

La clortalidona no se asocia con menos eventos cardiovasculares o muerte que la hidroclorotiazida en ancianos y presenta una mayor incidencia de hipokalemia

Chlorthalidone is not associated with fewer adverse cardiovascular events or deaths than hydrochlorothiazide in older adults and carries a greater incidence of hypokalemia

Dhalla IA y col. Ann Intern Med. 2013;158:447-455.

Objetivos

Comparar la efectividad y seguridad de clortalidona e hidroclorotiazida en ancianos.

Diseño, lugar y pacientes

Estudio de cohorte retrospectivo realizado en Ontario, Canadá. Incluyó individuos hipertensos mayores de 65 años en tratamiento de reciente comienzo con clortalidona o hidroclorotiazida, que no hubieran sido internados por insuficiencia cardíaca, accidente cerebro-vascular (ACV) o infarto de miocardio (IAM) en el último año.

Intervención

Cada paciente bajo tratamiento con clortalidona se pareó con

Tabla 1. eficacia y seguridad de clortalidona e hidroclorotiazida.

Resultado	Grupo Clortalidona	Grupo Hidroclorotiazida	Hazard ratio ajustado* (IC95%)
	Eventos por 100 persona-años, n	Eventos por 100 persona-años, n	
Primario compuesto**	3,2	3,4	0,93 (0,81 a 1,06)
Internaciones con hipokalemia	0,69	0,27	3,06 (2,04 a 4,58)
Internaciones con hiponatremia	0,69	0,49	1,68 (1,24 a 2,28)

*Ajustado por diferencias basales en el uso de otros antihipertensivos (no diuréticos). ** Muerte por cualquier causa u hospitalización por insuficiencia cardíaca, ACV o IAM.

Conclusiones

De acuerdo a la prescripción habitual, la clortalidona en ancianos no se asoció con menos eventos cardiovasculares o muertes que la hidroclorotiazida. Sin embargo, presentó una

dos pacientes bajo tratamiento con hidroclorotiazida en base a sexo, edad, año de comienzo del tratamiento y puntaje de propensión. En la población total del estudio, el 34,8% recibía clortalidona y el 65,2% hidroclorotiazida.

Medición de resultados principales

Se estableció un punto final primario compuesto de muerte por cualquier causa u hospitalización por insuficiencia cardíaca, ACV o IAM. Los puntos finales en cuanto a seguridad fueron las internaciones con hipokalemia o hiponatremia.

Resultados principales

Se resumen en la tabla 1.

mayor incidencia de anomalías electrolíticas, particularmente, hipokalemia.

Fuente de financiamiento: Ministerio de Salud de Ontario.

Comentario

Este trabajo reaviva la controversia acerca de si la clortalidona es superior o no a la hidroclorotiazida para el tratamiento de la hipertensión arterial. Existen varios estudios en la literatura que apoyan una u otra hipótesis, representados fundamentalmente por dos meta-análisis: el primero, por Psaty y col¹. no encontró diferencias entre clortalidona vs. otros diuréticos, si bien incluyó sólo 3 estudios, la comparación no fue en todos los casos contra hidroclorotiazida y no incluyó 4 importantes estudios (ALLHAT, ACCOMPLISH, ANBP2 y HDFP) que favorecen a la clortalidona sobre la hidroclorotiazida; el segundo, por Roush y col². incluyó 9 estudios, 6 con clortalidona y 3 con hidroclorotiazida, demostrando una reducción en la incidencia de eventos cardiovasculares 21% mayor con la primera. Puntualmente, en el trabajo de Dhalla y col. deben tenerse en cuenta dos aspectos diferentes: la efectividad y la seguridad de las drogas en cuestión. En el caso de la efectividad cabe destacar que: a) se incluyeron sólo ancianos (mayores de 65 años), grupo etéreo en el cual los diuréticos en general han demostrado especial utilidad^{3,4}, lo cual podría disminuir las diferencias entre las drogas comparadas; b) en el grupo tratado con clortalidona era más frecuente el uso de beta-bloqueantes que en el grupo tratado con hidroclorotiazida, lo cual pudo haber enmascarado los beneficios de la clortalidona, dado que los beta-bloqueantes son antihipertensivos menos efectivos en ancianos⁵ (de todos modos, el resultado se mantuvo luego de ajustar por esta diferencia); c) el estudio utiliza el puntaje de propensión, que tiene en cuenta sólo las variables medidas -mientras que la aleatorización permite equilibrar tanto las variables medidas como las no medidas entre los grupos de comparación- lo cual implica que ambos grupos seguramente diferían en más variables que las repor-

tadas, afectando los resultados, y por último, d) no analizan el uso de combinaciones de drogas a dosis fijas (mucho más ampliamente disponibles para hidroclorotiazida que para clortalidona) vs. la utilización de comprimidos por separado y el impacto que esto pudo haber tenido sobre la adherencia al tratamiento. En cuanto a la seguridad, la observación de que clortalidona se asocia con más hipokalemia que hidroclorotiazida es contraria a un meta análisis de 108 estudios⁶ que encontró reducciones similares en el potasio entre las dos drogas, utilizadas a dosis entre 12,5 y 25 mg. Por otra parte, en el estudio de Dhalla y col., la mayoría de los pacientes en el grupo clortalidona (70%) recibían 25 mg de la droga, mientras que la mayoría del grupo hidroclorotiazida (67%) recibía 12,5 mg, lo que podría explicar la diferencia hallada en cuanto a alteraciones electrolíticas.

Conclusiones de la comentadora: si bien la evidencia es controvertida, parecería que la clortalidona es levemente superior a la hidroclorotiazida en cuanto a la reducción de eventos cardiovasculares, sin mayores riesgos en la seguridad si se la utiliza en dosis adecuadas. Sin embargo, dado que la mayoría de los pacientes hipertensos requieren más de una droga para lograr las metas⁷, que el uso de combinaciones a dosis fijas ha demostrado mejorar la adherencia al tratamiento⁷ y que la mayoría de las combinaciones fijas con diuréticos son en base a hidroclorotiazida, ésta parecería ser una opción más razonable en la práctica clínica cuando se requiera más de una droga, al menos hasta que ensayos clínicos aleatorizados especialmente diseñados demuestren una contundente superioridad de clortalidona, o hasta que se encuentren disponibles en nuestro medio asociaciones fijas con esta droga.

Jessica Barochiner [Sección Hipertensión Arterial, Servicio de Clínica Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires.

jessica.barochiner@hospitalitaliano.org.ar. La autora declara que no existen conflictos de interés.]

Barochiner Jessica. La clortalidona no se asocia con menos eventos cardiovasculares o muerte que la hidroclorotiazida en ancianos y presenta una mayor incidencia de hipokalemia. Evid Act Pract Ambul. 2015;18(1):12 Ene-Mar. **Comentado de: Dhalla I, et al. Chlorthalidone Versus Hydrochlorothiazide for the Treatment of Hypertension in Older Adults.** Ann Intern Med. 2013;158(6):447-455. PMID: 23552325.

Referencias

1. Psaty BM, y col. Meta-analysis of health outcomes of chlorthalidone-based vs nonchlorthalidone-based low-dose diuretic therapies [Letter]. JAMA. 2004;292:43-4.
2. Roush GC, y col. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. Hypertension. 2012;59:1110-7.
3. SHEP Co-operative Research Group. 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). JAMA. 1991;265:3255-3264.
4. Beckett NS, y col. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med. 2008;358:1887-1898.
5. Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension a meta-analysis. CMAJ 2006; 174:1737-1742.
6. Ernst ME, y col. Meta-analysis of dose-response characteristics of hydrochlorothiazide and chlorthalidone: effects on systolic blood pressure and potassium. Am J Hypertens. 2010;23:440-6.
7. Mancia G, y col. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of arterial hypertension. J Hypertens. 2013;31(7):1281-357.