a los efectos adversos la evidencia es conflictiva, ya que si bien en los ensayos a corto plazo no se han visto diferencias significativas, algunos estudios observacionales sí muestran una mayor incidencia de efectos adversos metabólicos con clortalidona.

En cualquier caso, la calidad de la evidencia es baja para la comparación entre diuréticos, y, por tanto, las recomendaciones que se puedan derivar de la misma son débiles.

Consideraciones para la implementación:

La presentación comercial de la clortalidona presenta inconvenientes frente hidroclorotiazida que está presente en la mayor parte de asociaciones con IECA, ARA II y también en triples combinaciones con dihidropiridinas. Indapamida ofrece mayor comodidad en monoterapia ya que no hay que partir el comprimido, pero sólo tiene una asociación (con perindopril). Las asociaciones de IECA o ARA II con HCTZ son ampliamente utilizadas.

Factibilidad: Aunque factible, los posibles inconvenientes arriba mencionados pueden dificultar su implantación.

Evaluación y prioridades de investigación:

Comparar en ensayos clínicos aleatorizados la eficacia de los distintos diuréticos en disminuir eventos cardiovasculares, en monoterapia y en asociación.

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (Pubmed u Ovid)	((("Hydrochlorothiazide/administration and dosage"[Mesh] OR "Hydrochlorothiazide/therapeutic use"[Mesh]) OR "Hydrochlorothiazide/adverse effects"[Mesh]) AND ("Chlorthalidone/administration and dosage"[Mesh] OR "Chlorthalidone/adverse effects"[Mesh] OR "Chlorthalidone/therapeutic use"[Mesh]) OR ("Indapamide/administration and dosage"[Mesh] OR "Indapamide/adverse effects"[Mesh] OR "Indapamide/therapeutic use"[Mesh])) AND ("Hypertension/drug effects"[Mesh] OR "Hypertension/drug therapy"[Mesh] OR "Hypertension/prevention and control"[Mesh] OR "Hypertension/therapeutic use"[Mesh])) AND "Cardiovascular Diseases"[Mesh]	2011-abril 2015
Embase (Ovid)	Igual	2011-abril 2015
Cochrane (Willey)	#1 MeSH descriptor: [Thiazides] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Sodium Chloride Symporter Inhibitors] explode all trees #3 MeSH descriptor: [Indapamide] explode all trees #4 MeSH descriptor: [Chlorthalidone] explode all trees #5 "thiazide diuretic":ti,ab,kw (Word variations have been searched) #6 MeSH descriptor: [Hypertension] explode all trees #7 "hypertension":ti,ab,kw (Word variations have been searched) #8 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 #9 #6 or #7 #10 #8 and #9 Publication Year from 2011 to 2015	2011-abril 2015
EvidenceUpdates	Thiazide and hypertension	

Anexo II. Evaluación: EvidenceUpdates.

Referencia en la Actualización	Identificada en EvidenceUpdates
Roush GC 2012	No
Roush GC 2015	No
Dhalla IA, 2013	No
van Blijderveen JC,2014	No

Anexo III. ForestPlot.

No aplicable

Anexo IV. Costes

No aplicable

ANEXO V. Bibliografía

1. Hypertension: Evidence Update March 2013. Evidence update 32. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) . Available at: <http://www.evidence.nhs.uk>.
2. Roush GC, Holford TR, Guddati AK. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. *Hypertension*. 2012;59(6) :1110-1117.
3. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension*. 2015;65(5) :1041-1046.
4. Dhalla IA, Gomes T, Yao Z, et al. Chlorthalidone versus hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension in older adults: a population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;158(6) :447-455.
5. van Blijderveen JC, Straus SM, Rodenburg EM, et al. Risk of hyponatremia with diuretics: chlorthalidone versus hydrochlorothiazide. *Am J Med*. 2014;127(8) :763-771.
6. Olde Engberink RH, Frenkel WJ, van den Bogaard B, Brewster LM, Vogt L, van den Born BJ. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2015;65(5) :1033-1040.
7. Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;5:CD003824.