

# CLORTALIDONA

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes  
18-Junio-2008

## 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Clortalidona

**Indicación clínica solicitada:** Hipertensión arterial esencial y secundaria, en monoterapia o combinación con otros fármacos antihipertensivos.

**Autores / Revisores:** Eva M<sup>a</sup> Fernández López de Vicuña, Ana Lozano Blázquez.

**Declaración Conflicto de Intereses de los autores:** Ver declaración en anexo al final del informe.

## 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Servicio que efectuó la solicitud:** Nefrología

**Justificación de la solicitud:** Los diuréticos tiazídicos se consideran de primera elección en el tratamiento de la HTA. Se ha optado por clortalidona por ser útil en monoterapia y porque presenta algunas diferencias de eficacia respecto a hidroclorotiazida (tiazida más utilizada actualmente). Se utilizaría para continuación del tratamiento antihipertensivo durante el ingreso en pacientes tratados ambulatoriamente con tiazidas, pues actualmente no se dispone de ninguna en la Guía Farmacoterapéutica.

**Fecha recepción de la solicitud:** 15/02/2008

**Petición a título:** Consenso + Jefe de Servicio

## 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO <sup>1</sup>

**Nombre genérico:** Clortalidona

**Nombre comercial:** Higrotona®

**Laboratorio:** Norvartis

**Grupo terapéutico:** Diuréticos (sulfamidas, solas)

**Código ATC:** C03BA

**Vía de administración:** Oral

**Tipo de dispensación:** Receta médica

**Vía de registro:** Nacional

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código	Coste por unidad PVP con IVA
Higrotona® Comprimidos orales 50 mg	30 comprimidos	7695622	2,54

## 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA. <sup>1, 2</sup>

### 4.1 Mecanismo de acción.

- Como antihipertensivo: La clortalidona es un diurético sulfamídico, relacionado estructuralmente con las tiazidas. Su mecanismo de acción no está bien determinado, pero parece secretarse activamente al lumen de la nefrona, desde donde bloquea los sistemas de transporte iónico a nivel de los túbulos contorneados distales (TCD). El incremento de la carga osmótica del filtrado ocasiona la liberación de más agua. La clortalidona se engloba dentro de los diuréticos de bajo techo. Favorece la eliminación del 5-10% del sodio total filtrado, así como la de potasio, magnesio y bicarbonato, aunque no suele modificar el pH urinario. No obstante, se han descrito casos de alcalosis metabólica hipopotasémica o hipoclorémica.

Su mecanismo de acción antihipertensivo no se conoce bien. A corto plazo produce una reducción de la volemia, pero a la larga se activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el volumen plasmático vuelve a los niveles basales. Se cree que sus efectos antihipertensivos a largo plazo se deben a una disminución de las resistencias periféricas, pues son vasodilatadores directos.

- Como antidiurético: Además de estos efectos diuréticos, la clortalidona paradójicamente presenta una actividad antidiurética en caso de diabetes insípida nefrótica, a través de un mecanismo de acción desconocido.

#### **4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación** <sup>3, 4</sup>

AEMyPS: (01/04/1968)

- Tratamiento de la HTA, tanto sola como asociada a otros fármacos antihipertensivos.
- Tratamiento de los edemas asociados a insuficiencia cardiaca, cirrosis hepática (ascitis) o enfermedad renal, incluyendo insuficiencia renal o síndrome nefrótico.
- Reducción de la poliuria en pacientes con diabetes insípida nefrótica.

FDA (26/02/1981)

- Tratamiento de la HTA, tanto sola como asociada a otros fármacos antihipertensivos.
- Tratamiento de los edemas asociados a insuficiencia cardiaca, cirrosis hepática (ascitis) o enfermedad renal, incluyendo insuficiencia renal o síndrome nefrótico.

#### **4.3 Posología** <sup>1</sup>

Adultos, oral

- \* Hipertensión arterial: inicialmente 25 mg/24 horas, que podría aumentarse a 50 mg/24 horas en caso de ser necesario.
- \* Edema: Dosis de inicio de 25-50 mg/24 horas, aunque podría aumentarse hasta 100-200 mg/24 horas. La dosis de mantenimiento de 25-50 mg/24 horas o en días alternos.
- \* Diabetes insípida: Dosis de inicio de 100 mg/24 horas; mantenimiento con 50 mg/24 horas.

Niños, oral

- \* Se ha empleado en hipertensión arterial a dosis de 0,3 mg/kg/24 horas, hasta un máximo de 2 mg/kg/24 horas o 50 mg/24 horas.

Nota: En EEUU se dispone de un preparado con mayor biodisponibilidad, por lo que se sugieren dosis que oscilan entre 15 y 50 mg/día en HTA y entre 30 y 120 mg/día para el edema.

#### **4.4 Farmacocinética.** <sup>1,2</sup>

La clortalidona se absorbe de manera irregular en el tubo digestivo y la biodisponibilidad varía según la preparación que se use. Su semivida de eliminación es de 40 a 60 horas y se une ampliamente a los eritrocitos; el receptor al cual se une parece ser la anhidrasa carbónica. No se une ampliamente a proteínas plasmáticas y se excreta principalmente inalterada por orina. Atraviesa la barrera placentaria y se excreta en leche materna.

### **5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.**

#### **5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada**

Al tratarse de un fármaco tan antiguo, se presenta la siguiente tabla resumen con la descripción y resultados principales de los ensayos comparativos de fármacos antihipertensivos que incluyeran diuréticos tiazídicos <sup>5</sup>.

ESTUDIO	Pobl.	Fármacos	Resultados RR(IC 95%)	Comentarios	Referencia
IPPPSH 1985	6,357	Tiazida Oxprendolol	Eficacia Similar		J Hypertens 1985;3:379-392
HAPPY 1987	6,569	Tiazida BB	Eficacia Similar		J Hypertens 1987;5:561-572
MILD HYP. STUDY 1993	902	Clortalidona, Acebutolol, Doxazosina Amlodipino, Enalapril	Eficacia Similar		JAMA 1993;270:713-724
CASTEL 1994	351	Clortalidona+atenolol Nifedipino Clonidina	Eficacia Similar		JPN Heart J 1994;35:589-600
GLANT 1995	1936	Calcioantagonista Delapiridol	Eficacia Similar		Hypertens Res 1995;18(3):235-44
MIDAS 1996	883	Hidroclorotiazida Isradipino	HCTZ mejor en Eventos CV: 3.7%vs 5.65% p 0,07		JAMA 1996;276:785-791
VHAS 1997	1414	Clortalidona Verapamil	Eficacia Similar		J Hypertens 1997;15:1337-1344
CAPP 1999	10,985	Diurético o BB Captopril	Diurético/BB mejor en ACV 1,28 (1,03-1,58)		Lancet, 1999, 353:611-616
STOP2 1999	6,614	Diurético o BB IECA Calcioantagonista	IECA mejor que ACA en IAM 0,77 (0,61-0,96) IC 0,76 (0,63-0,97)		Lancet, 1999, 354:1751-1756
NICS-EH 1999	429	Nicardipino Tiazida	Eficacia Similar	HVI 30% TA 2/3	Hypertensión 1999;34:1129-33
NORDIL 2000	10,881	Diurético o BB Diltiazem	Diltiazem mejor en ACV 0,80 (0,65-0,99)		Lancet 2000;356:359-365
INSIGHT 2000	6,321	Diurético Nifedipino	Diurético mejor en IAM fatal 3,22 (1,18-8,80) IC 2,20 (1,07-4,49)		Lancet 2000;356:366-372
ALLHAT 2000	24,335	Clortalidona Doxazosina	Diurético mejor en : ACV 1,19(1,01-1,40) CV combinada 1,25 (1,17-1,33) IC 2,04 (1,79-2,32)	Interrupción	JAMA 2000;283:1967-75
LIFE 2002	9193	Losartán Atenolol	Losartán mejor en ACV 0,75 (0,63-0,89)	Alto RCV/HVI	Lancet, 2002;359-995-1003
ALLHAT 2002	33,357	Clortalidona Lisinopril Amlodipino	Diurético superior a IECA en: ACV 1,15 (1,02-1,30) CV combinada 1,10 (1,05-1,16) Angor 1,11 (1,03-1,20) Diurético superior a ACA en IC 1,38(1,25-1,52)		JAMA 2002;288:2981-97
CONVINCE 2002	16,002	Verapamil Diurético o BB	Eficacia Similar		JAMA 2003;283:2073-82
ANBP2 2003	6,083	Diurético IECA	Diurético superior a IECA en: ACV 1,91 (1,04-3,50) IECA superior a diurético en eventos CV no fatales 0,85 (0,74-0,99) IAM 0,68 (0,47-0,98)		N Eng J Med 2003;348:583-592

Nota: No se recogen algunos ensayos específicos, como los realizados en prevención secundaria de ACV (TEST, PROGRESS, Dutch TIA), en negros nefrópatas (AASK) o que miden efectos en carótidas (ELSA)

## 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

El ensayo **ALLHAT 2002**<sup>6</sup> (*Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*) constituye el mayor estudio realizado en hipertensos sobre la prevención del ataque cardíaco con un tratamiento antihipertensivo e hipolipemiante. Se trata de un ensayo clínico randomizado, doble ciego, con grupo control activo (clortalidona), multicéntrico, de 5 años de seguimiento, realizado por iniciativa de un organismo público de Estados Unidos (National Heart Lung and Blood Institute).

- **Objetivo:** determinar si el tratamiento antihipertensivo con IECA (lisinopril), antagonistas del calcio (amlodipino) o alfa-bloqueantes (doxazosina) disminuye la incidencia de cardiopatía isquémica mortal o infarto de miocardio no mortal en mayor medida que los diuréticos tiazídicos (clortalidona).
- **Criterios de inclusión:** Inicialmente se incluyeron más de 42.000 pacientes mayores de 55 años, hipertensos (estadio 1 o 2) con al menos un factor de riesgo cardiovascular (DM2, tabaquismo actual, IAM o ACV previo de más de 6 meses de evolución, HVI demostrada por ecocardiografía o ECG, enfermedad arteriosclerótica, HDL < 35 mg/dl). Se excluyeron pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca demostrada (FE < 35%).
- **Grupos de tratamiento:** Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir clortalidona (12.5 a 25 mg/d), amlodipino (2.5 a 10 mg/d), lisinopril (10 a 40 mg/d) o doxazosina (1-8 mg). **La rama de la doxazosina se suspendió** antes de terminar el estudio por la clara superioridad de la clortalidona en prevenir los eventos cardiovasculares, especialmente la insuficiencia cardíaca. La población final del ensayo (sin la rama de doxazosina) fue de 33.357 pacientes. El objetivo era conseguir una TA inferior a 140/90 mmHg para lo cual se ajustaba el fármaco asignado hasta alcanzar la dosis máxima y si era necesario se añadían otros antihipertensivos. En todos los pacientes se recomendaban las medidas no farmacológicas pertinentes.
- **Variable principal:** Resultado combinado de mortalidad por enfermedad coronaria o IAM no fatal.

- **Variables secundarias:** mortalidad, ACV, incidencia combinada de eventos coronarios (revascularización coronaria, hospitalización por angina, etc.) e incidencia combinada de eventos cardiovasculares (ictus, tratamiento ambulatorio por angina, insuficiencia cardiaca, arteriopatía periférica, etc), otras variables (cáncer, valores de creatinina, etc).
- **Resultados (tras seguimiento medio de 5 años):**
  - La clortalidona resultó tan eficaz como amlodipino y lisinopril en la prevención de enfermedad coronaria fatal e infarto no fatal (Variable primaria). Tampoco se encontraron diferencias de eficacia en la prevención de la mortalidad total, angina hospitalizada, enfermedad arterial periférica, ni en la variable combinada de enfermedad coronaria.
  - Clortalidona resultó más eficaz que lisinopril en la prevención de ACV, enfermedad cardiovascular combinada y angina. También resultó superior a amlodipino y lisinopril en la prevención de IC.
  - No hubo diferencias entre los tres grupos de tratamiento en la aparición de enfermedad renal terminal, muerte por fallo renal, ni alteración de la función renal.
  - En el subgrupo de pacientes diabéticos, la clortalidona ha demostrado también prevenir la aparición de insuficiencia cardiaca mejor que IECA y calcioantagonistas. No se detectaron diferencias entre los tres grupos de tratamiento en las otras variables cardiovasculares.
  - El número de abandonos por RAM fue menor en el grupo de clortalidona (2.3%) y amlodipino (2.2%) que en el de lisinopril (3.3%).
  - Las diferencias entre clortalidona y lisinopril en la incidencia de IC y ACV no aparecen en el subgrupo de pacientes de raza blanca.
  - Los pacientes tratados con lisinopril necesitaron medicación adicional en mayor porcentaje que los tratados con los otros dos fármacos (43% L vs 39.5% A vs 40.7% C).
- **Conclusiones: los diuréticos tiazídicos (clortalidona) deben considerarse fármacos de elección en el tratamiento de HTA, dada su buena relación coste-beneficio.**
- **Limitaciones**<sup>7</sup>: algunos autores han criticado la no inclusión de  $\beta$ -bloqueantes, la imprecisión sobre las asociaciones de fármacos, extrapolación de los datos obtenidos con cada medicamento a otros de su grupo, posibles deficiencias en el diagnóstico de la insuficiencia cardiaca, utilización de los resultados obtenidos en las variables secundarias para establecer las conclusiones, etc.

El ensayo **ANBP2**<sup>8</sup> (*Second Australian Blood Pressure Study*) publicado en 2003, compara el tratamiento de la HTA con IECA o tiazidas en 6083 pacientes hipertensos (TA igual o superior a 160/90), de edad comprendida entre 65 y 84 años (72 años de media). El estudio **no era ciego**, tanto los pacientes como los médicos conocían cual era el tratamiento asignado. Como fármacos de segundo o tercer escalón se emplearon betabloqueantes, calcioantagonistas o alfabloqueantes. Los resultados fueron los siguientes:

VARIABLES PRIMARIAS	TASA de INCIDENCIA %		RR (IC 95%)	RR (IC 95%)	
	IECA	IAZ		HOMBRES	MUJERES
Mortalidad total	15.7	17.1	NS	NS	NS
Mortalidad total + primeros episodios CV	41.9	45.7	NS	0.83 (0.71-0.97)	NS
Mortalidad total + todos episodios CV	56.1	59.8	0.89 (0.79-1.00)	0.83 (0.71-0.97)	NS

El estudio contradecía aparentemente al ALLHAT, pero a la vez presentaba muchas limitaciones, tanto por el diseño del estudio (no ciego), número de pacientes incluidos (6000 vs 33000), tipo de variables medidas, ausencia de datos sobre cumplimiento, número de abandonos por RAM (cabe destacar el alto porcentaje de pacientes que no finalizaron el tratamiento, 42% de los tratados con IECA y 38% con diuréticos) y los resultados contradictorios en subcategorías; por tanto, no es equiparable al ALLHAT. **No parece que este estudio sea capaz de concluir que los IECA son preferibles frente a tiazidas.**

### 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

- JAMA 2003<sup>9</sup>: incluye 42 ensayos clínicos realizados en más de 192.000 pacientes el los que se evaluaba la eficacia y seguridad de diversos antihipertensivos utilizados en la práctica. Concluyen que los diuréticos tiazídicos a dosis bajas son el tratamiento de primera línea más eficaz para la prevención de la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular.

### 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

El consenso JNC (Joint Committee on Prevention, Detection, Evaluation and the Treatment of High Blood Pressure) sobre HTA ha recomendado como primera línea de tratamiento las tiazidas desde su primer informe en 1976. Sólo en su IV informe (1988) incluyó además  $\beta$ -bloqueantes, IECA y calcioantagonistas, y en el siguiente (1993) mantuvo tiazidas y  $\beta$ -bloqueantes. El hecho de que la OMS en sus dos informes (1993 y 1997) optara por colocar en el mismo escalón a todos los antihipertensivos fue motivo de polémica y de graves acusaciones<sup>10</sup>. En junio de 2003, con intención de continuar las recomendaciones de la OMS, las Sociedades Europeas (entre ellas la española) de Hipertensión y de Cardiología (ESH-ESC), publicaron su primera guía sobre HTA. Sin embargo, ese mismo mes la OMS envió a la misma revista su 3ª revisión, pero la ESH-ESC ya había aceptada y publicada. **La OMS, en este último informe de 2003**<sup>11</sup>, **recomienda como primera elección el tratamiento con tiazidas**, realiza consideraciones matizadas acerca de los objetivos de PA y valora con distancia los resultados de los ensayos clínicos. ESH-ESC, sin embargo, optó por recomendar cualquier tipo de antihipertensivo y por insistir en la necesidad del control estricto de la TA. El informe de la OMS se publicó en noviembre de 2003, pocos días antes de la anunciada versión completa del **JNCVII**<sup>12</sup>, **en la que los diuréticos se sitúan ya como tratamiento de primera elección**. Contra todo pronóstico, **las guías ESH-ESC actualmente continúan con las recomendaciones antiguas de la OMS** y mantienen en el mismo escalón a diuréticos,  $\beta$ -bloqueantes, IECA y calcioantagonistas, añadiendo además a los ARA-II<sup>13</sup>. Estas son las recomendaciones de otras guías consultadas:

- NICE 2006<sup>14</sup>: las tiazidas están consideradas como primera línea en pacientes de  $\geq 55$  años o en pacientes de raza negra, al mismo nivel que los calcioantagonistas. En menores de 55 años, el fármaco de elección es un IECA (o un ARA-II). Se recomiendan pautas cómodas (preferiblemente una toma diaria).
- SIGN 2007<sup>15</sup>: esta guía escocesa sigue las mismas recomendaciones que la NICE, es decir, en primera línea tiazidas o calcioantagonistas. También en menores de 55 años, el fármaco de elección es un IECA (o un ARA-II).
- CHEP 2007<sup>16</sup>: guía canadiense, recomienda como primera línea diuréticos tiazídicos en monoterapia (grado evidencia A), o bien dihidropiridinas o ARA-II (ambos con grado B).

### OPINIONES DE EXPERTOS

- En una carta al director publicada en JAMA en 2004<sup>17</sup>, se comparan directa e indirectamente los diferentes diuréticos utilizados en los ensayos (clortalidona vs otras tiazidas), observando que en las variables principales estudiadas no hay diferencias entre ellos.
- En 2006, los mismos autores publican un comentario<sup>18</sup> en el que critican los últimos ensayos sobre antihipertensivos (LIFE, VALUE, INVEST, ASCOT) que pretenden situar a los  $\beta$ -bloqueantes en primera línea. Los ensayos como este deberían tener como comparador diuréticos (tiazidas) a dosis bajas, para demostrar realmente su superioridad frente a la terapia de primera línea; mientras tanto, los  $\beta$ -bloqueantes se consideran fármacos antihipertensivos de segunda elección.

### EVALUACIÓN POR ORGANISMOS INDEPENDIENTES

- NPS NEWS 2003<sup>19</sup>: este artículo del servicio de salud australiano, a la vista de los resultados de ensayos y metanálisis recientes, sitúa a las tiazidas a dosis bajas en monoterapia como fármacos de primera elección en el tratamiento antihipertensivo.

- Saclyte 2003<sup>5</sup>: dentro de los ensayos clínicos en HTA realizados durante los últimos años, destaca por su amplitud, tamaño y duración el ALLHAT, cuyos resultados refuerzan las evidencias a favor de las tiazidas como antihipertensivos eficaces y seguros en primera línea de tratamiento. La lógica clínica y farmacológica recomiendan iniciar con monoterapia e ir ajustando en función de cada paciente.
- El ojo de Markov 2004<sup>10</sup>: tras la publicación del ensayo ALLHAT y del metanálisis posterior, quedan demostradas las ventajas comparativas de los diuréticos en el tratamiento de la HTA. Además, en términos de eficiencia también son superiores al resto de antihipertensivos.
- Notas farmacoterapéuticas 2007<sup>20</sup>: las tiazidas a dosis bajas continúan recomendadas como los fármacos de primera elección en la mayoría de las guías sobre HTA. Los sólidos argumentos derivados del ALLHAT y el posterior metanálisis de Psaty permanecen aún vigentes.
- Boletín terapéutico andaluz 2006<sup>7</sup>: la selección del tratamiento antihipertensivo de primera línea es un tema controvertido. Tras la publicación de los resultados del estudio ALLHAT, la mayoría de las guías coinciden en recomendar diuréticos tiazídicos a dosis bajas como primera elección, incluidos los pacientes con DM tipo 2 y los de edad avanzada, por su eficacia y tolerabilidad comparables al resto de fármacos, su bajo coste y las tasas de reducción del riesgo cardiovascular. También parece que, a la hora de combinar fármacos, es recomendable la inclusión siempre de una tiazida a dosis bajas.

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

### 6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)<sup>1</sup>

- Digestivas: náuseas, vómitos, calambres abdominales, anorexia, diarrea, estreñimiento, flatulencias, gastritis, pancreatitis.
- Hepáticas: ictericia colestática intrahepática.
- Cardiovasculares: hipotensión e hipotensión ortostática, especialmente en ancianos, con dosis altas o asociada a otros antihipertensivos, que disminuyen a lo largo del tratamiento.
- Neurológicas / psicológicas: mareo, cefalea, vértigo, parestesia e insomnio.
- Genitourinarias: reducción de la libido e impotencia sexual. Insuficiencia renal transitoria y nefritis intersticial.
- Alérgicas / dermatológicas: reacciones de hipersensibilidad con prurito, urticaria, erupciones exantémicas, dermatitis exfoliativa y vasculitis necrotizante. Fotosensibilidad.
- Osteomusculares: se han notificado casos de miastenia, probablemente a consecuencia de la hipomagnesemia.
- Oculares: visión borrosa y miopía, edema palpebral, dolor ocular y conjuntivitis infecciosa.
- Hematológicas: muy raramente se han descrito anemia hemolítica y aplásica, leucopenia, agranulocitosis, trombopenia y neutropenia.
- Hidroelectrolíticas: se han descrito casos de hipopotasemia, más intensa que con hidroclorotiazida o furosemida, hiponatremia, hipo magnesemia, especialmente en caso de insuficiencia hepática o renal o en enfermedad coronaria, hipofosfatemia e hipocloremia, con alcalosis metabólica hipoclorémica, normalmente en las dos primeras semanas de tratamiento. Incremento de los valores de nitrógeno ureico e hipercalcemia transitoria y asintomática, que se normaliza en 2-4 semanas a pesar de continuar el tratamiento.
- Metabólicas: existen datos contradictorios, aunque la clortalidona podría dar lugar a hiperglucemia; hiperuricemia y gota, especialmente en tratamientos prolongados, hipercolesterolemia con incremento del LDL y VLDL (sin afectarse HDL), e hipertrigliceridemia.

### 6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

- SHEP (subgrupo)<sup>21</sup>: estudio retrospectivo de un subgrupo de pacientes del ensayo de SHEP (que investigaba los efectos del tratamiento basado en bajas dosis de diuréticos sobre

la incidencia de accidente cerebrovascular (ACV) en pacientes ancianos con hipertensión sistólica aislada), en el que se observa un buen perfil de seguridad a largo plazo de las tiazidas a dosis bajas; las alteraciones metabólicas que producen tienen escasa relevancia clínica. Incluso muestra que la reducción absoluta del riesgo que se obtiene con clortalidona a dosis bajas es del doble en diabéticos, comparados con diabéticos.

- NEJM, 2000<sup>22</sup>: Estudio de una cohorte de 12.550 adultos no diabéticos. Se mide la incidencia de aparición de diabetes mellitus tipo 2 a los 3 y 6 años. El estudio muestra riesgo bajo de desarrollo de DM tipo 2 en pacientes hipertensos a tratamiento con tiazidas a dosis bajas, no superior al que presentaría un hipertenso sin tratamiento farmacológico. Sólo los betabloqueantes mostraron una incidencia ligeramente superior a DM.
- ALLHAT 2002<sup>23</sup>: las alteraciones metabólicas asociadas a clortalidona (hipopotasemia, hiperglucemia, hipercolesterolemia, etc) no se tradujeron en un mayor porcentaje de eventos cardiovasculares o en un aumento de la mortalidad total. El pronóstico de la diabetes inducida por tiazidas es distinto al de los casos aparecidos espontáneamente.
- Diabetes Care, 2004<sup>24</sup>: estudio de cohorte con 100.000 pacientes se mide la incidencia diferencial de diabetes a los 5 años de tratamientos con los diversos antihipertensivos, no encontrándose diferencias entre ellos.
- SHEP- extendido<sup>25</sup>: 10 años de seguimiento adicionales a los 4,4 que duró el doble ciego (se comparaban los efectos de clortalidona de 12,5 a 25 mg/ día frente a placebo en pacientes con HTA sistólica). Los incrementos de glucosa ligados a la utilización de tiazidas no tuvieron repercusión clínica. Los nuevos casos de diabetes en el grupo de clortalidona no presentaron mayor mortalidad total ni cardiovascular que los no diabéticos. Se concluye que los beneficios cardiovasculares de las tiazidas se mantienen en diabéticos

### 6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

#### METANÁLISIS

- Diabetes Care, 2004<sup>26</sup>: Los estudios disponibles son de escasa calidad metodológica o sometidos a sesgos, por lo que están lejos de ser concluyentes a la hora de definir la incidencia de aparición de diabetes tipo II con los diferentes grupos de antihipertensivos.

#### EVALUACIÓN POR ORGANISMOS INDEPENDIENTES

- EL ojo de Markov, 2005<sup>27</sup>: los resultados a largo plazo del SHEP confirman los beneficios de la clortalidona en diabéticos y que la diabetes asociada a tiazidas tiene mejor pronóstico que la diabetes espontánea.
- Boletín terapéutico andaluz, 2006<sup>7</sup>: las recomendaciones en la selección del tratamiento antihipertensivo cuando coexisten otras enfermedades o factores de riesgo presentan discrepancias en función de las guías, pero de forma mayoritaria las tiazidas se consideran de uso preferente (salvo contraindicación absoluta), también en pacientes de edad avanzada

### 6.4. Precauciones de empleo en casos especiales<sup>1,2</sup>

#### Precauciones

- Insuficiencia Renal: la clortalidona reduce la tasa de filtración glomerular, pudiendo aumentar la azotemia, Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia renal suelen mostrarse resistentes al tratamiento con tiazidas, por lo que se recomienda evaluar periódicamente la efectividad del tratamiento. No utilizar en insuficiencia renal grave, con creatinina sérica superior a 2,5 mg/dl.
- Insuficiencia hepática: en insuficiencia hepática, y especialmente en cirrosis hepática alcohólica, los diuréticos pueden desencadenar una encefalopatía hepática y coma hepático a consecuencia de la hipopotasemia. También pueden darse arritmias cardíacas por la posible hipomagnesemia.
- Diabetes: aunque hay datos contradictorios al respecto, la clortalidona parece incrementar ligeramente los niveles de glucosa, se recomienda monitorizar periódicamente la glucemia.
- Hiperuricemia e historial de gota: los diuréticos tiazídicos y afines suelen producir aumentos

asintomáticos de ácido úrico, y en casos especiales podrían precipitar un ataque agudo de gota, especialmente en tratamientos prolongados y a altas dosis. las mujeres ancianas son más susceptibles de padecer tofos.

- Dislipemia: la clortalidona parece incrementar ligera y transitoriamente los niveles de colesterol total y triglicéridos.
- Hipovolemia y depleción de electrolitos: hipovolemia sintomática, hipopotasemia, hipocloremia. No debe nunca iniciarse un tratamiento con clortalidona sin antes normalizar el posible desequilibrio hidroelectrolítico que presenta el paciente
- Hipotensión: sobre todo en personas mayores y en aquellas con cuadros que predispongan hacia la depleción hidrosalina, como pacientes con vómitos o diarrea intensa. estos efectos hipotensores parecen ser especialmente intensos con la clortalidona, incluso más que para hidroclorotiazida o furosemida, debido a sus potentes efectos y prolongada semivida. La hipotensión podría favorecer la aparición de shock cardiovascular y precipitar un infarto agudo de miocardio o de una vasculopatía cerebral.
- Hiperparatiroidismo: clortalidona interfiere con la eliminación renal del calcio, aumentando sus niveles plasmáticos. se pueden enmascarar síntomas de hiperparatiroidismo, por lo que se recomienda suspender la clortalidona si se van a realizar pruebas de funcionalidad de las glándulas paratiroides.
- Porfiria: la clortalidona se ha asociado con la aparición de un cuadro similar a una porfiria cutánea parda.
- Lupus eritematoso: se han descrito casos de exacerbación de los síntomas del lupus eritematoso sistémico, por lo se recomienda valorar su utilización en estos pacientes.
- Fotosensibilidad: Se recomienda evitar la exposición solar directa o los baños de rayos uva mientras se utiliza la clortalidona.

**Contraindicaciones:** alérgicos a sulfamidas y derivados, insuficiencia renal grave (ClCr <30 ml/min, Cr>2,5 mg/dl) y gota.

#### Interacciones

- Anticoagulantes (warfarina): hay estudios en los que se ha registrado posible inhibición del efecto anticoagulante.
- Digitálicos (digoxina): posible potenciación de la toxicidad del digitálico debido a la eliminación de potasio causada por el diurético, con riesgo de arritmias.
- IECA (captoprilo, enalaprilo): posible potenciación de la toxicidad con hipokalemia.
- Este medicamento puede aumentar los valores en sangre de: calcio, colesterol, creatinina, LDL-colesterol, triglicéridos, ácido úrico, urea y glucosa.

## 7. AREA ECONÓMICA <sup>1</sup>

### 7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Se compara clortalidona con otros fármacos que son considerados como primera línea en las Guías de Práctica Clínica, así como con torasemida, pues hasta el momento es el diurético que se utiliza en pacientes ingresados a tratamiento ambulatorio con tiazidas. Las dosis consideradas son las de inicio, pudiéndose aumentar en función de la evolución del paciente.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s				
	Clortalidona 50 mg Comprimidos	Torasemida 5 mg Comprimidos	Amlodipino 10 mg Comprimidos	Enalapril 5 mg Comprimidos
<b>Precio unitario (PVL+IVA)</b>	0,06 € (E.C. 500 comp)	0,21 € (E.C. 500 comp)	0,64 € (E.C. 500 comp)	0,06 € (E.C. 500 comp)
<b>Posología</b>	25 mg/24 h	5 mg/24 h	5 mg/24 h	5 mg/24 h
<b>Coste día</b>	0,06 €	0,21 €	0,64 €	0,06 €
<b>Coste tratamiento/año</b>	21,9 €	76,65 €	233,6 €	21,9 €
<b>Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia</b>	- 54,75 € frente a torasemida - 211,7 frente a amlodipino 0 € frente a enalapril			

## 8.- AREA DE CONCLUSIONES.

### 8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

Dentro de los ensayos clínicos en HTA realizados durante los últimos años, destaca por su amplitud, tamaño y duración el ALLHAT 2, cuyos resultados refuerzan las evidencias a favor de las tiazidas como antihipertensivos eficaces y seguros en primera línea de tratamiento. la lógica clínica y farmacológica recomiendan iniciar con monoterapia e ir ajustando en función de cada paciente. Tras la publicación de dicho ensayo y del metanálisis posterior, quedan demostradas las ventajas comparativas de los diuréticos en el tratamiento de la HTA. A pesar de las divergencias en las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica y la polémica suscitada al respecto, actualmente la mayoría coinciden ya en apostar por los diuréticos tiazídicos a dosis bajas como primera elección, incluidos los pacientes con DM tipo 2 y los de edad avanzada, por su eficacia y tolerabilidad comparables al resto de fármacos, su bajo coste y las tasas de reducción del riesgo cardiovascular. También parece que, a la hora de combinar fármacos, es recomendable la inclusión siempre de una tiazida a bajas dosis. En cuanto a la seguridad, los resultados a largo plazo del ensayo SHEP confirman los beneficios de la clortalidona en diabéticos y afirman que los incrementos de glucosa ligados a la utilización de tiazidas no tienen repercusión clínica y que la diabetes asociada a las mismas tiene mejor pronóstico que la diabetes espontánea. Por todo ello, las tiazidas se consideran de uso preferente (salvo contraindicación absoluta).

### 8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

Se propone incluir el fármaco clortalidona en la Guía Farmacoterapéutica para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial y secundaria, en monoterapia o combinación con otros fármacos antihipertensivos. Se aprueba para inicio y continuación del tratamiento antihipertensivo durante el ingreso en pacientes tratados ambulatoriamente con tiazidas, pues actualmente no se dispone de ninguna en la Guía Farmacoterapéutica.

### 8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

Se propone incluir el fármaco en el programa de intercambio terapéutico existente en el Hospital Cabueñes. Se adjunta una tabla resumen<sup>28</sup> con los intercambios potenciales entre clortalidona y otros diuréticos.

<b>C03AA. DIURÉTICOS DE ACCIÓN MODERADA: TIAZIDAS</b>			
HIDROCLORORTIAZIDA	ESIDREX 25 MG COMP 1 cada 24 h	CLORTALIDONA	HIGROTONA 50 MG COMP ½ cada 24 h
	HIDROSALURETIL 50 MG COMP 1 cada 24 h		HIGROTONA 50 MG COMP 1 cada 24 h
<b>C03AX. DIURÉTICOS TIAZIDAS ASOCIADAS</b>			
TECLOTIAZIDA + ENZIMAS	QUIMODRIL GG 1 cada 6 h	CLORTALIDONA	HIGROTONA 50 MG COMP 1 cada 24 h
<b>C03BA. DIURÉTICOS DE ACCIÓN MODERADA: SULFAMIDAS</b>			
INDAPAMIDA	EXTUR, TERTENSIF 2,5 MG COMP 1 cada 24 h	CLORTALIDONA	HIGROTONA 50 MG COMP ½ cada 24 h
	EXTUR, TERTENSIF RETARD 1,5 MG COMP 1 cada 24 h		
XIPAMIDA	DIUREX 20 MG COMP 1 cada 24 h		

## EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Fecha de evaluación por la CFyT: 18-06-2008

Fecha de notificación: 28/07/2008

“Decisión adoptada por la CFyT” : **Incluir en la GFT, y en la de equivalentes terapéuticos**

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

- Tratamiento de la hipertensión arterial esencial y secundaria, en monoterapia o combinación con otros fármacos antihipertensivos.
- Inicio y continuación del tratamiento antihipertensivo durante el ingreso en pacientes tratados ambulatoriamente con tiazidas.
- Edemas
- Diabetes insípidas

## DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, Eva M<sup>a</sup> Fernández y Ana Lozano declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores

-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

## 9.- BIBLIOGRAFÍA.

<sup>1</sup> Catálogo de especialidades Farmacéuticas 2008 y base de datos BOT. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

<sup>2</sup> Martindale. Guía completa de consulta farmacoterapéutica. Pharma editores. 2ª edición en español, 2005.

<sup>3</sup> Ficha técnica del medicamento. Disponible en: [www.agemed.es](http://www.agemed.es)

<sup>4</sup> [www.fda.gov](http://www.fda.gov)

<sup>5</sup> Avances en el tratamiento de la hipertensión arterial. Sacylite N°1, 2003.

<sup>6</sup> Furberg CD et al. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised 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; 18(23): 2981-97.

<sup>7</sup> Tratamiento de la HTA: aspectos controvertidos. Boletín terapéutico andaluz. N° 22, 2006. escuela andaluza de Salud Pública, consejería de Salud.

- 
- <sup>8</sup> Wing LMH et al, for the Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348(7): 583-92.
- <sup>9</sup> Psaty BM et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as firstline agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003; 289(19): 2534-44.
- <sup>10</sup> El ojo de Markov. Nº 5, Junio 2004. Tiazidas: los argumentos se refuerzan. Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León.
- <sup>11</sup> 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21(11): 1983-92.
- <sup>12</sup> The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289(19): 2560-72.
- <sup>13</sup> Hemos leído. Volumen 2, Nº 10 diciembre 2007. Servicios farmacéuticos de atención primaria de la Comunidad Valenciana.
- <sup>14</sup> National Institute for Clinical Excellence. Hypertension. Management of hypertension in adults in primary care. Clinical Guideline 34. June 2006. Disponible en URL: [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
- <sup>15</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. Clinical guideline 97. February 2007. Disponible en URL: [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)
- <sup>16</sup> 2007 CHEP Recommendations for the management of hypertension.
- <sup>17</sup> Psaty BM et al. Meta-analysis of health outcomes of chlorthalidone-based vs nonchlorthalidone-based low-dose diuretic therapies. Research letter. *JAMA* 2004; 292(1):43-4.
- <sup>18</sup> Psaty BM et al. Recent trials in hypertension : compelling science or commercial speech? Commentary. *JAMA* 2006;295(14):1704-6.
- <sup>19</sup> National Prescribing Service Newsletter. Nº 9, 2003. Hypertension: What does new evidence mean?
- <sup>20</sup> Notas farmacoterapéuticas. Controversias en el tratamiento de la HTA: ¿Son los  $\beta$ -bloqueantes de primera elección? Servicio madrileño de salud. Vol 14, nº 8. 2007.
- <sup>21</sup> Savage PJ. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women isolated systolic hypertension. *Arch Int Med* 1998; 158:741-751.
- <sup>22</sup> T W Gress et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for the type 2 diabetes Mellitus. *N Eng J Med* 2000; 342:905-12.
- <sup>23</sup> Barzilay JI, Davis BR, Cutler JA, et al; ALLHAT Collaborative Research Group. Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment: a report from the Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT).
- <sup>24</sup> Pawdal R, et al. Antihypertensive therapy and incidence of type 2 diabetes in an elderly cohort. *Diabetes Care* 2004; 27: 2458-63.
- <sup>25</sup> Kostis JB et al. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005; 95:29-35.
- <sup>26</sup> Paedal R, Laupacis A: Antihypertensive therapy and incidence of diabetes : a systematic review. *Diabetes Care* 2004; 27:247-255.
- <sup>27</sup> El ojo de Markov. Nº 7, Junio 2005. Más sobre antihipertensivos y diabetes. Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León.
- <sup>28</sup> Guía para el intercambio terapéutico. Comisión de Farmacia y Terapéutica Hospital Universitari La Fe, Valencia. 2ª edición (Marzo 2006).