

¿Hay que abandonar la hidroclorotiazida como diurético de elección en la hipertensión arterial?

Should We Give Up Hydrochlorothiazide as the Diuretic of Choice in Hypertension?

Introducción a la controversia

COMITÉ EDITOR DE LA RAC

Los consensos de hipertensión arterial proponen a las tiazidas como drogas de primer orden para su tratamiento. En la práctica, la hidroclorotiazida es la tiazida más utilizada como antihipertensivo, 97% de las prescripciones que incluyen diuréticos como agentes individuales o combinados. En los últimos años, el análisis minucioso de la información publicada demostró que los mayores beneficios con tiazidas en ensayos clínicos se habían logrado con la clortalidona y la indapamida, mientras que las evidencias de beneficio clínico y la potencia de la hidroclorotiazida en las dosis usuales eran menores. Estas revisiones han instalado el debate sobre la necesidad de reemplazar a la hidroclorotiazida, orientando la preferencia a los otros agentes. En el último

Congreso Europeo de Cardiología participaron en esta controversia Franz Messerli como agonista y Susane Oparil en defensa de la hidroclorotiazida. El Comité Editor de la RAC intentó trasladar esta controversia al ámbito local, lo que no pudo concretarse. El motivo fue inesperado: a pesar de haber consultado a un gran número de especialistas en hipertensión, no logramos encontrar quien defiende a la hidroclorotiazida.

Aun así, decidimos la publicación de los argumentos del agonista, con la intención de dejar abierta a los lectores la posibilidad de enviar una refutación a su postura.

No deja de causar preocupación que el diurético de preferencia universal en la práctica sea indefendible en la teoría.

Agonista

ALFREDO O. WASSERMANN¹

La respuesta a esta pregunta se podría considerar en forma excesivamente normativa, aunque una comparación de la hidroclorotiazida (HCTZ) con los otros diuréticos disponibles, en especial la clortalidona (CT) y la indapamida (IP), nos permitiría aproximarnos a cuál sería la mejor elección de un diurético en un esquema de tratamiento antihipertensivo. Las drogas relacionadas con las tiazidas están entre las más utilizadas en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA), la acción antihipertensiva y los beneficios en disminución del riesgo para varios indicadores finales se han documentado extensamente (1) y deberían incluirse en todos los esquemas previo a considerar refractario a un paciente que no alcanza los objetivos terapéuticos. Aunque hay varias drogas en el grupo, las utilizadas con más frecuencia en los trabajos clínicos y en forma casi exclusiva en nuestro medio son la HCTZ y la CT; más recientemente se introdujo la IP, que si bien en su clasificación se considera emparentada con este grupo tiene algunas características diferenciales.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DE LA FAMILIA DE LAS TIAZIDAS

La HCTZ y la CT comparten el sitio y el mecanismo de acción, en tanto que la IP tendría efectos adicionales vasculares y en otros segmentos del túbulo renal. La HCTZ tiene una vida media de $2,5 \pm 0,2$ horas, lo que le confiere una duración de acción de 18 horas, mientras que la CT tiene una vida media de 47 ± 22 horas y una duración de acción que supera las 72 horas; estos datos varían en la bibliografía. (2, 3) En pacientes con función renal normal, la duración de acción de la HCTZ se aproxima a las 18 horas y, tal como sucede con otros diuréticos cuya duración de acción es < 24 horas y se administran en una sola toma diaria, podría retenerse Na^+ durante el período carente de acción farmacológica. (4) Adicionalmente, la potencia de la CT es 1,5 a 2 veces mayor, lo que puede relacionarse en parte con el mayor volumen de distribución en función de su alta concentración eritrocitaria. (5) Estas características farmacocinéticas podrían determinar la mayor potencia a través de una acumulación de la droga, habitualmente administrada a intervalos menores que su vida media; en consecuencia, los efectos

¹ Médico Nefrólogo del Hospital Municipal de Vicente López

Director Médico de FEPREVA: Fundación para el Estudio, la Prevención y el Tratamiento de la Enfermedad Vasculares Aterosclerótica

son más evidentes cuando se comparan dosis reiteradas que tienen efecto acumulativo hasta alcanzar el equilibrio administración-eliminación, habitualmente en la quinta dosis. En dosis únicas, los efectos de ambas drogas serían similares. La mayor duración de acción tiene gran relevancia en el tratamiento de la HTA, ya que son deseables drogas que mantengan efectividad terapéutica con una toma diaria y además se valoriza la protección conferida por el mantenimiento de la PA en caso de olvido de una dosis.

La mayor potencia debería considerarse cuando se comparan tanto los efectos terapéuticos como los adversos, puesto que ambos derivan del mismo mecanismo de acción. La oferta aumentada de Na^+ al túbulo distal favorece el intercambio por K^+ y la consecuente hipopotasemia.

La IP tiene una vida media de 14-18 horas y una duración de acción ≤ 36 horas. Existe una forma de liberación prolongada que aumenta estos parámetros y permite alcanzar efectos similares con una dosis total menor. (3)

Las tiazidas actúan desde la luz tubular inhibiendo el simporte Na^+-Cl^- en el comienzo del túbulo contorneado distal. La acción de los diuréticos se describe en tres fases: la primera con un incremento en la excreción de Na^+ y contracción de volumen con disminución gradual de la PA; la segunda fase se caracteriza por un incremento de la resistencia periférica y una disminución del volumen minuto, los cuales retornan a los valores previos en la tercera fase, en la cual además se mantiene la disminución de la PA con discreta contracción de volumen y balance del Na^+ en un nivel menor que el inicial, aunque no se incrementa con la continuidad del tratamiento. Es más posible sostener el nivel menor de Na^+ evitando la alternancia de pérdida y ganancia cuando la inhibición del simporte Na^+-Cl^- es continua, como sucede con la CT, y no intermitente como sucede con la HCTZ. (6)

La disminución del filtrado glomerular (FG) ententece la llegada de la droga a este segmento, lo que prolonga la vida media y la duración de acción. Este segmento no interviene en forma relevante en la reabsorción de Na^+ en pacientes con filtrado glomerular muy disminuido, en tanto que la contracción de la volemia podría ser riesgosa en pacientes con $\text{FG} < 40$ ml/min (creatinina entre 1,8 y 2,5 mg/dl), por lo que se desaconseja el uso. No existen publicaciones acerca de la evaluación de la vida media y la duración de acción en diferentes niveles de FG.

Con la IP, en estudios con monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) se describieron una elevación menor de la uricemia y una disminución mayor de la microalbuminuria, la posibilidad de su empleo con FG menores y una relación valle/pico adecuada. (7, 8)

HIPOPOTASEMIA

Se han relacionado varios efectos adversos con las tiazidas; la hipopotasemia es el más temido por la po-

sibilidad de eventos cardíacos, desde arritmias hasta eventos fatales. La menor sensibilidad a la insulina y posiblemente la mayor tasa de diabetes incidente también se relacionarían con la hipopotasemia. El descenso de la potasemia con HCTZ se estima en 0 a 0,7 mEq/L, en tanto que con la CT se calcula en 0,2 a 0,7 mEq/L. (2) Sin embargo, la comparación es difícil, ya que los resultados provienen de estudios realizados con diferentes metodologías. La magnitud de la hipopotasemia se relaciona con la dosis (9) y con la dieta de cada paciente. Las dosis eran mucho mayores en los trabajos clínicos iniciales –alcanzaban los 200 mg/día–, en tiempos en los que el vademécum antihipertensivo era muy reducido y las drogas provocaban reacciones adversas con más frecuencia, con mala tolerancia de los pacientes. En los estudios más recientes quedó establecido que la utilización de dosis adecuadas confieren mayor beneficio en la prevención de eventos que el riesgo asociado con la hipopotasemia u otras alteraciones metabólicas. (2, 6) Un descenso pronunciado de la potasemia con dosis bajas de tiazidas sugiere la necesidad de evaluar un trastorno alternativo del manejo del potasio, como un hiperaldosteronismo.

El estudio SHEP mostró que, al año, el 7,2% de los pacientes en el grupo CT y el 1% en el grupo placebo tuvieron $\text{K}^+ < 3,5$ mEq/L; estos pacientes tuvieron mayor riesgo de ictus y eventos cardíacos que los normopotasémicos. Sin embargo, la CT se asoció con una reducción del riesgo relativo de infarto no fatal y mortalidad coronaria, aun cuando tuvieran anomalías electrocardiográficas basales. (10)

Los resultados que en el estudio MRFIT asignaron a la CT mayor riesgo para eventos cardiovasculares secundarios a hipopotasemia en comparación con HCTZ fueron interpretados erróneamente, ya que la CT se asociaba con niveles menores de K^+ y también con menor mortalidad, de modo que no se justificaba una preferencia para la elección farmacológica sobre estas bases. (6)

RESULTADOS SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL

El primer estudio comparativo publicado evaluó HCTZ 100 mg/día con CT 50 mg/día y placebo en pacientes con PA diastólica ≥ 95 mm Hg. La CT produjo una reducción mayor de la presión arterial (25,1/10,1 mm Hg) y una reducción menor de K^+ (0,24 mEq/L) con respecto a la HCTZ (18,1/8,0 mm Hg y 0,47 mEq/L, respectivamente); ambas drogas mostraron reducción de la PA y del K^+ en comparación con el placebo. (11) Otro estudio comparó CT (50 mg/día) con dos niveles de dosis de la asociación HCTZ + triamtereno (25 + 50 mg/día y 50 + 100 mg/día); la eficacia hipotensora de la CT fue mayor que la de la asociación, significativa con respecto a la menor pero no a la mayor. De un modo esperable, se halló hipopotasemia en el grupo con CT pero no en los que recibían triamtereno. (12)

Un estudio de reemplazo de HCTZ por CT en la misma dosis (12,5 mg a 25 mg) en pacientes que no alcanzaban los objetivos de PA mostró una reducción

significativa ($p = 0,035$) de la presión sistólica, de 152 mm Hg (IC 95% 150-168 mm Hg) a 145 mm Hg (IC 95% 138-149 mm Hg), sin modificación significativa de la potasemia. (13)

Otros cuatro estudios con diseños diferentes y dosis que en la actualidad se consideran elevadas compararon CT con HCTZ, con resultados consistentes a favor de la CT con respecto a la HCTZ sola o combinada. (14)

En un estudio aleatorizado, de grupos paralelos, ciego simple, que incluyó 30 pacientes sin tratamiento antihipertensivo previo y en el que se utilizaron dosis bajas, HCTZ 25-50 mg/día vs. CT 12,5-25 mg/día, aun considerando la equivalencia 2:1 de las dosis, la CT produjo una reducción significativamente mayor de la PA sistólica demostrada con MAPA ($-12,4 \pm 1,8$ mm Hg vs. $-7,4 \pm 1,7$ mm Hg; $p < 0,054$) tanto en el promedio diario como en el nocturno ($-13,5 \pm 1,9$ mm Hg vs. $-6,4 \pm 1,8$ mm Hg; $p < 0,009$); lamentablemente, no se determinó la relación valle/pico. Los niveles de PA sistólica eran menores pero no significativos en las determinaciones de consultorio ($-17,1 \pm 3,7$ mm Hg vs. $-10,8 \pm 3,5$ mm Hg; $p = 0,84$) y las variaciones en la potasemia fueron similares. La diferencia en los valores nocturnos coincide con la vida media más prolongada y se relaciona con un perfil mejor para la prevención cardiovascular. (15)

RESULTADOS EN INDICADORES CARDIOVASCULARES Y PREVENCIÓN DE EVENTOS

En el comienzo del estudio MRFIT, los pacientes fueron asignados a CT o HCTZ en dosis de entre 50 y 100 mg/d. Fue el único estudio comparativo con un seguimiento suficientemente prolongado para observar eventos. A los 7 años, el Comité Consultivo del estudio recomendó que todos los pacientes recibieran CT en la dosis máxima de 50 mg, ya que la mortalidad era significativamente menor en esta rama. (16) En comparación con los pacientes asignados a HCTZ, los que recibieron CT tuvieron una tasa menor de eventos no fatales ($p = 0,0084$), coincidente con una PA sistólica menor ($p = 0,0067$). (15) La tendencia a una tasa mayor de eventos en el grupo HCTZ se revirtió con el cambio a CT. La CT (12,5-25 mg/día) fue la droga de inicio en el estudio SHEP, que fue el primero en demostrar una reducción significativa de la tasa de ictus en población añosa con HTA sistólica aislada. (10)

Una revisión reciente destaca que aunque ambas drogas han demostrado que reducen el riesgo en ensayos clínicos, los estudios mayores como HDFP, MRFIT, SHEP y ALLHAT han demostrado en forma más fehaciente la reducción de eventos cardiovasculares con CT que los estudios con HCTZ. (5) Aunque se han realizado ensayos clínicos de prevención de eventos con indapamida, no se han llevado a cabo estudios comparativos con otros diuréticos.

Existe evidencia más fuerte en eventos cardiovasculares con el empleo de CT. (6) El estudio SHEP evaluó los efectos de 12,5-25 mg de CT en 4.736 pacientes con HTA frente a placebo; se observaron una tasa

significativamente menor de ictus y una reducción (no significativa) de varios eventos cardiovasculares fatales y no fatales. (10) El estudio ALLHAT (17) consolidó la recomendación de la CT como droga de primera elección en el tratamiento de la HTA al demostrar beneficio por reducción de la insuficiencia cardíaca incidente. También se observaron efectos beneficiosos en el estudio HDFP. (5)

La IP demostró prevención de eventos cardiovasculares en personas mayores de 80 años en el estudio HYVET y en una asociación con IECA en prevención de ictus primario y secundario en el estudio PROGRESS. (18, 19)

¿CUÁLES SERÍAN LOS MOTIVOS PARA EL MAYOR USO DE LA HCTZ CON RESPECTO A LA CT?

Pareciera que los motivos no se relacionan con las características farmacológicas y la evidencia de los ensayos terapéuticos. Las conclusiones definitivas deberían obtenerse a partir de estudios comparativos y aleatorizados, suficientemente prolongados para evaluar eventos, y que incluyan el MAPA para determinar la relación valle/pico.

CONCLUSIONES

La preponderancia del uso de HCTZ sobre el de CT reconoce un origen preponderantemente comercial, ya que la HCTZ está más disponible en forma individual y en las combinaciones fijas con betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas del receptor de la angiotensina. La CT ha sido el diurético más utilizado en los estudios clínicos que demostraron prevención cardiovascular efectiva, con destacables ventajas farmacocinéticas y sobre la PA en dosis equivalentes. Incluso la IP muestra algunas ventajas comparativas. Varios autores consideran que la CT debería preferirse en las comparaciones futuras de asociaciones de drogas antihipertensivas. (1) La vida media prolongada superpone el efecto de dosis diarias y por este motivo dosis menores de CT tienen efectos antihipertensivos y metabólicos similares a los de dosis mayores de HCTZ. Pero la eficacia antihipertensiva es mayor con CT en la respuesta diaria y nocturna y en el tratamiento a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ernst ME, Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension. *N Engl J Med* 2009;361:2153-64.
2. Neff KM, Nawarskas JJ. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone in the management of hypertension. *Cardiol Rev* 2010;18:51-6.
3. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.
4. Ellison DH. Diuretic resistance: physiology and therapeutics. *Semin Nephrol* 1999;19:581-97.
5. Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. *Hypertension* 2004;43:4-9.
6. Moser M, Sica D, Cushman W, Jamerson K. Diuretics as monotherapy or as part of combination therapy for hypertension: an update. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10:726-34.

7. Ceylan K, Topal C, Erkok R, Sayarlioglu H, Can S, Yilmaz Y, et al. Effect of indapamide on urinary calcium excretion in patients with and without urinary stone disease. *Ann Pharmacother* 2005;39:1034-8.
8. Mallion JM, Asmar R, Boutelant S, Guez D. Twenty-four hour antihypertensive efficacy of indapamide, 1.5-mg sustained release: results of two randomized double-blind controlled studies. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32:673-8.
9. Tweeddale MG, Ogilvie RL, Ruedy J. Antihypertensive and biochemical effects of chlorthalidone. *Clin Pharmacol Ther* 1977;22:519-27.
10. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991;265:3255-64.
11. Bowlus WE, Langford HG. A comparison of the antihypertensive effect of chlorthalidone and hydrochlorothiazide. *Clin Pharmacol Ther* 1964;5:708-11.
12. Clark EC, Podolsky S, Thompson EJ. Double-blind comparison of hydrochlorothiazide plus triamterene therapy versus chlorthalidone therapy in hypertension. *South Med J* 1979;72:798-802.
13. Khosla N, Elliott WJ, Bakris GL. Are chlorthalidone and hydrochlorothiazide equivalent blood pressure-lowering medications? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005;7:354-6.
14. Elliott WJ, Grimm RH Jr. Using diuretics in practice-one opinion. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10:856-62.
15. Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, Steffensmeier JJ, Phillips BB, Zimmerman MB, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension* 2006;47:352-8.
16. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Mortality after 10 1/2 years for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation* 1990;82:1616-28.
17. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
18. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98.
19. Chapman N, Huxley R, Anderson C, Bousser MG, Chalmers J, Colman S, et al; Writing Committee for the PROGRESS Collaborative Group. Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on the risk of recurrent stroke according to stroke subtype and medical history: the PROGRESS Trial. *Stroke* 2004;35:116-21.