



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN CORTA N° 06-2024

CLORTALIDONA 12.5 mg y 25 mg Tableta

**TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL
PRIMARIA, EN PACIENTES ADULTOS (≥ 18 años)**

Lima, diciembre de 2024

(Proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de Diabetes e Hipertensión al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales-PNUME)

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - **DFAU**
Equipo de Uso Racional de Medicamentos - **EURM**
Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias - **ASETS**



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y
HOMBRES

“Año del Bicentenario, de la consolidación de nuestra Independencia, y de
la conmemoración de las heroicas batallas de Junín y Ayacucho”

Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Moisés Eliseo Mendocilla Risco

Director General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas - DIGEMID

Pedro Luis Yarasca Purilla

Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solís Ricra

Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos - EURM

Equipo Técnico DIGEMID: Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)

– Equipo de uso racional de Medicamentos (EURM)

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas - MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

© DIGEMID, noviembre, 2024

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – DIGEMID

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Av. Parque de las Leyendas 240, Torre B Of. 803 – Urbanización Pando

San Miguel. Lima 32, Perú

Telf.: (51-1) 631 - 4300

<https://www.digemid.minsa.gob.pe/>



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercialNoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID - MINSA. Clortalidona en pacientes adultos con diagnóstico de hipertensión arterial primaria. Evaluación de Tecnología Sanitaria – Revisión Corta N° 06-2024. Lima, Perú. Diciembre 2024.



INDICE

1. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA	3
1.1. Descripción de la condición de salud de interés	3
1.1.1. Descripción de la condición clínica	3
1.1.2. Datos epidemiológicos	3
1.2. Descripción de la tecnología de interés	4
1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada	4
1.2.2. Farmacodinamia	5
1.2.3. Farmacocinética	5
1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras de los Países de Alta vigilancia Sanitaria (PAVS)	6
1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (LME)	7
2. PREGUNTA CLÍNICA	7
3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)	7
3.1. Estrategia de búsqueda	7
3.2. Criterios de inclusión	8
3.3. Criterios de exclusión	8
3.4. Estudios identificados y seleccionados	8
4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	8
4.1 Sumarios	8
4.2 Guías de Práctica Clínica	12
5. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD	14
5.1 Revisiones sistemáticas y/o metaanálisis	14
5.2 Ensayos controlados aleatorizados u otros estudios	26
6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD	26
6.1. Revisiones sistemáticas y/o metaanálisis	26
6.2. Ensayos controlados aleatorizados u otros estudios	26
6.3. VigiAccess	30
7. DATOS DE CONSUMO	31
8. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS	31
9. RESUMEN	32
10. CONCLUSIONES	36

1. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA

ANTECEDENTES

La Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) solicita la inclusión de Clortalidona 12.5 y 25 mg tableta a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de diabetes e hipertensión arterial al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), para el tratamiento de la Hipertensión arterial primaria (esencial) en primera línea en pacientes adultos (≥ 18 años). La DGIESP estima más de 2 millones, de casos anuales, con hipertensión arterial primaria.

1.1. Descripción de la condición de salud de interés

1.1.1. Descripción de la condición clínica

La hipertensión primaria, también llamado esencial, idiopática o sostenida, definida como una elevación sostenida de la presión arterial sistémica, con presión arterial sistólica ≥ 140 mm Hg o presión arterial diastólica ≥ 90 mm Hg sin una causa secundaria identificada. El inicio generalmente ocurre entre los 20 y 50 años de edad, pero la prevalencia aumenta con la edad¹. El objetivo principal del tratamiento es disminuir el riesgo de mortalidad y de morbilidad cardiovascular y renal².

Respecto al diagnóstico inicial, la presión arterial (PA) puede medirse mediante el método auscultatorio (medición manual) o mediante la técnica oscilométrica (dispositivo automatizado). El diagnóstico de hipertensión se basa en ≥ 2 mediciones de presión arterial por visita, en ≥ 2 visitas, con presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mm Hg y/o presión arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mm Hg cuando se utilizan métodos de medición manual.

Se recomiendan mediciones de presión arterial obtenidas fuera de un entorno clínico (monitoreo ambulatorio de presión arterial [MAPA] y monitoreo de presión arterial en el hogar) para la confirmación diagnóstica de hipertensión después de la evaluación inicial y antes de comenzar el tratamiento; así mismo, se debe considerar el uso de MAPA para detectar hipertensión de bata blanca e hipertensión enmascarada en pacientes seleccionados y para confirmar el diagnóstico antes de intensificar el tratamiento farmacológico antihipertensivo en adultos que reciben tratamiento para hipertensión con lecturas elevadas de presión arterial en el hogar que sugieren hipertensión enmascarada no controlada. Las pruebas recomendadas uniformemente para todos los pacientes con hipertensión incluyen: análisis de sangre (sodio, potasio, creatinina, glucosa en ayunas, perfil lipídico en ayunas); análisis de orina (sangre, proteínas); electrocardiograma (ECG); otras pruebas³.

1.1.2. Datos epidemiológicos

El número de adultos de 30 a 79 años con hipertensión aumentó de 650 millones a 1 280 millones en el período 1990-2019. La tasa de hipertensión ha disminuido en los países

¹ Dynamed. High Blood Pressure - Differential Diagnosis. [Internet] Estados Unidos: EBSCO; 2024 [Actualizado 15 Ago 2024; citado 28 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/approach-to/high-blood-pressure-differential-diagnosis#GUID-193B7C05-8102-4262-8FD6-659E563BE9A3>

² Best Practice. Essential hypertension [Internet] Reino Unido: BMJ; 2024 [Actualizado 16 oct 2024; citado 28 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/26>

³ Dynamed. Hypertension. [Internet] Estados Unidos: EBSCO; 2024 [Actualizado 31 Jul 2024; citado 30 el de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/condition/hypertension>



de ingresos altos, que ahora tienen algunas de las tasas más bajas, pero ha aumentado en muchos países de ingresos bajos o medios⁴.

En Perú, al 2022, existió 5.5 millones de personas mayores de 15 años que sufrieron de hipertensión arterial (22.1%), según medición de la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES). En ese mismo año, en Lima Norte se identificaron 5625 nuevos casos de hipertensión, siendo San Martín de Porres el distrito con la mayor cantidad de casos, con 1 165. Conforme la población envejece más, se adoptan estilos de vida sedentarios y aumenta el peso corporal, su prevalencia aumentará, de modo que para 2025 se espera un aumento del 15-20%⁵. No obstante, las tasas de incidencia reportada no precisan cifras relacionadas a la hipertensión primaria o esencial (tipos de hipertensión).

Así mismo, en el 2023 la prevalencia de la hipertensión arterial fue 19.4% en personas de 15 y más años; los hombres fueron más afectados que las mujeres (20.9% vs 18%). Según, región natural, la mayor proporción se observa en las personas residentes de la Costa con 20,2%, seguido de la Selva y Sierra con 18,2% y 17,8%, respectivamente. Según departamento, los mayores porcentajes de personas de 15 y más años de edad con prevalencia de hipertensión arterial, se ubicaron en Loreto (22,9%), Lambayeque y Provincia Constitucional del Callao (21,0%, en cada caso). Y entre los menores porcentajes destacaron Ucayali (10,3%), Amazonas y Madre de Dios (15,0%, en cada caso)⁶. Finalmente, según información remitida por DGIESP-MINSA, a efectos del presente informe reporta como número de casos anuales más de 2 millones con hipertensión arterial primaria.

1.2. Descripción de la tecnología de interés

1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada⁷

Tabla 1. Descripción de la tecnología de interés

Denominación Común Internacional:	Clortalidona.
Formulación solicitada	Clortalidona 12.5 y 25 mg tableta.
Grupo farmacoterapéutico y Código ATC	Diuréticos de tipo tiazidas, C03BA04.
Registro Sanitario⁸:	2 registro sanitario vigente Clortalidona 12.5 mg tableta. 2 registro sanitario vigente Clortalidona 25 mg tableta.
Alternativas en el PNUME⁹:	Hidroclorotiazida.

Fuente: elaborado a partir de fuentes consultadas para Clortalidona.

⁴ Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. Lancet [Internet]. 2021;398(10304):957–80. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01330-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01330-1)

⁵ Hospital de emergencias- Villa El Salvador. Unidad de Inteligencia Sanitaria. Boletín Epidemiológico mayo.2024. [Internet]. [citado 30 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/6528086/5691303-5-boletin-epidemiologico-mayo-2024.pdf>

⁶ Instituto Nacional de estadística e Informática (INEI). Perú: enfermedades no transmisibles y transmisibles 2023. [Internet]. [citado 28 de octubre de 2024]. Disponible en: https://proyectos.inei.gob.pe/endes/2023/SALUD/ENFERMEDADES_ENDES_2023.pdf

⁷ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index. [Internet]. [citado Nov 24]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

⁸ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso. Oct 2024

⁹ Resolución Ministerial N° 633-2023-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2023. Fecha de acceso Oct 2024.



1.2.2. Farmacodinamia¹⁰

Las tiazidas actúan principalmente sobre el túbulo renal distal inhibiendo la reabsorción de Na⁺Cl⁻ (antagonizando el cotransporte de Na⁺Cl⁻) y promoviendo la reabsorción de Ca⁺⁺ (mediante un mecanismo desconocido). La elevada eliminación de Na⁺ y agua hacia el túbulo colector cortical y/o el flujo aumentado conducen a una elevada secreción de K⁺ y H⁺.

En personas con una función renal normal, se induce la diuresis tras la administración de 12,5 mg de clortalidona. El aumento resultante de la excreción urinaria de sodio y cloro y el menor aumento del potasio urinario son dosis dependientes y se presentan tanto en pacientes normales como edematosos. El efecto diurético se establece al cabo de 2-3 horas, alcanza su máximo tras 4-24 horas y puede persistir durante 2-3 días.

1.2.3. Farmacocinética¹¹

Absorción: La biodisponibilidad es aproximadamente del 64%, alcanzándose la concentración plasmática máxima tras 8-12 horas. Para dosis de 25, el valor de C_{max} es en promedio de 1,5 µg/ml (4,4 µmol/l).

Distribución: La clortalidona se une a las proteínas plasmáticas en un 50-76%, y se acumula de forma preferente en los eritrocitos mediante el establecimiento de un elevado número de uniones de alta afinidad con la anhidrasa carbónica de los mismos, por lo que sólo una pequeña fracción de fármaco se halla libre en el plasma. In vitro, la unión a proteínas plasmáticas de clortalidona es de aproximadamente un 76% y la proteína a la que más se une es la albúmina.

La clortalidona atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche humana. En las madres que recibieron 50 mg/día de clortalidona antes y después del parto, se encontraron en la sangre del feto niveles de clortalidona que representan el 15% de los presentes en la sangre de la madre. Los niveles de clortalidona hallados en la leche materna y el líquido amniótico representaron el ± 4% de los niveles en la sangre de la madre.

Biotransformación: Sólo un pequeño porcentaje de fármaco se metaboliza en el hígado. En 120 horas, alrededor del 70% de la dosis se excreta en la orina y en las heces, principalmente sin modificar.

Eliminación: La excreción hepática en bilis constituye una vía de eliminación menor. La semivida de eliminación es de 50 horas de promedio, valor que no se modifica tras la administración crónica. La mayor parte de la dosis absorbida se excreta por los riñones con un aclaramiento renal plasmático medio de 60 ml/min.

Poblaciones especiales: La disfunción renal no altera la farmacocinética de la clortalidona, por lo que no es necesario realizar un ajuste de la dosis en este grupo de pacientes. En pacientes ancianos, la absorción de clortalidona no se ve modificada pero sí se enlentece su eliminación, por lo que se recomienda precaución a la hora de establecer el tratamiento de estos pacientes.

¹⁰ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica clortalidona comprimidos recubiertos [Internet]. [actualizado Nov 2020, citado 29 Oct 2024]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

¹¹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica clortalidona comprimidos recubiertos [Internet]. [actualizado Nov 2020, citado 29 Oct 2024]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>



1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras de los Países de Alta vigilancia Sanitaria (PAVS)

Tabla 2. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras de PAVS.

AGENCIAS REGULADORAS	INDICACIONES APROBADAS
<p>AIF¹² (ITALIA)</p>	<p style="text-align: center;">Clortalidona mg 25 comprimida</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión: como monoterapia o en combinación con otros antihipertensivos. • Edema tras insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal o hepática leve o moderada; edema premenstrual y formas idiopáticas.
<p>AEMPS¹³ (ESPAÑA)</p>	<p style="text-align: center;">Clortalidona 50 mg tableta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de la hipertensión arterial, como monoterapia o en combinación con otros agentes antihipertensivos. • Tratamiento de edema de origen específico • Edema debido a insuficiencia renal. • Ascitis debida a cirrosis hepática en pacientes estables bajo estrecho control médico. • Tratamiento de diabetes insípida.
<p>HEALTH CANADA¹⁴</p>	<p style="text-align: center;">Clortalidona 12.5 y 25 mg tableta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de la hipertensión. Puede utilizarse sola o en asociación con otros agentes antihipertensivos. • Tratamiento complementario del edema asociado a: enfermedad renal; insuficiencia cardíaca congestiva de grado leve a moderado (clase funcional II, III), cuando la tasa de filtración glomerular es superior a 30 ml/min; ascitis debida a cirrosis hepática en pacientes estables; tratamiento con estrógenos; tratamiento con corticosteroides.
<p>MHRA¹⁵ (REINO UNIDO)</p>	<p style="text-align: center;">Clortalidona 12.5 y 25 mg tableta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratar la presión arterial alta. (hipertensión). • Tratar la insuficiencia cardíaca. • Retención de líquidos que se produce con algunas enfermedades renales o hepáticas. • Tratar la diabetes insípida (una afección en la que una persona produce grandes cantidades de orina diluida y tiene sed constantemente).
<p>FDA¹⁶ (EE.UU.)</p>	<p style="text-align: center;">Clortalidona 25 mg tableta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de la hipertensión. • Tratamiento complementario en edemas asociados a insuficiencia cardiaca, cirrosis hepática y enfermedad renal, incluido el síndrome nefrótico.

Fuente: elaboración propia con base en los datos obtenidos de (12,13,14,15 y 16).

¹² Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). [Internet]. [actualizado Mar 2018, citado 29 oct 2024]. Disponible en: <https://www.aifa.gov.it/>

¹³ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica clortalidona comprimidos [Internet]. [actualizado Nov 2020, citado 29 oct 2024]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

¹⁴ Canada. Government of Canada. Ficha técnica. Chlorthalidone - tablets. [Internet]. [actualizado Dic 2011, citado 29 Oct. 2024]. Disponible en: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00064099.PDF

¹⁵ Reino Unido: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Sustancia activa: Chlorthalidone tablets. [Internet]. [actualizado Oct 2024, citado 30 Oct 2024]. Disponible en: <https://products.mhra.gov.uk/search>

¹⁶ Food and Drug Administration. chlorthalidone: FDA uses. [Internet]. [Actualizado: Set 2019; citado 30 de Oct 2024]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/019574s017lbl.pdf



1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (LME)¹⁷

El medicamento Clortalidona 25 mg Tableta recubierto **se encuentra incluido** en la 23rd Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS. No obstante, Clortalidona 12.5 mg no se encuentra incluido en el mencionado documento.

El medicamento Clortalidona 12.5 o 25 mg Tableta recubierto, no es medicamento precalificado por la OMS¹⁸.

2. PREGUNTA CLÍNICA

En pacientes adultos (≥ 18 años) con diagnóstico de hipertensión arterial primaria, el tratamiento con Clortalidona 12,5 o 25 mg tableta (en primera línea) ¿Es más eficaz y seguro en comparación a Hidroclorotiazida tableta?

Tabla 3. PICO.

Formulación PICO:	
Población	Pacientes adultos (≥ 18 años) con hipertensión arterial primaria (1era línea)
Intervención	Clortalidona 12.5 o 25 mg tableta
Comparador	Hidroclorotiazida tableta
Outcome (Desenlace)	<ul style="list-style-type: none"> • Niveles de presión arterial sistólica y diastólica. • Mortalidad por cualquier causa. • Mortalidad cardiovascular. • Infarto agudo al miocardio. • Enfermedad cerebrovascular. • Eventos adversos. • Adherencia.

Fuente: elaboración propia.

3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)

3.1. Estrategia de búsqueda

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes¹⁹ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Evaluaciones de Tecnologías sanitarias (ETS)
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación ni del idioma para ningún estudio.

¹⁷ World Health Organization (WHO). WHO model list of essential medicines – 23rd List. 2023. [Internet]. [citado 30 Oct 2024]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/371090/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02-eng.pdf>

¹⁸ World Health Organization (WHO). Prequalification of Medical Products. Medicines (Finished Pharmaceutical Products/Biotherapeutic products) – Prequalification [Internet]. Who.int. [citado el 30 Oct de 2024]. Disponible en: <https://extranet.who.int/prequal/medicines/prequalified-lists>

¹⁹ Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.



Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

La estrategia de búsqueda se describe en el anexo N° 1.

3.2. Criterios de inclusión

- Estudios que respondan a la pregunta de investigación
- Diseño de estudios:
 - Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs,
 - Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs, revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes)
- Tiempo de publicación: Sin restricciones

3.3. Criterios de exclusión

- Duplicidad de estudios
- Revisiones narrativas
- Guías de práctica clínica no basadas en evidencia

3.4. Estudios identificados y seleccionados

Sumarios

Best Practice

Dynamed

Guías de práctica clínica

Se encontraron 5 guías de práctica clínica

Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis

Se encontraron 2 metaanálisis y 1 revisiones sistemáticas

Ensayos controlados aleatorizados u otros estudios

Se encontró un estudio observacional que responde la pregunta clínica

4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

4.1 Sumarios

Best Practice²⁰

Para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial, recomienda:

²⁰ Best Practice. Type 2 diabetes in adults. [actualizado 16 Set 2024; citado 30 Oct 24]. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/>



Tabla 4. Recomendaciones de Best Practice.

Hipertensión arterial	Línea de tratamiento	Recomendación	
		Tratamiento farmacológico	Más
Sin enfermedad renal crónica ni comorbilidad relacionada con enfermedad cardiovascular (ECV): hipertensión en estadio 1 y menor riesgo de ECV y sin diabetes	1ra Línea	--	Modificación y seguimiento del estilo de vida
Sin enfermedad renal crónica o comorbilidad relacionada con enfermedad cardiovascular (ECV): mayor riesgo de ECV o con diabetes	Hipertensión en etapa 1	<p>1ra Línea</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Diurético tiazídico: <ul style="list-style-type: none"> • Opciones primarias: <ul style="list-style-type: none"> – Hidroclorotiazida o – Clortalidona o – Indapamina ➤ Inhibidor de la ECA o antagonista del receptor de angiotensina II: <ul style="list-style-type: none"> • Opciones primarias: <ul style="list-style-type: none"> – Lisinopril o – Enalapril o – Benazepril o – Perindopril o – Ramipril o – Candesartán o – Irbesartán o – Losartán o – Azilsartán o – Telmisartán o – Valsartán ➤ Bloqueador de los canales de calcio: <ul style="list-style-type: none"> • Opciones primarias: <ul style="list-style-type: none"> – Amlodipino o – Felopidino o – Nifedipino o – Diltiazem 	Modificación del estilo de vida y de los factores de riesgo de la ECV
Enfermedad coronaria crónica concomitante sin insuficiencia cardíaca congestiva	Hipertensión en etapa 1	<p>1ra Línea</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Betabloqueante o inhibidor de la ECA o antagonista del receptor de angiotensina II: <ul style="list-style-type: none"> • Opciones primarias: <ul style="list-style-type: none"> – Metoprolol o – Bisoprolol o – Carvediol o – Lisinopril o – Enalapril o – Benazepril o – Perindopril o – Ramipril o 	Modificación del estilo de vida y de los factores de riesgo de la ECV



Hipertensión arterial	Línea de tratamiento	Recomendación	
		Tratamiento farmacológico	Más
		<ul style="list-style-type: none"> - Candesartan o - Irbesartán o - Losartán o - Azilsartán o - Telmisartán o - Valsartán o 	
Insuficiencia cardíaca concomitante (IC)		<p>1ra Línea Terapia médica basada en pautas para la IC Se debe iniciar inicialmente una combinación de medicamentos de las siguientes cuatro clases de medicamentos y continuar a largo plazo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores del sistema renina-angiotensina (inhibidor del receptor de angiotensina-neprilisina [ARNi], inhibidor de la ECA o un antagonista del receptor de angiotensina II) • Betabloqueantes • Antagonistas del receptor de aldosterona (antagonistas del receptor de mineralocorticoides) • Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2). 	Modificación del estilo de vida y de los factores de riesgo de la ECV
Hipertrofia ventricular izquierda concomitante sin enfermedad coronaria crónica		<p>1ra Línea ➤ Antagonista del receptor de angiotensina II o inhibidor de la ECA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opciones primarias: <ul style="list-style-type: none"> - Candesartán o - Irbesartán o - Losartán o - Azilsartán o - Telmisartán o - Valsartán o - Lisinopril o - Enalapril o - Benazepril o - Perindopril o - Ramipril 	Modificación del estilo de vida y de los factores de riesgo de la ECV
Enfermedad renal crónica concomitante sin enfermedad cardiovascular	Hipertensión en etapa 1	<p>1ra Línea ➤ Inhibidor de la ECA o antagonista del receptor de angiotensina II:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opciones primarias: <ul style="list-style-type: none"> - Lisinopril o - Enalapril o - Perindopril o - Ramipril • Opciones secundarias: <ul style="list-style-type: none"> - Candesartán o 	Modificación del estilo de vida y de los factores de riesgo de la ECV



Hipertensión arterial	Línea de tratamiento	Recomendación	
		Tratamiento farmacológico	Más
		<ul style="list-style-type: none"> - Irbesartán o - Losartán o - Azilsartán o - Telmisartán o - Valsartán <p>2da Línea</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Bloqueador de los canales de calcio: <ul style="list-style-type: none"> • Opciones primarias: <ul style="list-style-type: none"> - Amlodipino o - Felodipino o - Nifedipino o - Diltiazem o - Verapamilo <p>2da Línea</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Diurético tiazídico: <ul style="list-style-type: none"> • Opciones primarias: <ul style="list-style-type: none"> - hidroclorotiazida o - Clortalidona o - Indapamida 	
fibrilación auricular concomitante sin otra comorbilidad		<p>1ra Línea</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Betabloqueante: <ul style="list-style-type: none"> • Opciones primarias: <ul style="list-style-type: none"> - Metoprolol o - Atenolol <p>2da Línea</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Bloqueador de los canales de calcio: <ul style="list-style-type: none"> • Opciones primarias: <ul style="list-style-type: none"> - Diltiazem o - Verapamilo 	Modificación del estilo de vida y de los factores de riesgo de la ECV

Las recomendaciones no precisan la calidad de la evidencia, así como la fuerza de recomendación.

Fuente: elaboración propia con base en los datos obtenidos de (20).

Dynamed²¹

Para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial, recomienda:

Tabla 5. Recomendaciones de Dynamed

Condición Clínica	Medicación antihipertensiva	Nivel de evidencia/ Grados de recomendación
La terapia antihipertensiva inicial generalmente comienza con monoterapia o terapia combinada de cinco clases de medicamentos.	Diuréticos de tipo tiazídico	Evidencia de alta calidad/ Recomendación moderada
	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (opción recomendada para pacientes que no son de raza negra)	
	Bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA)	
	Bloqueadores de los canales de calcio	

²¹ Best Practice. Essential hypertension. [actualizado 16 Oct 2024; citado 31 Oct 24]. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/>



Pacientes con diabetes, enfermedad renal crónica o enfermedad de la arteria coronaria	Inhibidor de la ECA o un ARA II	--
Pacientes con insuficiencia cardíaca	Inhibidor de la ECA y un betabloqueante	Evidencia de alta calidad
Con riesgo cardiovascular alto a muy alto	Estatinas	Evidencia de calidad moderada
Sin dislipidemia si hay enfermedad aterosclerótica establecida o si hay ≥ 3 factores de riesgo cardiovascular en pacientes > 40 años		

Fuente: elaboración propia con base en los datos obtenidos de (21).

4.2 Guías de Práctica Clínica

Europa (2023)²²

El Grupo de Trabajo para el manejo de la hipertensión arterial de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Hipertensión, recomienda:

Tabla 6. Recomendaciones de ESC/ESH para el manejo de la hipertensión arterial.

Recomendación	Clase	Nivel
Entre todos los fármacos antihipertensivos, los inhibidores de la ECA, los ARA II, los betabloqueantes, los BCC y los diuréticos (tiazidas y fármacos similares a las tiazidas , como la clortalidona y la indapamida) han demostrado una reducción eficaz de la PA y de los eventos cardiovasculares en ECA y, por lo tanto, se indican como base de las estrategias de tratamiento antihipertensivo	I: Evidencia y/o acuerdo general de que un determinado tratamiento o procedimiento es beneficioso, útil o eficaz.	A: Datos derivados de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metaanálisis.
ECA: Enzima convertidora de angiotensina; ARA II: Bloqueador (antagonistas) del receptor de angiotensina; PA: Presión arterial; BCC: Bloqueador de los canales de calcio; RAS: Sistema renina-angiotensina; RCT: Ensayo aleatorizado y controlado.		

Fuente: elaboración propia con base en los datos obtenidos de (22).

NICE (2022)²³

La guía del Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE) sobre el diagnóstico y el tratamiento farmacológico de la hipertensión en adultos.

Para el tratamiento farmacológico de primera instancia (inicio del tratamiento antihipertensivo) en adultos con diagnóstico de hipertensión arterial, recomienda ofrecer:

²² Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. J Hypertens [Internet]. 2018;36(10):1953–2041. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/hjh.0000000000001940>

²³ Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE). NICE guideline [NG136]. Hypertension. Hypertension in adults: diagnosis and management Type 2 diabetes in adults: [Última actualización: 21 Nov 2023, citado 1 Nov 2024]. Disponible: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136/chapter/Recommendations#treating-and-monitoring-hypertension>



Tabla 7. Recomendaciones de la guía del NICE sobre el tratamiento farmacológico de la hipertensión en adultos.

Ofrecer	Condición clínica
Un inhibidor de la ECA o un ARA II * No combine un inhibidor de la ECA con un ARA II para tratar la hipertensión	<ul style="list-style-type: none"> Tienen diabetes tipo 2 y son de cualquier edad u origen familiar. <ul style="list-style-type: none"> ○ Tienen menos de 55 años, pero no son de origen familiar negro africano o afrocaribeño.
Un bloqueador de los canales de calcio (BCC)	<ul style="list-style-type: none"> Tienen 55 años o más y no tienen diabetes tipo 2 <ul style="list-style-type: none"> ○ Son de origen familiar negro africano o afrocaribeño y no tienen diabetes tipo 2 (de ninguna edad).
Un diurético tipo tiazida y siga las pautas de NICE sobre insuficiencia cardíaca crónica.	Si hay evidencia de insuficiencia cardíaca.
Un diurético similar a la tiazida , como indapamida, en lugar de un diurético tiazídico convencional, como bendroflumetiazida o hidroclorotiazida	Si se inicia o cambia el tratamiento diurético para la hipertensión.

Fuente: elaboración propia con base en los datos obtenidos de (23).

Organización Mundial de la Salud (2021)²⁴

La OMS, en la Guía para el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial en adultos. Recomienda:

Tabla 8. Recomendaciones de la guía de la OMS sobre el tratamiento farmacológico de la hipertensión en adultos.

RECOMENDACIÓN SOBRE LAS CLASES DE FÁRMACOS QUE DEBEN UTILIZARSE COMO AGENTES DE PRIMERA LÍNEA
<p>Uso de fármacos de cualquiera de las tres clases siguientes de antihipertensivos farmacológicos como tratamiento inicial:</p> <ol style="list-style-type: none"> Tiazidas y agentes similares a las tiazidas. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)/bloqueantes de los receptores de angiotensina (BRA). Antagonistas del calcio dihidropiridínicos de acción prolongada (BCC).
Recomendación fuerte, evidencia de alta certeza
<p>Observaciones sobre la aplicación:</p> <ul style="list-style-type: none"> Se prefieren los antihipertensivos de acción prolongada. Ejemplos de indicaciones para considerar agentes específicos incluyen: <ul style="list-style-type: none"> Diuréticos o BCC en pacientes mayores de 65 años o de ascendencia africana. Betabloqueantes en cardiopatía isquémica. IECA/ARA en pacientes con proteinuria grave, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal.

Fuente: elaboración propia con base en los datos obtenidos de (24).

²⁴ World Health Organization (WHO). Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adult [Internet] Ginebra: WHO; 2021 [Actualizado 15 Ago 2024; citado 31 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240033986>



América del norte:

EE.UU. (2020)²⁵

El Departamento de Asuntos de Veteranos Departamento de Defensa, en su guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión en el ámbito de la atención primaria, recomienda:

Tabla 9. Recomendaciones de la guía VA/DoD sobre el tratamiento farmacológico de la hipertensión en adultos.

Recomendación farmacológica para hipertensión	Fuerza de recomendación
Ofrecer un diurético tiazídico, un antagonista del calcio o un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina o un antagonista de los receptores de la angiotensina II como tratamiento farmacológico primario de la hipertensión para reducir los resultados cardiovasculares combinados.	Fuerte

Fuente: Elaboración propia con base en los datos obtenidos de (25).

Asia:

Japón (2019)²⁶

La Sociedad Japonesa de Hipertensión, en sus directrices para el tratamiento de la hipertensión, recomienda:

Seleccionar a los bloqueadores de los canales de Ca (BCC), inhibidores del sistema renina-angiotensina (bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARAI)), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o diuréticos en dosis bajas (como fármacos de primera línea en pacientes hipertensos sin indicaciones convincentes)

5. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

5.1 Revisiones sistemáticas y/o metaanálisis

Khenhrani RR et al (2023)²⁷. Realizaron un metaanálisis en base a estudios observacionales y ensayos controlados aleatorizados (ECA), a fin de comparar la eficacia y seguridad de la clortalidona y la hidroclorotiazida en pacientes con hipertensión. Los resultados primarios fueron: cambios en la presión arterial sistólica y diastólica; infarto de miocardio y accidente cerebrovascular; mortalidad por todas las causas y hospitalización por insuficiencia cardíaca e; hipopotasemia.

El metaanálisis incluyó, estudios observacionales y ensayos controlados aleatorizados (ECA) que evaluaran diferentes dosis de hidroclorotiazida y clortalidona y; estudios que evaluaran hidroclorotiazida y clortalidona solas o en combinación con otros fármacos

²⁵ Department of Veterans Affairs Department of Defense. VA/DoD clinical practice guideline for the diagnosis and management of hypertension in the primary care setting. [Internet] Estados Unidos: Department of Defense; 2020 [Actualizado 15 Ago 2024; citado 31 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/htn/VADODHypertensionCPG508Corrected792020.pdf>

²⁶ Umemura, S., Arima, H., Arima, S. et al. Directrices de la Sociedad Japonesa de Hipertensión para el tratamiento de la hipertensión (JSH 2019). Hypertens Res 42 , 1235–1481 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41440-019-0284-9>

²⁷ Khenhrani RR, Nnodebe I, Rawat A, Adwani R, Ghaffar A, Devi S, et al. Comparison of the effectiveness and safety of chlorthalidone and hydrochlorothiazide in patients with hypertension: A meta-analysis. Cureus [Internet]. 2023; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.38184>



antihipertensivos y se excluyeron informes de casos, series de casos y editoriales, así como estudios publicados en idiomas distintos del inglés. No hubo restricciones en cuanto al año de publicación.

No evaluó la calidad metodológica de cada ensayo para determinar el riesgo de sesgo. El metaanálisis incluyó ocho estudios que cumplieron con los criterios de inclusión, 4 ECA y otros estudios de cohorte. Los datos extraídos resumidos sobre el nombre del autor, el año de publicación, el tamaño de la muestra y el período de seguimiento se presentan en la **Tabla 1**. La duración del seguimiento fue de entre 2 y 60 meses.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos.

Autor	Año	Diseño del estudio	Grupos	Dosis	Tamaño de la muestra	Seguimiento	Edad (años)	Hombres (%)
Bakris et al.	2012	RCT	Chlorthalidone	12.5 to 25 mg	295	2.5 months	56.8 vs 55.9	52.1 vs 50.7
			Hydrochlorothiazide	12.5 to 25 mg	292			
Dhalla et al.	2013	Cohorte retrospectiva	Chlorthalidone	12.5 to 50 mg	10384	60 months	73 vs 73	40.7 vs 41
			Hydrochlorothiazide	12.5 to 50 mg	19489			
Ernst et al.	2006	Cross-over	Chlorthalidone	12.5 to 25 mg	14	2 months	46 vs 49	50 vs 56
			Hydrochlorothiazide	25 to 50 mg	16			
Hripcsak et al.	2020	Cohorte retrospectiva	Chlorthalidone	12.5 mg	36859	>12 months	49 vs 48.2	48.2 vs 38.9
			Hydrochlorothiazide	25 mg	692371			
Ishani et al.	2022	RCT	Chlorthalidone	12.5 to 25 mg	6756	30 months	72.4 vs 72.5	96.7 vs 96.9
			Hydrochlorothiazide	25 to 50 mg	6767			
Kwon et al.	2013	Cross-over	Chlorthalidone	12.5 mg	28	2 months	NR	NR
			Hydrochlorothiazide	25 mg	28			
Pareek et al.	2009	RCT	Chlorthalidone	6.25 to 12.5 mg	66	3 months	48.9 vs 51.9	45.5 vs 46.2
			Hydrochlorothiazide	12.5 to 25 mg	65			
Pareek et al.	2016	RCT	Chlorthalidone	6.25 mg	16	4 months	41.1 vs 46.8	56.2 vs 50
			Hydrochlorothiazide	12.5 mg	20			

Fuente: Tomado de Khenhrani RR et al (27).

Cambios en la presión arterial sistólica y diastólica

Cuatro estudios compararon el cambio en la presión arterial sistólica (PAS) desde el inicio. La reducción media en la PAS fue significativamente mayor en pacientes que recibieron clortalidona en comparación con los pacientes que recibieron hidroclorotiazida (DM: -4,84, IC del 95%: -6,02 a -3,65. Figura 1). No se informó heterogeneidad entre los resultados del estudio ($I^2 = 0\%$, valor $p = 0,75$).

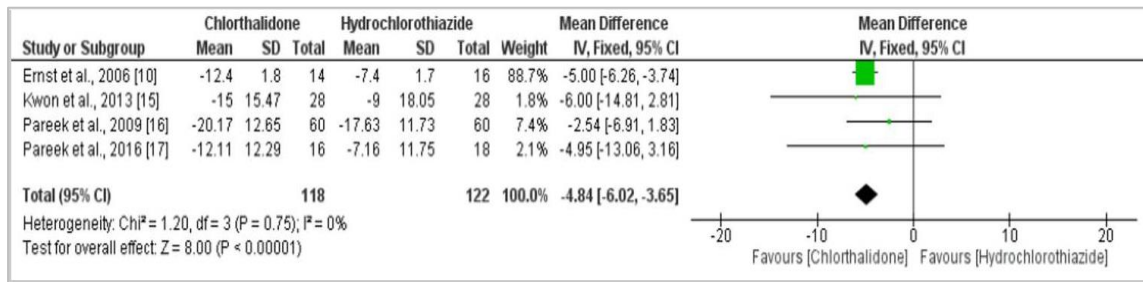


Figura 1. Diagrama de bosque que compara el efecto de la clortalidona y la hidroclorotiazida sobre la presión arterial sistólica.

Fuente: Tomado de Khenhrani RR et al (27)

Un análisis agrupado de cuatro estudios que evaluaron el cambio en la presión arterial diastólica (PAD) desde el inicio mostró que la reducción media de la PAD fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron clortalidona en comparación con los pacientes que recibieron hidroclorotiazida (DM: -2,12, IC del 95%: -3,64 a -0,60), como se muestra en la Figura 2. No se informó heterogeneidad significativa entre los resultados del estudio (I² = 35%, valor p = 0,20).

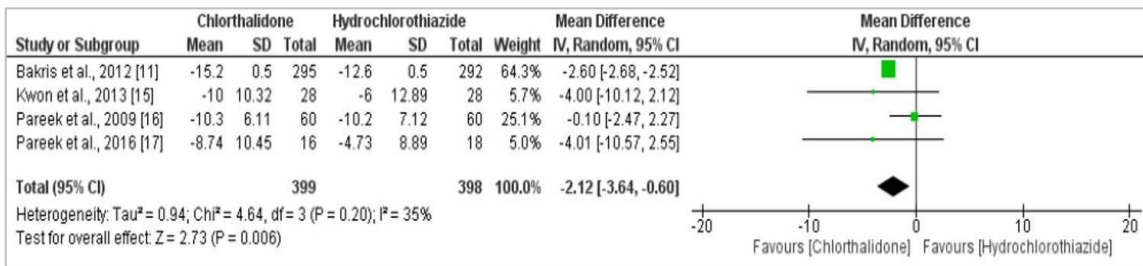


Figura 2. Diagrama de bosque que compara el efecto de la clortalidona y la hidroclorotiazida sobre la presión arterial diastólica.

Fuente: Tomado de Khenhrani RR et al (27)

Infarto de miocardio y accidente cerebrovascular

Se realizaron tres estudios para comparar el riesgo de infarto de miocardio. Los resultados no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos en términos del riesgo de infarto de miocardio (HR: 0,95; IC del 95 %: 0,81; 1,12), como se muestra en la Figura 3. No se informó heterogeneidad significativa entre los resultados del estudio (I² = 0 %, valor p = 0,66).

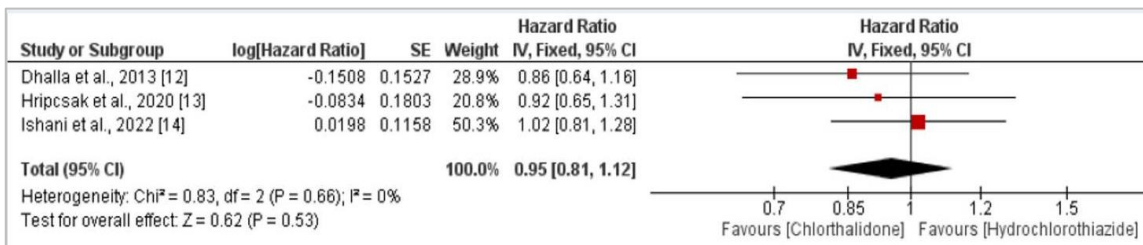


Figura 3. Diagrama de bosque que compara el efecto de la clortalidona y la hidroclorotiazida sobre el infarto de miocardio.

Fuente: Tomado de Khenhrani RR et al (27)

De manera similar, se realizaron tres estudios para comparar el riesgo de accidente cerebrovascular. Los resultados no mostraron diferencias significativas entre los

pacientes que recibieron clortalidona y los que recibieron hidroclorotiazida en términos del riesgo de accidente cerebrovascular (HR: 1,01; IC del 95 %: 0,84; 1,20), como se muestra en la Figura 4. No se informó heterogeneidad significativa entre los resultados del estudio ($I^2 = 0 \%$, valor $p = 0,41$).

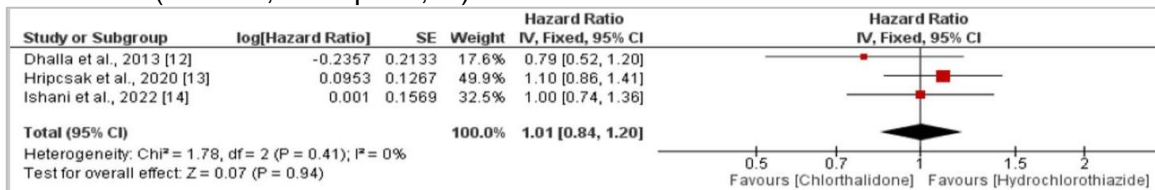


Figura 4. Diagrama de bosque que compara el efecto de la clortalidona y la hidroclorotiazida sobre el accidente cerebrovascular.

Fuente: Tomado de Khenhrani RR et al (27)

Mortalidad por todas las causas

Se realizaron dos estudios para comparar el riesgo de mortalidad por todas las causas entre los pacientes que recibieron clortalidona y los que recibieron hidroclorotiazida. Los resultados no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos en términos del riesgo de mortalidad por todas las causas (HR: 1,01; IC del 95 %: 0,91-1,12), como se muestra en la Figura 5. No se informó heterogeneidad significativa entre los resultados del estudio ($I^2 = 0 \%$, valor $p = 1,00$).

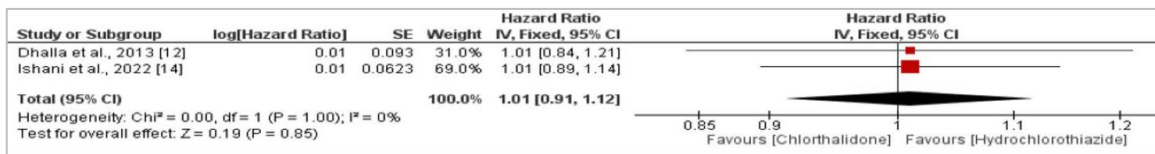


Figura 5. Diagrama de bosque que compara el efecto de la clortalidona y la hidroclorotiazida sobre la mortalidad por todas las causas.

Fuente: Tomado de Khenhrani RR et al (27)

Hospitalización por insuficiencia cardíaca

No se informó ninguna diferencia significativa entre los dos grupos en términos del riesgo de hospitalización debido a insuficiencia cardíaca (HR: 1,04; IC del 95 %: 0,90-1,21), como se muestra en la Figura 6. Así mismo, no se informó heterogeneidad significativa entre los resultados del estudio ($I^2 = 0 \%$, valor $p = 1,00$).

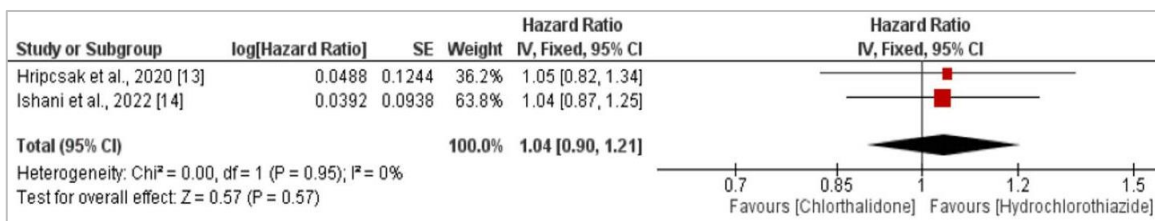


Figura 6. Diagrama de bosque que compara el efecto de la clortalidona y la hidroclorotiazida en la hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Fuente: Tomado de Khenhrani RR et al (27)

Hipotasemia

El diagrama de bosque de la hipocalcemia se muestra en la Figura 7. El riesgo de hipocalcemia en pacientes que recibieron clortalidona fue significativamente mayor en comparación con los pacientes que recibieron hidroclorotiazida (HR: 2,22; IC del 95 %: 1,30-3,78). Se informó una alta heterogeneidad entre los resultados del estudio ($I^2 = 96$

%).

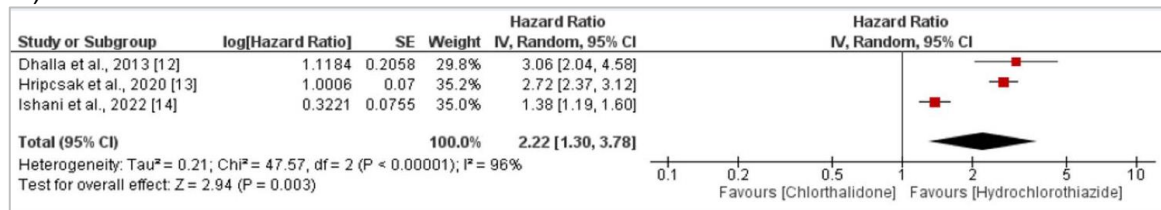


Figura 7. Diagrama de bosque que compara el efecto de la clortalidona y la hidroclorotiazida sobre la hipocalcemia

Fuente: Tomado de Khenhrani RR et al (27)

Limitaciones y/o alcances

El metaanálisis tuvo ciertas limitaciones. En primer lugar, solo se incluyeron cuatro ECA en este metaanálisis. De los cuatro ensayos, solo uno evaluó los resultados a largo plazo e incluyó el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular. Debido al número limitado de estudios, no se realizó un análisis de subgrupos. Se necesitan más ECA con tamaños de muestra más grandes para confirmar los hallazgos e identificar poblaciones específicas de pacientes que puedan beneficiarse de la clortalidona o la hidroclorotiazida. Así mismo, el metaanálisis no describió la evaluación de los riesgos de sesgo de los estudios incluidos.

Musini VM et al. (2014)²⁸. Realizaron una revisión sistemática (RS) en base a ensayos controlados aleatorios (ECA) doble ciego. La RS, tuvo por objetivo determinar la disminución relacionada con la dosis de la presión arterial sistólica y/o diastólica debida a los diuréticos tiazídicos en comparación con el control placebo en el tratamiento de pacientes con hipertensión primaria. Los resultados primarios fue el cambio en la presión arterial sistólica y diastólica en comparación con placebo. Si se disponía de mediciones de la presión arterial en más de un momento durante el período de 24 horas.

La revisión incluyó ensayos controlados aleatorios (ECA) doble ciego que compararon la monoterapia con diuréticos tiazídicos en dosis fijas con placebo durante un período de 3 a 12 semanas en el tratamiento de pacientes adultos con hipertensión primaria. No obstante, se excluyeron ensayos no aleatorizados; ensayos simples ciegos y abiertos; ensayos que utilizaron un diurético tiazídico en combinación con otras clases de fármacos como tratamiento de primera línea; resúmenes sin un informe completo del ensayo; ensayos que informaron niveles de presión arterial placebo después de un período de lavado y los compararon con los niveles de tratamiento después de la aleatorización; y ensayos en pacientes con causas secundarias de hipertensión.

Se incluyeron 60 ensayos aleatorizados, doble ciego, que evaluaron la eficacia de reducción de la presión arterial en función de la dosis de seis diuréticos tiazídicos diferentes en 11.282 participantes tratados durante una duración media de ocho semanas. La edad media de los participantes fue de 55 años y la presión arterial inicial fue de 158/99 mmHg. Se disponía de datos adecuados sobre la eficacia de reducción de la presión arterial de la hidroclorotiazida y la clortalidona. La calidad de la evidencia, está claro que las tiazidas reducen la presión arterial, que esto está relacionado con la dosis y que la magnitud es probablemente aproximadamente la que se informa aquí; la calidad de la evidencia fue moderada, ya que es una comparación indirecta del tamaño del efecto.

²⁸ Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2014;2014(5):CD003824. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003824.pub2>



Reducción de la presión arterial sistólica y diastólica

Clortalidona

Siete ensayos cumplieron los criterios de inclusión (1297 pacientes) tratados durante una duración media de siete semanas. Estos ensayos compararon dosis de clortalidona que oscilaban entre 12,5 y 75 mg/día con un control placebo.

Tabla 1. Eficacia de la clortalidona para reducir la presión arterial sistólica y diastólica en función de la dosis

Clortalidona	Presión arterial sistólica mmHg (IC del 95%)	Presión arterial diastólica mmHg (IC del 95%)
12,5 a 15 mg/día	-10,1 (-13,9 a -6,3)	-2,6 (-5,1 a -0,0)
25 mg/día	-13,6 (-16,0 a -11,3)	-4,0 (-5,7 a -2,3)
50 mg/día	-9,9 (-13,4 a -6,4)	-4,9 (-7,3 a -2,5)
75 mg/día	-12,9 (-24,7 a -1,2)	-5,5 (-13,1 a 2,1)
En general	-12,0 (-13,7 a -10,2)	-3,9 (-5,1 a -2,7)

Fuente: Tomado de Musini VM et al. I (28).

Con base en siete ECA, el efecto general de reducción de la presión arterial sistólica corregida con placebo para dosis de 12,5 a 75 mg/día fue de -12,0 mmHg (valor de $P < 0,00001$, con $I^2 = 0\%$, prueba para diferencias de subgrupos valor de $P = 0,24$, con $I^2 = 27,8\%$). Para la presión arterial diastólica fue de -3,9 mmHg (valor de $P < 0,00001$, con $I^2 = 0\%$, prueba para diferencias de subgrupos valor de $P = 0,58$, con $I^2 = 0\%$).

Hidroclorotiazida

Cuarenta ensayos de hidroclorotiazida cumplieron los criterios de inclusión, con dosis que variaron de 3 a 100 mg/día para una duración media del tratamiento de ocho semanas.

Tabla 2. Eficacia de la hidroclorotiazida para reducir la presión arterial sistólica y diastólica en función de la dosis

Hidroclorotiazida	Presión arterial sistólica mmHg (IC del 95%)	Presión arterial diastólica mmHg (IC del 95%)
3 a 6,25 mg/día	-3,6 (-5,6 a -1,5)	-2,4 (-3,7 a -1,2)
12,5 mg/día	-6,3 (-7,2 a -5,3)	-3,1 (-3,7 a -2,5)
25 mg/día	-8,0 (-9,0 a -7,0)	-3,3 (-3,8 a -2,8)
37,5 mg/día	-7,3 (-16,3 a 1,7)	-3,7 (-9,3 a 1,9)
50 mg/día	-10,5 (-14,6 a -6,4)	-5,0 (-6,7 a -3,3)
100 mg/día	-9,9 (-14,1 a -5,8)	-3,9 (-6,6 a -1,2)
En general	-6,9 (-7,6 a -6,3)	-3,3 (-3,6 a -2,9)

Fuente: Tomado de Musini VM et al. (28).



Con base en 33 ensayos, para una duración media de tratamiento de ocho semanas, el tamaño del efecto reductor de la presión arterial sistólica corregido con placebo en dosis de 3 a 100 mg/día fue de -6,9 mmHg en 6725 pacientes (valor de $P < 0,00001$, con $I^2 = 21\%$ y valor de P de la prueba de diferencias de subgrupos = 0,0005, con $I^2 = 77,4\%$). Para la presión arterial diastólica fue de -3,3 mmHg en 7284 pacientes (valor de $P < 0,00001$, con $I^2 = 8\%$ y valor de P de la prueba de diferencias de subgrupos = 0,29, con $I^2 = 19,6\%$). La heterogeneidad significativa se explica por las diferencias significativas en la reducción de la presión arterial sistólica entre dosis.

Tabla 3. Comparación de la eficacia de la clortalidona e hidroclorotiazida para reducir la presión arterial sistólica y diastólica en función de la dosis.

	Hidroclorotiazida	Presión arterial sistólica mmHg (IC del 95%)	Presión arterial diastólica mmHg (IC del 95%)		Clortalidona	Presión arterial sistólica mmHg (IC del 95%)	Presión arterial diastólica mmHg (IC del 95%)
Dosis	3 a 6,25 mg/día	-3,6 (-5,6 a -1,5)	-2,4 (-3,7 a -1,2)	Dosis	12,5 a 15 mg/día	-10,1 (-13,9 a -6,3)	-2,6 (-5,1 a -0,0)
	12,5 mg/día	-6,3 (-7,2 a -5,3)	-3,1 (-3,7 a -2,5)		25 mg/día	-13,6 (-16,0 a -11,3)	-4,0 (-5,7 a -2,3)
	25 mg/día	-8,0 (-9,0 a -7,0)	-3,3 (-3,8 a -2,8)		50 mg/día	-9,9 (-13,4 a -6,4)	-4,9 (-7,3 a -2,5)
	37,5 mg/día	-7,3 (-16,3 a 1,7)	-3,7 (-9,3 a 1,9)		75 mg/día	-12,9 (-24,7 a -1,2)	-5,5 (-13,1 a 2,1)
	50 mg/día	-10,5 (-14,6 a -6,4)	-5,0 (-6,7 a -3,3)				
	100 mg/día	-9,9 (-14,1 a -5,8)	-3,9 (-6,6 a -1,2)				
	En general	-6,9 (-7,6 a -6,3)	-3,3 (-3,6 a -2,9)		En general	-12,0 (-13,7 a -10,2)	-3,9 (-5,1 a -2,7)

Fuente: Elaboración propia con base en los datos obtenidos de Musini VM et al. (28)

La comparación indirecta del tamaño del efecto de Hidroclorotiazida y Clortalidona, sugiere que Clortalidona refleja una reducción en la PAS y PAD significativamente mayor en comparación a hidroclorotiazida en pacientes hipertensos.

Chen P. et al (2015)²⁹. Realizaron un metaanálisis (MA) en base a ensayos clínicos aleatorizados (ECA); que compararon los diuréticos tiazídicos - TD (hidroclorotiazida y clorotiazida) y los diuréticos **similares** a tiazidas (clortalidona y indapamida). Los resultados primarios, fueron los eventos cardíacos, enfermedad cardíaca coronaria, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular.

La revisión incluyó ECA prospectivos que compararon diuréticos de tipo tiazídico o similares a tiazidas con un grupo activo o placebo en participantes de 18 años o más con PAS ≥ 140 y DBP ≥ 90 mmHg. Así mismo, la revisión excluyó estudios que incluyeron poblaciones de pacientes especializadas, como pacientes que han sufrido un accidente

²⁹ Chen P, Chaugai S, Zhao F, Wang DW. Cardioprotective effect of thiazide-like diuretics: A meta-analysis. Am J Hypertens [Internet]. 2015;28(12):1453–63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ajh/hpv050>



cerebrovascular, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca o cirugía cardíaca, análisis post hoc y de subgrupos, ensayos que no informan los resultados de interés, ensayos con <100 participantes o <10 eventos cardiovasculares o una duración del seguimiento de <1 año.

Se evaluó la calidad metodológica de cada ensayo para determinar el riesgo de sesgo utilizando criterios estándar según lo recomendado por la Colaboración Cochrane; Además, los ECA también se evaluaron mediante la escala de Jadad.

En relación a las características del ensayo, la revisión, analizó un total de 19 ECA, publicados entre 1970 y 2009, con un total de 112 113 pacientes, quienes fueron seguidos durante una media de 3,91 años. Un total de 56 802 pacientes (215.080 pacientes-año de seguimiento) fueron asignados al grupo diuréticos tiazídicos (TD) y; 55 311 sujetos (222.836 pacientes-año de seguimiento) fueron asignados al grupo control. Siete ensayos utilizaron diuréticos similares a tiazida como tratamiento, 2 de ellos utilizaron placebo como control. Doce ensayos utilizaron diuréticos tipo tiazida como tratamiento, y 4 de ellos utilizaron placebo como control.

Respecto a las características del paciente, en promedio, el 99,7% de los pacientes tenían hipertensión. La edad media fue de 66,4 años (rango de las medias 44,4–84,6 años), la proporción media de hombres fue del 48,2% (rango de las medias 30,7–80,0%), la presión arterial sistólica media inicial fue de 155 mmHg (rango de las medias 145–185 mmHg) y la presión arterial diastólica media inicial fue de 87 mmHg (rango de las medias 75–107 mmHg).

DIURÉTICOS SIMILARES A LAS TIAZIDAS (clortalidona y indapamida) VERSUS DIURÉTICOS TIPO TIAZIDA (hidroclorotiazida y clorotiazida)

Eventos cardíacos (CV)

Los diuréticos similares a las tiazidas se asociaron con una reducción del 22% en el riesgo de eventos cardíacos (CV) (7 ensayos; IR: 41,0 frente a 49,0 eventos por 1000 pacientes-año; OR: 0,78, IC del 95%: 0,68-0,90, $P < 0,001$). No se observó una reducción significativa en los ensayos de diuréticos tipo tiazídicos (12 ensayos; IR: 21,1 frente a 19,5; OR: 0,92, IC del 95%: 0,79-1,07, $P = 0,278$) (Figura 1). La diferencia entre los subgrupos de diuréticos similares a las tiazidas y diuréticos tipo tiazida fue estadísticamente significativa (valor P para la interacción $P < 0,001$). Estos datos sugieren que los beneficios en la protección cardíaca se limitaron principalmente a los diuréticos similares a las tiazidas.

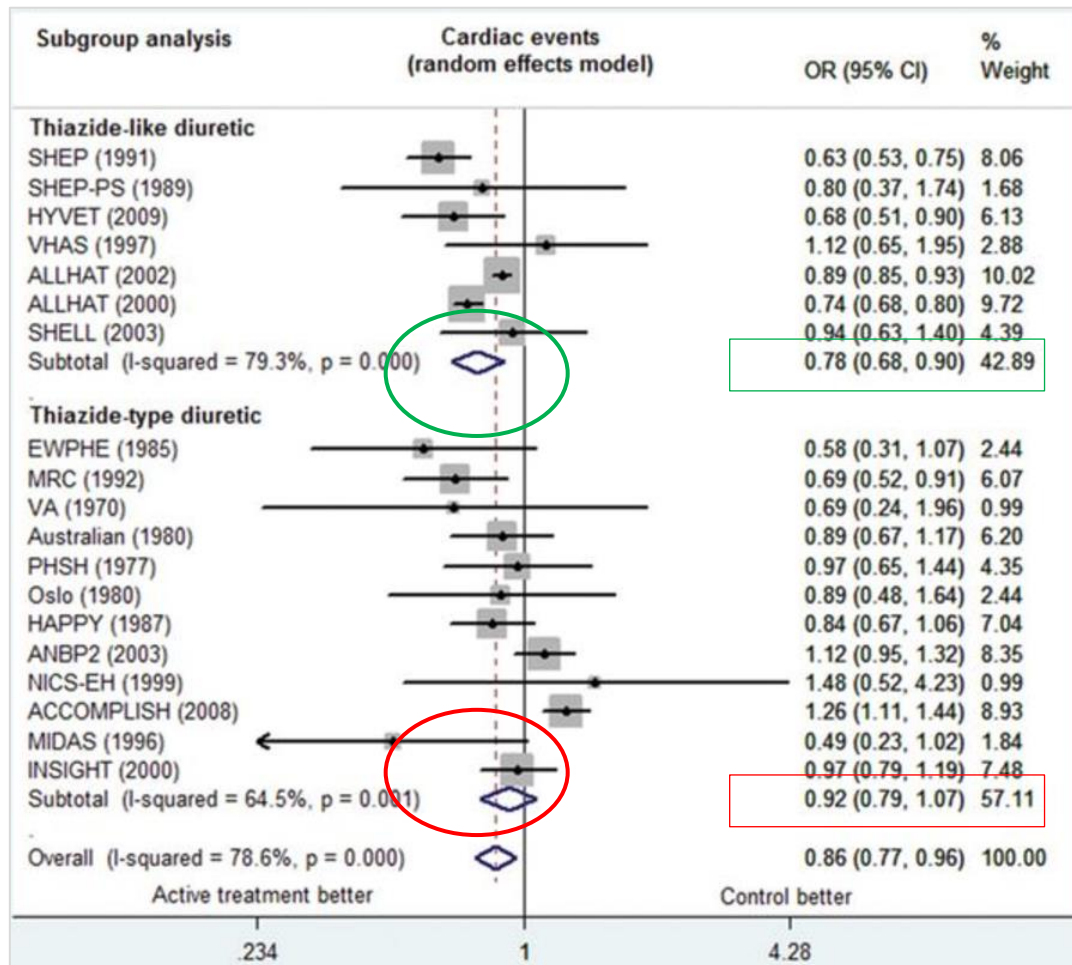


Figura 1. Efecto sobre el riesgo de **eventos cardíacos (EC)** de los ensayos con diuréticos similares a las tiazidas y diuréticos de tipo tiazida. $P < 0,001$ para el efecto del tratamiento con diuréticos similares a las tiazidas sobre los EC. $P = 0,278$ para el efecto del tratamiento con diuréticos de tipo tiazidico sobre los EC. **Fuente:** Tomado de Chen P. et al (29)

Enfermedad cardíaca coronaria

No se encontró una reducción significativa en el riesgo de **enfermedad cardiopatía coronaria** para los diuréticos similares a las tiazidas (7 ensayos, IR 14,9 frente a 15,6; OR: 0,98, IC del 95 %: 0,91-1,05, $P = 0,565$) ni con los diuréticos tipo tiazida (12 ensayos, IR 8,0 frente a 8,7; OR: 0,96, IC del 95 %: 0,78-1,19, $P = 0,725$) (Figura 2). La prueba de heterogeneidad en los efectos sobre la **cardiopatía coronaria** entre los 2 subgrupos no fue estadísticamente significativa ($P = 0,919$).

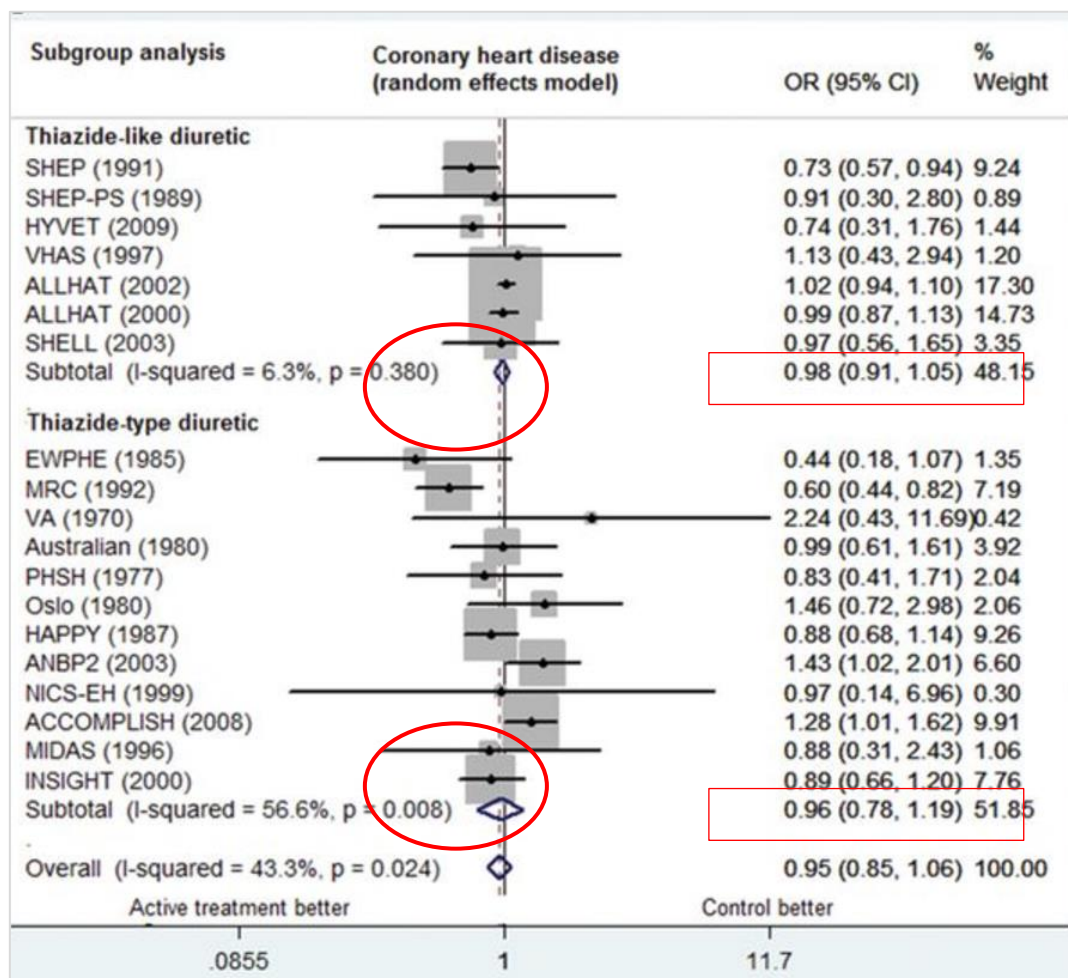


Figura 2. Efecto sobre el riesgo de cardiopatía coronaria de los ensayos con diuréticos similares a las tiazidas y diuréticos tipo tiazida. $P = 0,565$ para el efecto del tratamiento con diuréticos similares a las tiazidas sobre la cardiopatía coronaria. $P = 0,725$ para el efecto del tratamiento con diuréticos del tipo de las tiazidas sobre la cardiopatía coronaria.

Fuente: Tomado de Chen P. et al (29)

Insuficiencia cardíaca.

Los diuréticos similares a las tiazidas se asociaron con una reducción del 43% en el riesgo de insuficiencia cardíaca (7 ensayos; IR: 9,7 frente a 14,5; OR: 0,57, IC del 95%: 0,43-0,76, $P < 0,001$); mientras que, los diuréticos tipo tiazida no mostraron una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de insuficiencia cardíaca (9 ensayos; IR: 2,51 frente a 2,99; OR: 0,71, IC del 95%: 0,44-1,15, $P = 0,161$) (Figura 3). La prueba de heterogeneidad en los efectos sobre la insuficiencia cardíaca entre los 2 subgrupos fue estadísticamente significativa ($P = 0,039$).

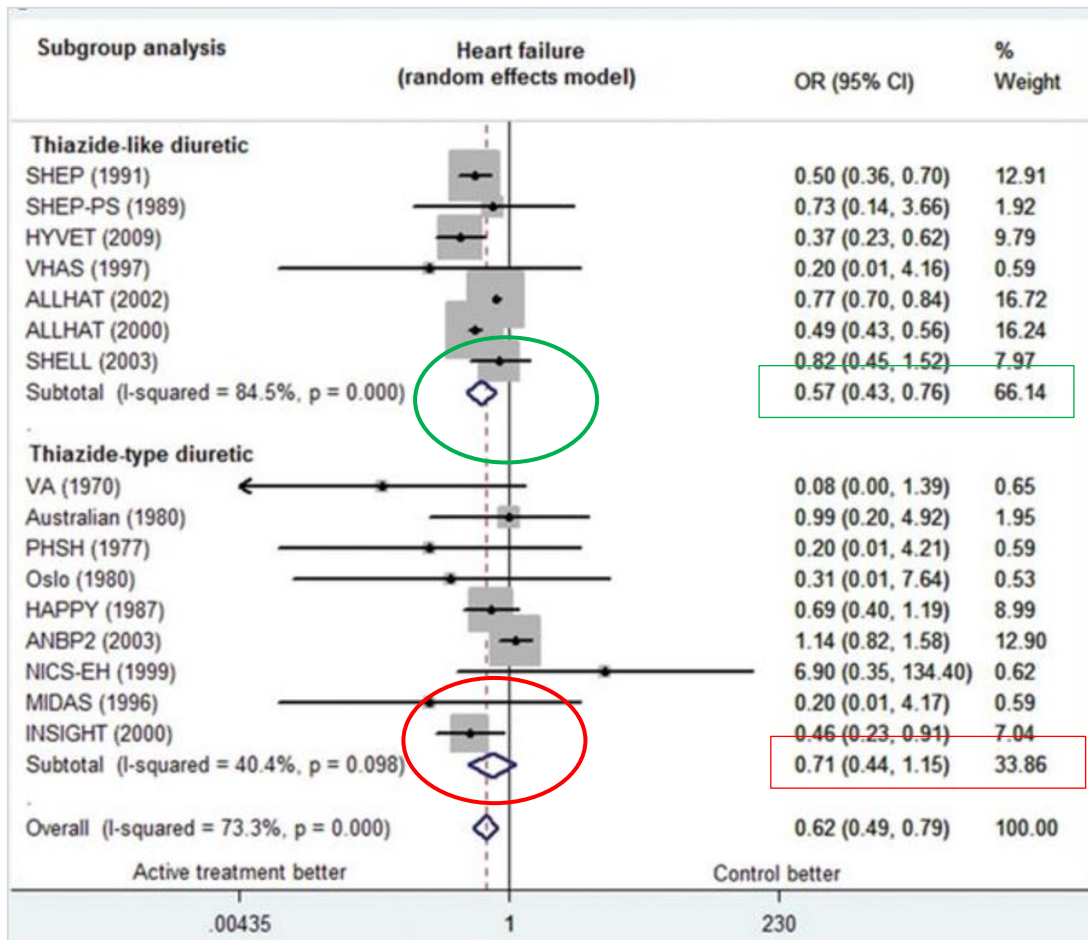


Figura 3. Efecto sobre el riesgo de insuficiencia cardíaca de los ensayos con diuréticos similares a las tiazidas y diuréticos tipo tiazida. $P < 0,001$ para el efecto del tratamiento con diuréticos similares a las tiazidas sobre la **insuficiencia cardíaca**. $P = 0,161$ para el efecto del tratamiento con diuréticos de tipo tiazídico sobre la **insuficiencia cardíaca**.

Fuente: Tomado de Chen P. et al (29)

Accidente cerebrovascular

Los diuréticos similares a las tiazidas **se asociaron con una reducción** del 18% del riesgo de accidente cerebrovascular (7 ensayos; IR: 8,6 frente a 9,8; **OR: 0,82**; IC del 95%: 0,70-0,96; $p = 0,016$); mientras que, los diuréticos tipo tiazida **no mostraron una reducción** estadísticamente significativa del riesgo de ictus (8 ensayos; IR: 2,51 frente a 2,99; **OR: 1,03**; IC del 95%: **0,67-1,56**; $p = 0,907$) (Figura 4). La prueba de heterogeneidad en los efectos sobre el Accidente cerebrovascular entre los 2 subgrupos fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Lo que sugiere que el efecto protector de los diuréticos similares a las tiazidas sobre el Accidente cerebrovascular puede derivarse principalmente de la reducción de la PA.

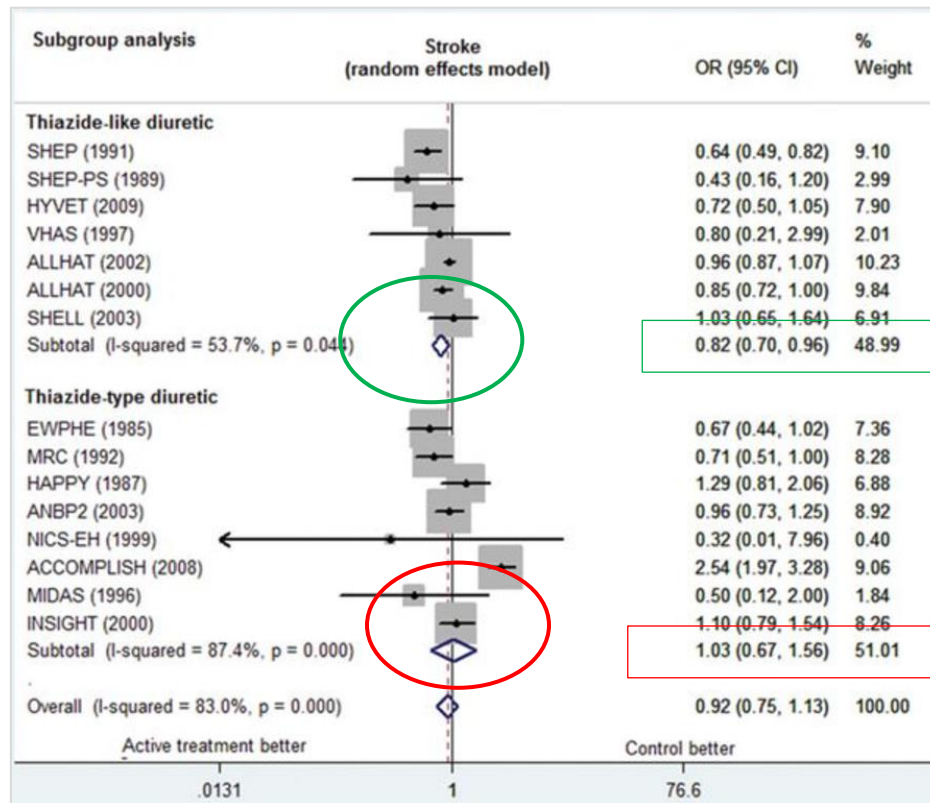


Figura 4. Efecto sobre el riesgo de ictus de los ensayos con diuréticos similares a las tiazidas y diuréticos de tipo tiazídico. $P = 0,016$ para el efecto del tratamiento con diuréticos similares a las tiazidas sobre el **accidente cerebrovascular**. $P = 0,907$ para el efecto del tratamiento con diuréticos de tipo tiazídico sobre el **accidente cerebrovascular**.

Fuente: Tomado de Chen P. et al (29)

Limitaciones

Los inconvenientes del metaanálisis fueron las diferencias en las características entre los estudios incluidos, que abarcan la edad de los pacientes, la dosis y duración del tratamiento, etc. Además, el tiempo de seguimiento específico del grupo de tratamiento no estaba disponible en todos los ensayos, por lo que lo que fue calculado de varias maneras o utilizó el tiempo de seguimiento medio de todo el ensayo. Esto puede haber afectado la precisión del valor de IR y los efectos absolutos del tratamiento. Finalmente, la búsqueda bibliográfica se limitó a los ensayos publicados en inglés, entre 1970 y 2009, lo que puede haber omitido algunos estudios relevantes e introduce una posibilidad de sesgo de publicación. Los autores declararon no tener ningún conflicto de intereses; la revisión fue apoyada por los Programas Nacionales de Investigación Básica de la República de China.

Dineva S. et al. (2021)³⁰. Realizaron un metaanálisis en red, estudios controlados aleatorios y estudios observacionales, con el objeto de comparar la eficacia de la clortalidona y la hidroclorotiazida en pacientes hipertensos adultos y evaluar sus perfiles de seguridad.

³⁰ Dineva S, Uzunova K, Pavlova V, Filipova E, Kalinov K, Vekov T. Network meta-analysis of efficacy and safety of chlorthalidone and hydrochlorothiazide in hypertensive patients. Blood Press Monit [Internet]. 2021;26(2):160–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/mbp.0000000000000486>



El metaanálisis en red, no fue elegible para ser incluido como cuerpo de evidencia de la presente ETS, por constituir una evidencia indirecta en el marco del propósito de la pregunta clínica (PICO) para el presente informe.

5.2 Ensayos controlados aleatorizados u otros estudios

Los ensayos clínicos están incluidos en las revisiones sistemáticas y metaanálisis.

6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

6.1. Revisiones sistemáticas y/o metaanálisis

No Identificación de revisiones sistemáticas que respondan a la pregunta clínica de interés.

6.2. Ensayos controlados aleatorizados u otros estudios

Dorsch MP et al (2011)³¹. Realizaron un estudio de cohorte retrospectivo (MRFIT), cuyo objetivo fue evaluar los efectos de la clortalidona (CTD) en comparación con la hidroclorotiazida (HCTZ) en las tasas de colesterol total (CT), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), triglicéridos, potasio, glucosa y ácido úrico en cada punto temporal del seguimiento entre CTD y HCTZ.

De los 12 866 pacientes del MRFIT, a 6441 se les prescribió inicialmente CTD (N=2392) o HCTZ (N=4049) con una mediana de seguimiento de 6 años.

Las características basales de los pacientes según el diurético inicial se presentan en la Tabla 1. No hubo diferencias estadísticamente significativas al inicio del estudio en los datos demográficos, los factores de riesgo cardiovascular y los parámetros metabólicos. Sin embargo, significativamente más pacientes con enfermedad del tejido conectivo fueron asignados al azar a la intervención MRFIT que al grupo de control y estaban tomando dosis más altas de un diurético de tipo tiazídico. El grupo HCTZ tuvo una proporción significativamente mayor de pacientes que recibían terapia farmacológica para la hipertensión al inicio del estudio. Se documentaron un total de 1244 eventos cardiovasculares durante los 7 años de seguimiento.

Tabla 1. Datos demográficos iniciales de quienes recibieron CTD y HCTZ inicialmente

Variables	HCTZ (N=4049)	CTD (N=2392)	P
Age, y	46.9±5.9	46.7±5.7	0.1234
HTN	2740 (67.7)	1563 (65.3)	0.0647
MI	8 (0.2)	5 (0.21)	0.9832
Angina	19 (0.47)	10 (0.42)	0.2113
DM	125 (3.1)	77 (3.2)	0.9126
LVH on ECG	8 (0.2)	4 (0.17)	0.7854
Smoker	2242 (55.4)	1346 (56.3)	0.4827
Total cholesterol, mg/dL	249.5±36.4	249.3±35.8	0.8072
HDL, mg/dL	42.6±11.6	42.9±12.4	0.3779

³¹ Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, Bleske BE, Weder AB. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: A retrospective cohort analysis. Hypertension [Internet]. 2011;57(4):689–94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/hypertensionaha.110.161505>



Variables	HCTZ (N=4049)	CTD (N=2392)	P
LDL, mg/dL	156.5±35.2	156.8±35.6	0.7427
SBP, mm Hg	142.1±13.7	142.7±13.1	0.1119
Serum creatinine, mg/dL	1.11±0.152	1.10±0.152	0.2497
Glucose, mg/dL	99.6±15.7	100.3±14.5	0.0986
Potassium, mEq/L	4.4±0.5	4.4±0.5	0.9959
BMI, kg/m ²	27.8±3.5	27.8±3.4	0.7393
Dose			
> 50 mg	1149 (28.4)	1145 (47.9)	<0.0001
≤50 mg	2900 (71.6)	1247 (52.1)	
Race			
White	3535 (87.3)	2116 (88.5)	0.1718
Black	385 (9.5)	213 (8.9)	0.4198
Other	129 (3.2)	63 (2.6)	0.2080
MRFIT intervention, n (%)	1814 (44.8)	2007 (83.9)	<0.0001
Medications			
Any HTN medication	1406 (34.7)	697 (29.1)	<0.0001
Diuretic	1291 (31.2)	627 (26.2)	<0.0001
Ganglionic blockers	3 (0.07)	3 (0.13)	0.2249
Methyldopa	564 (13.9)	242 (10.1)	<0.0001

Fuente: Tomado de Dorsch MP et al (31)

HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; PAS: presión arterial sistólica; IMC: índice de masa corporal. Los valores se representan como media ± DE o n (%). Los valores P se calcularon mediante la prueba t de Student para la edad, el colesterol total, HDL, LDL, PAS, creatinina sérica, glucosa, potasio e IMC, mientras que todos los demás se calcularon mediante la prueba χ^2 o la prueba exacta de Fisher.

Eventos cardiovasculares (EVC)

Los ECV fueron significativamente menores en aquellos que tomaban CTD (cociente de riesgos instantáneos ajustado [aHR]: 0,51 [IC del 95 %: 0,43 a 0,61]; P < 0,0001) y en HCTZ (aHR: 0,65 [IC del 95 %: 0,55 a 0,75]; P < 0,0001) en comparación con aquellos que no tomaban ninguno de los fármacos, ajustando por edad inicial, raza, estado de tabaquismo, grupo de intervención aleatorizado MRFIT, dosis de diurético, PAS, LDL, HDL y tratamiento de hipertensión. Al comparar los 2 fármacos, aquellos que tomaban CTD tuvieron significativamente menos ECV en comparación con aquellos que tomaban HCTZ (aHR: 0,79 [IC del 95 %: 0,68 a 0,92]; P = 0,0016) (Figura 1)

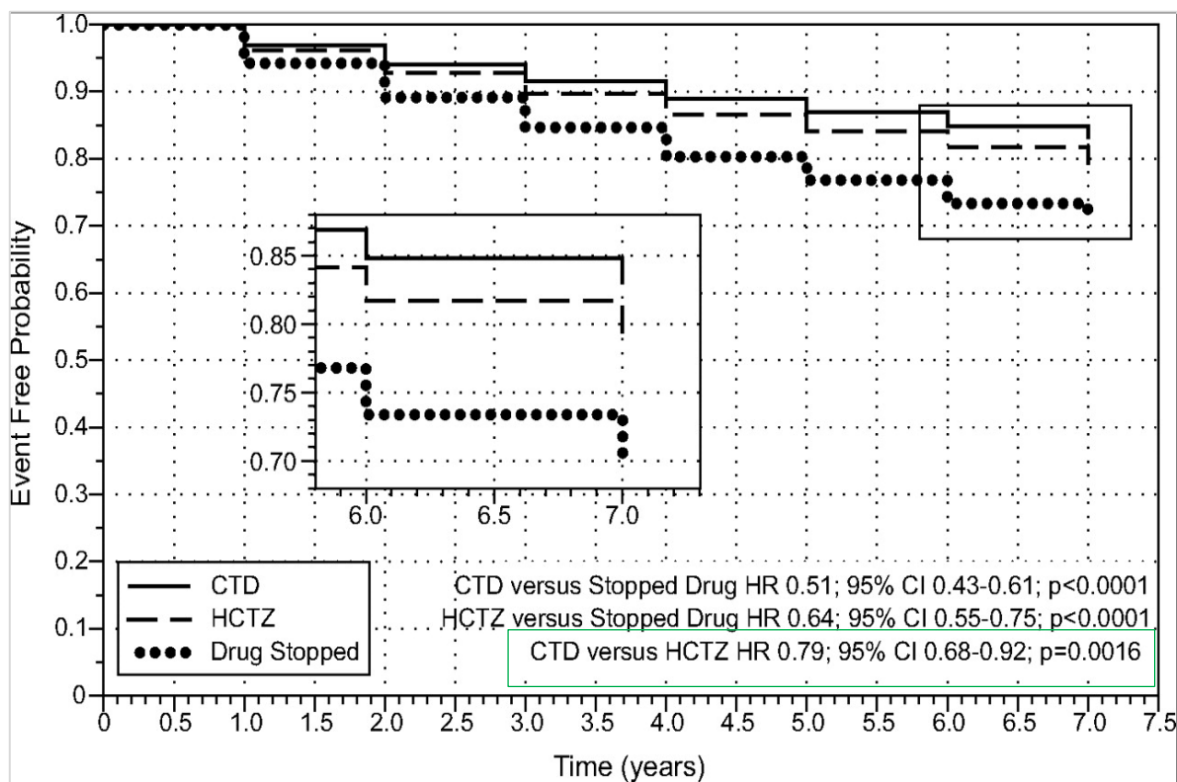


Figura 1. Probabilidad ajustada de ECV sin eventos. El cociente de riesgo se estimó utilizando el modelo de Cox. Las estimaciones ajustadas se controlaron por edad, raza, estado de tabaquismo, grupo aleatorizado MRFIT, dosis de diurético, PAS, LDL, HDL y tratamiento de hipertensión de base.

Fuente: Tomado de Dorsch MP et al (31)

Efectos diferenciales de clortalidona (CTD) en comparación con hidroclorotiazida (HCTZ)

La Figura 2 muestra cada variable a lo largo del tiempo ajustada para los predictores basales con asteriscos que delimitan los puntos temporales que son significativamente diferentes entre los grupos.

En los modelos longitudinales que comparan CTD con HCTZ a lo largo del tiempo, los pacientes con CTD mostraron una presión arterial sistólica (PAS) significativamente menor (P general $<0,0001$), colesterol total (CT) (P general $<0,0001$), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (P general = $0,0009$) y potasio sérico (P general = $0,0003$) y un nivel más alto de ácido úrico a lo largo del tiempo (P general $<0,0001$) en comparación con HCTZ. La glucosa a lo largo del tiempo (P general = $0,1595$) y los triglicéridos a lo largo del tiempo (P general = $0,2648$) no difirieron entre los grupos.

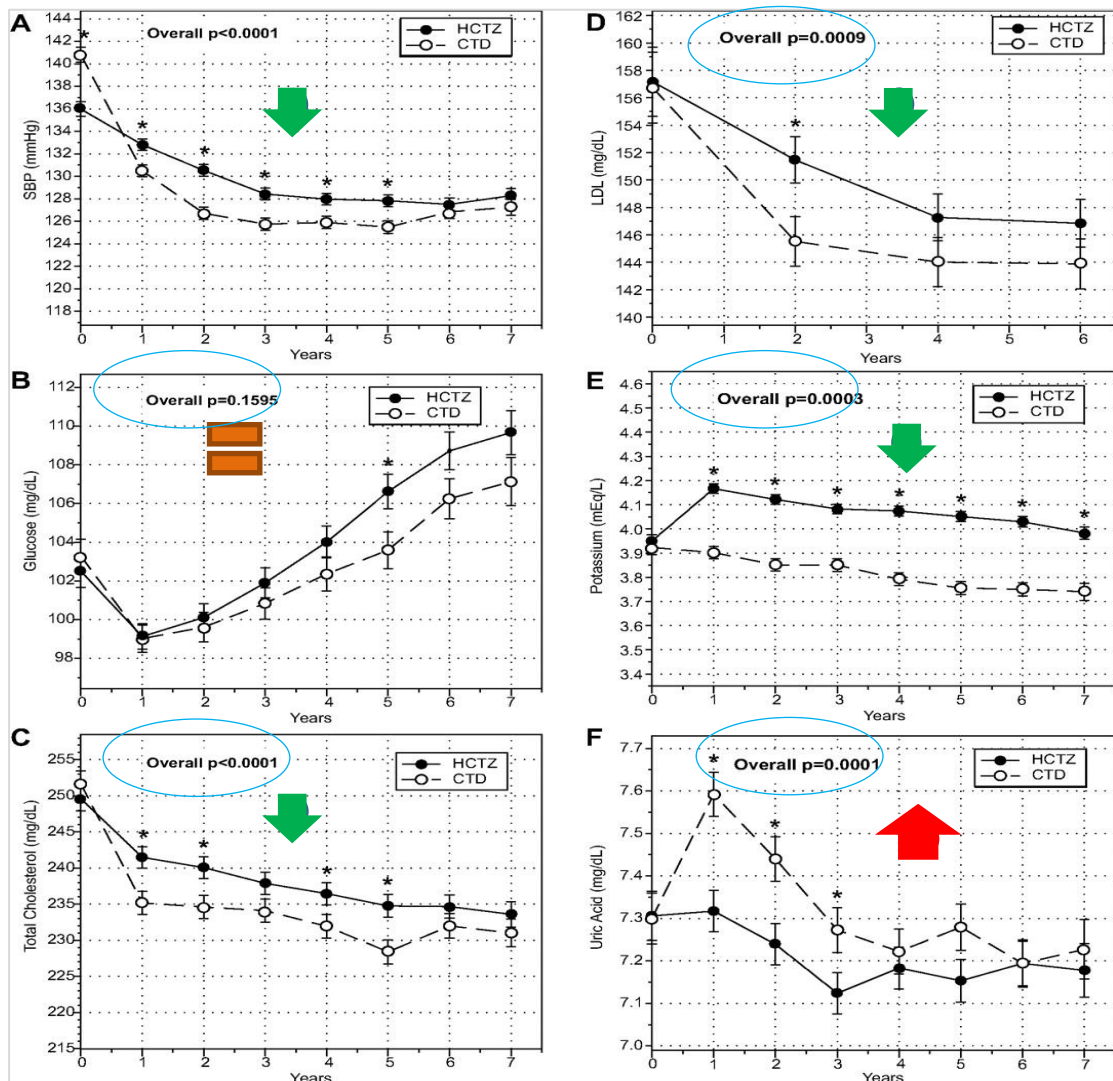


Figura 2. Efectos de CTD vs HCTZ a lo largo del tiempo. Los valores ajustados se estimaron utilizando modelos mixtos y se representaron como media \pm SEM. Los asteriscos (*) representan $P < 0,05$. El valor P general en cada figura es la interacción fármaco-tiempo. La PAS se ajustó por edad, dosis de diurético, diagnóstico de hipertensión y grupo de aleatorización MRFIT. La glucosa se ajustó por edad, dosis de diurético, índice de masa corporal y diagnóstico de diabetes. El CT y el LDL se ajustaron por dosis de diurético y grupo de aleatorización MRFIT. El potasio se ajustó por edad, dosis de diurético y grupo de aleatorización MRFIT. El ácido úrico se ajustó por dosis de diurético y diagnóstico de diabetes mellitus.

Fuente: Tomado de Dorsch MP et al (31)

Alcances, limitaciones

Existen limitaciones inherentes en el diseño de un estudio observacional, ya que no han podido excluir factores de confusión no medidos, sesgo de selección y sesgo de información que pueden haber ocurrido durante el estudio. Podrían existir factores de confusión no medidos, porque el médico tratante determinó la selección del fármaco antihipertensivo y no pudimos determinar por qué se eligió HCTZ o CTD como terapia inicial o por qué los pacientes cambiaron de un fármaco a otro.

Otra limitación de este análisis, los eventos no fatales solo se documentaron durante cada seguimiento anual, por lo que no se conoce el momento exacto de cada evento. Además, los datos sobre por qué los pacientes dejaron de tomar CTD o HCTZ no están disponibles y pueden plantear un sesgo de información. A pesar de estas limitaciones, los hallazgos de que tanto el grupo HCTZ como el grupo CTD tienen mejores resultados en



comparación con el grupo que dejó de tomar el medicamento brinda cierta confianza en el enfoque de los datos.

6.3. VigiAccess³²

La base de datos VigiAccess de la Organización Mundial de Salud (OMS) indica que desde 1968 hasta el 2024 se recuperaron un total de 3 989 registros que reportaron 6 808 tipos de sospechas de reacciones adversas al medicamento Clortalidona, divididos de la siguiente forma:

Tabla 10. Efectos secundarios potenciales notificados.

Nº	REPORTED POTENTIAL SIDE EFFECTS	TOTAL
1	Blood and lymphatic system disorders	110
2	Cardiac disorders	203
3	Congenital, familial and genetic disorders	6
4	Ear and labyrinth disorders	53
5	Endocrine disorders	52
6	Eye disorders	133
7	Gastrointestinal disorders	642
8	General disorders and administration site conditions	727
9	Hepatobiliary disorders	50
10	Immune system disorders	69
11	Infections and infestations	76
12	Injury, poisoning and procedural complications	212
13	Investigations	351
14	Metabolism and nutrition disorders	1424
15	Musculoskeletal and connective tissue disorders	262
16	Neoplasms benign, malignant and unspecified	34
17	Nervous system disorders	760
18	Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	7
19	Product issues	36
20	Psychiatric disorders	233
21	Renal and urinary disorders	248
22	Reproductive system and breast disorders	104
23	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	197
24	Skin and subcutaneous tissue disorders	506
25	Social circumstances	6
26	Surgical and medical procedures	31
27	Vascular disorders	276

Fuente: Elaboración propia con base en los datos obtenidos de (32)

³² WHO. VigiAccess. Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [Fecha de consulta: Nov 2024]. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>



7. DATOS DE CONSUMO

El consumo de los medicamentos antidiabéticos incluidos en el PNUME, reportados por los establecimientos de salud del Ministerio de Salud a través del SISMED³³, durante el año 2023, fueron:

Tabla 11. Consumo de medicamentos antidiabéticos (SISMED-2023)

PRODUCTO FARMACEUTICO	UNIDAD DE MANEJO	UNIDADES CONSUMIDAS PROMEDIO ACUMULADO MINSA - 2023	
		2022	2023
Clortalidona 12.5 mg	TAB		Sin reporte
Clortalidona 50 mg	TAB		Sin reporte
Hidroclorotiazida 25 mg PNUME	TAB	3 564 721	4 237 830

Fuente: Elaboración propia.

8. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

Tabla 12. Reporte de precio de medicamentos.

Tecnología sanitaria	Presentación	Tipo	Precio	Año	Fuente	Detalles
Clortalidona	25mg tableta	Alternativa de interés	S/1.42	2024	Observatorio de Precios - DIGEMID	Precio mínimo
Clortalidona	12.5mg tableta	Alternativa de interés	S/1.16	2024	Observatorio de Precios - DIGEMID	Precio mínimo
Hidroclorotiazida	25 mg tableta	Alternativa comparadora	S/0.03	2024	CONOSCE	Precio mediano

Fuente: Elaboración propia.

³³ DIGEMID-MINSa. Sistema Integrado de Suministro de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. Stock, consumo y disponibilidad histórica. [Internet] [citado Nov 2024]. Disponible en: https://appsalud.minsa.gob.pe/portal_sismed/



Tabla 13. Costos individuales

Tecnologías sanitarias	Posología (durante 1 año)	Unidades por dosis	Unidades totales/año	Precio unitario	Costo por paciente (anual)		Costo por paciente incremental (anual)
					Unitario	Promedio	
Intervención	Clortalidona 12.5mg-Tab	12.5mg diarios	1	365	S/1.16	S/423	-
		25mg diarios	2	730		S/847	
Comparador	Hidroclorotiazida 25 mg-Tab	25mg diarios	1	365	S/0.03	S/11	S/624

Fuente: elaboración propia.

Duración dosis:	365 (año)
Análisis: Costo promedio comparadores:	S/11
Incremento	57 veces

Tabla 14. Costos agregados

Tecnologías sanitarias	Número de casos	Costo por paciente	Costo agregado	Costo agregado incremental
Clortalidona 12.5mg-Tab	2,000,000	S/635	S/1,270,200,000	-
Hidroclorotiazida 25 mg-Tab	2,000,000	S/11	S/21,900,000	S/1,248,300,000

Fuente: elaboración propia

9. RESUMEN

- La Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) solicita la inclusión de Clortalidona 12.5 y 25 mg tableta a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de diabetes e hipertensión arterial al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), para el tratamiento de la Hipertensión arterial primaria (esencial) en primera línea en pacientes adultos (≥ 18 años). La DGIESP estima más de 2 millones, de casos anuales, con hipertensión arterial primaria.
- La hipertensión primaria, también llamado esencial, idiopática o sostenida, definida como una elevación sostenida de la presión arterial sistémica, con presión arterial sistólica ≥ 140 mm Hg o presión arterial diastólica ≥ 90 mm Hg sin una causa secundaria identificada. El inicio generalmente ocurre entre los 20 y 50 años de edad, pero la prevalencia aumenta con la edad. El objetivo principal del tratamiento es disminuir el riesgo de mortalidad y de morbilidad cardiovascular y renal. En el Perú para el 2022, existió 5.5 millones de personas mayores de 15 años que sufrieron de hipertensión arterial (22.1%), según medición de la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES). Así mismo, en el 2023 en el Perú, la prevalencia de la hipertensión arterial



fue 19.4% en personas de 15 y más años; los hombres fueron más afectados que las mujeres (20.9% vs 18%).

- Las tiazidas actúan principalmente sobre el túbulo renal distal inhibiendo la reabsorción de Na⁺Cl⁻ (antagonizando el cotransporte de Na⁺Cl⁻) y promoviendo la reabsorción de Ca⁺⁺ (mediante un mecanismo desconocido). La elevada eliminación de Na⁺ y agua hacia el túbulo colector cortical y/o el flujo aumentado conducen a una elevada secreción de K⁺ y H⁺. El efecto diurético se establece al cabo de 2-3 horas, alcanza su máximo tras 4-24 horas y puede persistir durante 2-3 días.
- Las Agencia Reguladoras de Medicamentos como AIF, AEMPS, HEALTH CANADA, MHRA y FDA), autorizan el uso de Clortalidona 12.5 y 50 mg tableta para el tratamiento de la hipertensión arterial como monoterapia o en combinación con otros antihipertensivos; aunque, estos 2 últimos no precisan el uso de Clortalidona en combinación con otros agentes antihipertensivos.
- En Perú, de acuerdo al Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, se identificó 4 registros sanitarios para Clortalidona tableta (2 registros 12.5mg y 2 registros 25 mg).
- Clortalidona 12.5 y 50 mg tableta se encuentra incluido en la 23rd Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS. Aunque, éste no es medicamento precalificado por la OMS.
- Los sumarios Best Practice y Dynamed entre otros agentes antihipertensivos, recomiendan el uso de los diuréticos tiazídicos, hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida (como primera línea) para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial (en pacientes sin enfermedad renal crónica o comorbilidad relacionada con enfermedades con enfermedad cardiovascular). Aunque, la recomendación de Dynamed no precisa el uso de los medicamentos similares a las tiazidas.
- La Guías Práctica Clínica (GPC) de la OMS; Grupo de Trabajo para el manejo de la hipertensión arterial de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Hipertensión (ESC/ESH por sus siglas en inglés) y; NICE recomiendan, además de otros fármacos, el uso de diuréticos tiazídicos y similares a los diuréticos tiazídicos para el tratamiento base o inicial de la hipertensión arterial.

Por su lado, el Departamento de Asuntos de Veteranos Departamento de Defensa-EE. UU, en su **GPC** para el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión en el ámbito de la atención primaria, recomienda entre otros fármacos el uso de un diurético tiazídico; aunque no precisa el uso de medicamentos similares a los diuréticos tiazídicos (clortalidona, dapamina). Finalmente, la Sociedad Japonesa de Hipertensión en sus directrices para el tratamiento de la hipertensión, recomienda el uso de diuréticos en dosis bajas (como fármacos de primera línea); no obstante, no precisa el tipo de diuréticos.

- **Khenhrani RR et al (2023)**, Realizaron un metaanálisis en base a estudios observacionales y ensayos controlados aleatorizados (ECA), a fin de comparar la eficacia y seguridad de la clortalidona y la hidroclorotiazida en pacientes con hipertensión. El metaanálisis incluyó ocho estudios que cumplieron con los criterios de inclusión, 4 ECA y otros estudios de cohorte; no obstante, No evaluó la calidad metodológica de cada ensayo para determinar el riesgo de sesgo.
 - Respecto a los cambios en la presión arterial sistólica y diastólica, 4 ECAs reportaron que la reducción media en la PAS y PAD fue significativamente mayor en pacientes que recibieron clortalidona en comparación con los pacientes que



- recibieron hidroclorotiazida (PAS: DM: -4,84, IC del 95%: -6,02 a -3,65. PAD: (DM: -2,12, IC del 95%: -3,64 a -0,60)).
- En relación al infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, 3 estudios no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos en términos del riesgo de infarto de miocardio (HR: 0,95; IC del 95 %: 0,81; 1,12); riesgo de accidente cerebrovascular (HR: 1,01; IC del 95 %: 0,84; 1,20).
 - Sobre la mortalidad por todas las causas, 2 estudios no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos en términos del riesgo de mortalidad por todas las causas (HR: 1,01; IC del 95 %: 0,91-1,12)
 - Dos estudios, no informaron diferencia significativa entre los dos grupos en términos del riesgo de hospitalización debido a insuficiencia cardíaca (HR: 1,04; IC del 95 %: 0,90-1,21).
 - El riesgo de hipocalcemia en pacientes que recibieron clortalidona fue significativamente mayor en comparación con los pacientes que recibieron hidroclorotiazida (HR: 2,22, IC del 95 %: 1,30-3,78).
 - El metaanálisis tuvo ciertas limitaciones. En primer lugar, solo se incluyeron cuatro ECA en este metaanálisis. De los cuatro ensayos, solo uno evaluó los resultados a largo plazo e incluyó el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular. Debido al número limitado de estudios, no realizaron un análisis de subgrupos. Se necesitan más ECA con tamaños de muestra más grandes para confirmar los hallazgos e identificar poblaciones específicas de pacientes que puedan beneficiarse de la clortalidona o la hidroclorotiazida. Finalmente, el metaanálisis no describió la evaluación de los riesgos de sesgo de los estudios incluidos.
- **Musini VM et al. (2014)**, Realizaron una revisión sistemática (RS) en base a ensayos controlados aleatorios (ECA) doble ciego. La RS, tuvo por objetivo determinar la disminución relacionada con la dosis de la presión arterial sistólica y/o diastólica debida a los diuréticos tiazídicos en comparación con el control placebo en el tratamiento de pacientes con hipertensión primaria.

Se incluyeron 60 ensayos aleatorizados, doble ciego, que evaluaron la eficacia de reducción de la presión arterial en función de la dosis de seis diuréticos tiazídicos diferentes en 11.282 participantes tratados durante una duración media de ocho semanas. La edad media de los participantes fue de 55 años y la presión arterial inicial fue de 158/99 mmHg. La calidad de la evidencia fue moderada, ya que es una comparación indirecta del tamaño del efecto.

- La comparación indirecta del tamaño del efecto de Hidroclorotiazida (33 ensayos, para una duración media de tratamiento de ocho semanas, el tamaño del efecto reductor de la presión arterial sistólica corregido con placebo en dosis de 3 a 100 mg/día fue de -6,9 mmHg en 6725 pacientes (valor de $P < 0,00001$, con $I^2 = 21\%$; así mismo, para una dosis de 25 mg/día la presión arterial sistólica fue -8,0 (-9,0 a -7,0) Para la presión arterial diastólica fue de -3,3 mmHg en 7284 pacientes (valor de $P < 0,00001$, con $I^2 = 8\%$); mientras que, a una dosis de 25 mg/día la presión arterial diastólica fue -3,3 (-3,8 a -2,8)).
- La comparación indirecta del tamaño del efecto de Clortalidona (7 ECA en (1297 pacientes) tratados durante una duración media de siete semanas, el efecto general de reducción de la presión arterial sistólica corregida con placebo para dosis de 12,5 a 75 mg/día fue de -12,0 mmHg (valor de $P < 0,00001$, con $I^2 = 0\%$); a una dosis de 12,5 a 15 mg/día la presión arterial sistólica fue -10,1 (-13,9 a -6,3); mientras a una dosis de 25 mg/día la presión arterial sistólica fue -13,6 (-16,0 a -11,3). Para la presión arterial diastólica fue de -2,6 (-5,1 a -0,0, para una dosis de 12,5 a 15 mg/día) y; -4,0 (-5,7 a -2,3, para una dosis de 5 mg/día). De acuerdo a la Comparación indirecta de la eficacia de la clortalidona e hidroclorotiazida para



reducir la presión arterial sistólica y diastólica en función de la dosis, la RS sugiere que la Clortalidona refleja una reducción en la PAS y PAD significativamente mayor en comparación a hidroclorotiazida en pacientes hipertensos.

- **Chen P. et al (2015)**, Realizaron un metaanálisis (MA) en base a ensayos clínicos aleatorizados (ECA); tuvo como objetivo evaluar si los diuréticos tiazídicos - TD (hidroclorotiazida y clorotiazida) y los diuréticos similares a tiazidas (clortalidona y indapamida). Analizaron un total de 19 ECA, con un total de 112 113 pacientes, quienes fueron seguidos durante una media de 3,91 años (7 ensayos utilizaron diuréticos similares a tiazida como tratamiento [2 de ellos utilizaron placebo como control] y; 12 ensayos utilizaron diuréticos tipo tiazida como tratamiento [4 de ellos utilizaron placebo como control])
 - Los diuréticos **similares a las tiazidas (clortalidona y indapamida)** se asociaron con una reducción del 22% en el riesgo de **eventos cardíacos (CV)** (7 ensayos; IR: 41,0 frente a 49,0 eventos por 1000 pacientes-año (OR: 0,78, IC del 95%: 0,68-0,90, $P < 0,001$). No se observó una reducción significativa en los ensayos de diurético (**tipo tiazídicos hidroclorotiazida y clorotiazida**) (12 ensayos; IR: 21,1 frente a 19,5; OR: 0,92, IC del 95%: 0,79-1,07, $P = 0,278$). Estos datos sugieren que los beneficios en la protección cardíaca se limitaron principalmente a los diuréticos similares a las tiazidas.
 - No se encontró una reducción significativa en el riesgo de **enfermedad cardiopatía coronaria** para los diuréticos similares a las tiazidas (7 ensayos, IR 14,9 frente a 15,6; OR: 0,98, IC del 95 %: 0,91-1,05, $P = 0,565$) ni con los diuréticos tipo tiazida (12 ensayos, IR 8,0 frente a 8,7; OR: 0,96, IC del 95 %: 0,78-1,19, $P = 0,725$)
 - Los diuréticos similares a las tiazidas se asociaron con una reducción del 43% en el riesgo de insuficiencia cardíaca (7 ensayos; IR: 9,7 frente a 14,5; OR: 0,57, IC del 95%: 0,43-0,76, $P < 0,001$); mientras que, los diuréticos tipo tiazida no mostraron una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de insuficiencia cardíaca (9 ensayos; IR: 2,51 frente a 2,99; OR: 0,71, IC del 95%: 0,44-1,15, $P = 0,161$)
 - Los diuréticos similares a las tiazidas **se asociaron con una reducción** del 18% del riesgo de accidente cerebrovascular (7 ensayos; IR: 8,6 frente a 9,8; **OR: 0,82**; IC del 95%: 0,70-0,96; $p = 0,016$); mientras que, los diuréticos tipo tiazida **no mostraron una reducción** estadísticamente significativa del riesgo de ictus (8 ensayos; IR: 2,51 frente a 2,99; **OR: 1,03**; **IC del 95%: 0,67-1,56**; **p = 0,907**)
 - Algunas limitaciones, los inconvenientes del metaanálisis fueron las diferencias en las características entre los estudios incluidos, que abarcan la edad de los pacientes, la dosis y duración del tratamiento, etc. Además, el tiempo de seguimiento específico del grupo de tratamiento no estaba disponible en todos los ensayos, por lo que lo que fue calculado de varias maneras o utilizó el tiempo de seguimiento medio de todo el ensayo. Esto puede haber afectado la precisión del valor de IR y los efectos absolutos del tratamiento. Finalmente, la búsqueda bibliográfica se limitó a los ensayos publicados en inglés, lo que puede haber omitido algunos estudios relevantes e introduce una posibilidad de sesgo de publicación. Los autores declararon no tener ningún conflicto de intereses; la revisión fue apoyada por los Programas Nacionales de Investigación Básica de la República de China.
- **Dorsch MP et al (2011)**, Realizaron un estudio de cohorte retrospectivo (MRFIT), cuyo objetivo fue evaluar los efectos de la clortalidona (CTD) en comparación con la hidroclorotiazida (HCTZ). Los resultados secundarios fueron el cambio en el colesterol total (CT), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), triglicéridos, potasio, glucosa y ácido úrico. De los 12 866 pacientes del MRFIT, a 6441 se les prescribió inicialmente CTD (N=2392) o HCTZ (N=4049) con una mediana de seguimiento de 6 años.



- En los modelos longitudinales que comparan CTD con HCTZ a lo largo del tiempo, los pacientes con CTD mostraron una presión arterial sistólica (PAS) significativamente menor (P general $<0,0001$), colesterol total (CT) (P general $<0,0001$), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (P general = $0,0009$) y potasio sérico (P general = $0,0003$) y un nivel más alto de ácido úrico a lo largo del tiempo (P general $<0,0001$) en comparación con HCTZ. La glucosa a lo largo del tiempo (P general = $0,1595$) y los triglicéridos a lo largo del tiempo (P general = $0,2648$) no difirieron entre los grupos.
- Existen limitaciones inherentes en el diseño de un estudio observacional, ya que no han podido excluir factores de confusión no medidos, sesgo de selección y sesgo de información que pueden haber ocurrido durante el estudio. Podrían existir factores de confusión no medidos, porque el médico tratante determinó la selección del fármaco antihipertensivo y no pudimos determinar por qué se eligió HCTZ o CTD como terapia inicial o por qué los pacientes cambiaron de un fármaco a otro.
- Otra limitación de este análisis es que solo han podido acceder a los datos recopilados en MRFIT. Los eventos no fatales solo se documentaron durante cada seguimiento anual, por lo que no se conoció el momento exacto de cada evento. Además, los datos sobre por qué los pacientes dejaron de tomar CTD o HCTZ no estuvieron disponibles y pueden plantear un sesgo de información. A pesar de estas limitaciones, nuestro hallazgo de que tanto el grupo HCTZ como el grupo CTD tienen mejores resultados en comparación con el grupo que dejó de tomar el medicamento brinda cierta confianza en nuestro enfoque de los datos.
- Según el observatorio de precios, el precio unitario de Clortalidona 12.5 mg y 25 mg tableta, ascienden a S/ 1.16 y 1.42 respectivamente; mientras que, Hidroclorotiazida cuesta S/0.03, según CONOSCE. El costo anual de Clortalidona (12.5 mg y 25 mg tableta) asciende a S/ 635; a su turno, Hidroclorotiazida S/ 11 (con un costo incremental de S/ 624, es decir, 57 veces más). Respecto al costo anual para el número de pacientes reportado anualmente (2 millones de número de casos), el costo para Hidroclorotiazida asciende a S/ 21 900 000; mientras, Clortalidona asciende a S/1 270 200,000; constituyendo un costo agregado incremental de S/1 248 300 000.

10. CONCLUSIONES

Con base en la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Clortalidona 12.5 y 25 mg tableta para el tratamiento de hipertensión arterial primaria (esencial) en pacientes adultos (≥ 18 años), el Equipo Técnico decide **incluir** el medicamento en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de la diabetes e Hipertensión al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).



ANEXO N° 01: Estrategia de búsqueda de la información para eficacia y seguridad

Base de datos		Cochrane Central Register of Clinical Trials (CENTRAL) y Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)	
Plataforma		The Cochrane Library	
Fecha de búsqueda		28 de octubre de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos al 28 de octubre de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	(Essential Hypertension):ti,ab,kw	5603
	2	(Hypertension):ti,ab,kw	81672
	3	#1 OR #2	86027
	4	(Primary Hypertension): ti,ab,kw	28277
	5	(Hypertension Essential):ti,ab,kw	9706
	6	(Hypertension Primary):ti,ab,kw	28277
	7	(Hypertensions):ti,ab,kw	38
	8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	35248
Intervención	9	(Chlorthalidone):ti,ab,kw	915
	10	(thiazide):ti,ab,kw	1463
	11	(thiazides):ti,ab,kw	330
	12	(Diuretic):ti,ab,kw	6567
	13	(Diuretics):ti,ab,kw	6979
	14	(Thiazide Diuretics):ti,ab,kw	822
	15	(Thiazide Diuretic):ti,ab,kw	864
	16	(Thiazide-Sensitive Sodium-Chloride):ti,ab,kw	15
	17	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	11772
Comparador	18	(Hydrochlorothiazide):ti,ab,kw	4249
	19	(Dihydrochlorothiazide):ti,ab,kw	15
	20	(Dichlothiazide):ti,ab,kw	6
	21	(HCTZ):ti,ab,kw	1088
	22	#18 OR #19 OR #20 OR #21	4391
Final	23	#3 AND #8 AND #17 AND #22	1437

Base de datos		Medline	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		28 de octubre de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos al 28 de octubre de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	"Hypertensions primary**"[MeSH Terms] OR "Primary Hypertension**"[Title/Abstract] OR "Hypertension Essential**"[Title/Abstract] OR "Hypertension, Primary"[Title/Abstract] OR "Hypertension"[Title/Abstract]	493 966



Intervención	2	"Chlorphthalidolone"[Mesh] OR "Chlortalidone"[tiab] OR C14H11CIN2O4S[tiab] OR "thiazide-like diuretic"[tiab] OR " C03BA04"[tiab] OR "CTD"[tiab]	219
Comparador	3	"Hydrochlorothiazide"[Mesh] OR "Dihydrochlorothiazide"[tiab] OR C14H11CIN2O4S[tiab] OR "thiazide diuretic"[tiab] OR "HCTZ"[tiab] OR " Thiazides "[tiab]	9502
Final	4	#1 AND #2 AND #3	46

Base de datos		LILACS	
Plataforma		Biblioteca Virtual en Salud (https://pesquisa.bvsalud.org/portal/)	
Fecha de búsqueda		28 de octubre de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos al 28 de octubre de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población, intervención y comparador	1	("Hypertensions primary" OR "Primary Hypertension" OR "Hypertension Essential" OR "Hypertension, Primary" OR "Hypertension" OR "sustained hypertension" OR "idiopathic hypertension") AND ("Chlorphthalidolone" OR "Chlortalidone" OR "thiazide-like diuretic" OR "C03BA04" OR "CTD") AND ("Hydrochlorothiazide" OR "Dihydrochlorothiazide" OR "thiazide diuretic" OR "HCTZ" OR " Thiazides")	9