

## **PREGUNTA CLÍNICA N° 20**

### **¿HAY ALGÚN DIURÉTICO TIPO TIAZIDA QUE SEA SUPERIOR? ¿EXISTEN DIFERENCIAS ENTRE LOS DIFERENTES DIURETICOS TIPO TIAZIDA? ¿CUAL ES EL DE ELECCION?**

Fecha de edición: Abril 2015

## **RESUMEN**

### **1. 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.

### **2. Resumen respuesta en 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. Resumen de la evidencia.**

No se han encontrado ensayos clínicos, con comparaciones directas entre ambos tipos de diuréticos en la disminución de eventos cardiovasculares.

En una RS con meta-análisis en red<sup>1</sup>, con limitaciones metodológicas, la clortalidona se muestra superior a la HCTZ en la disminución del riesgo de eventos cardiovasculares totales (RR 0,79 (0,72-0,88) e IC, sin diferencias en el riesgo de ACV ni en la mortalidad total (*Evidencia de calidad baja o muy baja*).

Otra RS<sup>2</sup> tiene como objeto comparar frente a placebo y frente a otros antihipertensivos los efectos de las tiazidas clásicas por un lado y por otro, los de los análogos de las tiazidas (clortalidona e indapamida) en la reducción de los eventos cardiovasculares (eventos coronarios, cerebrovasculares e insuficiencia cardiaca), eventos coronarios, insuficiencia cardiaca, eventos cerebrovasculares y mortalidad por todas las causas en pacientes adultos hipertensos (PA > 140/90 mm Hg).

Comparados frente a placebo, ambos tipos de diuréticos disminuyen los eventos cardiovasculares, cerebrovasculares e IC, y los análogos de las tiazidas, además, disminuyen los eventos coronarios y la mortalidad total. Frente a otros antihipertensivos las tiazidas clásicas no muestran beneficio en ninguna variable del estudio, mientras que los análogos de las tiazidas disminuyen el riesgo de insuficiencia cardíaca.

En cuanto a las cifras de PA, otra revisión sistemática<sup>3</sup> muestra que la clortalidona (diferencias estadísticamente no significativas) y la indapamida reducen la PAS en mayor medida que la HCTZ a las dosis que los autores consideran equivalentes y que clasifican 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).

Con respecto a los efectos adversos la evidencia es conflictiva. Las RS de Olde<sup>2</sup> y Roush 2015<sup>3</sup> no encuentran diferencias significativas en los efectos adversos metabólicos. En estudios observacionales sí se observa una mayor incidencia de efectos adversos metabólicos con la clortalidona. En un estudio de cohortes<sup>4</sup> realizado en 29.873 pacientes  $\geq$  66 años con nuevo tratamiento de cualquiera de los dos fármacos la clortalidona se asoció con una mayor incidencia de hospitalización con hipopotasemia al ingreso. Otro estudio de casos y controles<sup>5</sup> encontró un incremento de riesgo de hiponatremia asociado al uso de clortalidona comparado con HTZ a la misma dosis de 12.5 o 25 mg/día, pero no a dosis doble de hidroclorotiazida.

En cualquier caso, la calidad de la evidencia es baja para la comparación entre diuréticos. La evidencia más sólida frente a placebo u otros antihipertensivos en ensayos clínicos que evaluaran eventos cardiovasculares la tendrían la clortalidona y la indapamida (ensayos ALLHAT, SHEP, ANBP2, PATS, HYVET).

#### 4. De la Evidencia a la Recomendación.

##### **Balance beneficios y riesgos, opinión de los pacientes, recursos, balance de las consecuencias:**

La evidencia revisada sugiere que el balance beneficio/riesgo es probablemente más favorable para los diuréticos análogos de las tiazidas (clortalidona e indapamida) que para la hidroclorotiazida.

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, la 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. La indapamida ofrece mayor comodidad en monoterapia ya que no hay que fraccionar el comprimido, pero sólo se dispone de una asociación (con perindopril).

No se han tenido en cuenta estudios de coste-efectividad aunque en nuestro medio los costes de los diuréticos en monoterapia son bajos en relación a los beneficios esperados.

**Razonamiento justificación de la recomendación:**

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 en eventos, 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.

**Recomendación:**

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

**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 para la investigación:**

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

## 5. Bibliografía.

1. 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.
2. 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.
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.