

# Clortalidona en la enfermedad renal crónica avanzada. Enseñanzas del estudio CLICK

Roberto Alcázar Arroyo, Verónica Rubio Menéndez, Raquel Barba Teba, Juan Antonio Martín Navarro

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

NefroPlus 2022;14(1):24-27

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

Las tiazidas son una clase heterogénea de fármacos que actúan como diuréticos al inhibir el cotransportador  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  en la membrana luminal del túbulo contorneado distal renal, con lo que aumenta la excreción de agua y sodio, entre otros iones. Pueden dividirse, a su vez, en «tipo tiazida», que incluyen un anillo de benzotiazida en su estructura, como es el caso de la hidroclorotiazida, y en «pseudotiazida», que carecen de ese anillo, como es el caso de la clortalidona y la indapamida, de vida media más larga (tabla 1)<sup>1-3</sup>. Son fármacos que se utilizan desde la década de 1960, inicialmente como antihipertensivos y, posteriormente, como fármacos útiles para el tratamiento de las situaciones edematosas. Diferentes ensayos clínicos han demostrado la utilidad de las tiazidas para disminuir la morbimortalidad cardiovascular en la población hipertensa, por lo que siguen considerándose, por parte de las guías clínicas de hipertensión arterial (HTA), como fármacos de primera línea<sup>4</sup>. Además, son fármacos que han demostrado una gran adherencia terapéutica en el tratamiento de la hipertensión arterial<sup>5</sup>.

Una de las muchas «leyendas urbanas» que tenemos en nefrología, consecuencia de la escasa evidencia en muchos aspectos de nuestra especialidad, es la presunción de que las tiazidas no son eficaces en la enfermedad renal crónica avanzada (ERCA). Así, en las guías europeas de HTA, se desaconseja su uso con filtrados glomerulares (FG)  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , al considerarse ineficaces<sup>6</sup>. En el último número del año 2021 de la revista *New England Journal of Medicine*, Agarwal R et al. publicaron el estudio CLICK<sup>7</sup>, en el que mostraban la eficacia de la clortalidona como antihipertensivo en la ERCA. Se trata de un estudio doble ciego en el que 160 pacientes con ERCA e hipertensión arterial mal controlada a pesar de una media de  $3,4 \pm 1,4$  fármacos, y un FG medio de  $23,2 \pm 4,2 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  se aleatorizaron para recibir clortalidona a dosis de 12,5 mg/día o placebo. La dosis de clortalidona se aumentaba cada 4 semanas en caso necesario hasta un máximo de 50 mg/día. El objetivo primario era el cam-

bio en la presión arterial sistólica medida por MAPA (monitorización ambulatoria de la presión arterial durante 24 h) a las 12 semanas respecto a la basal. El descenso fue muy superior y de  $-11,0 \text{ mmHg}$  (intervalo de confianza [IC]: de  $-13,9$  a  $-8,1$ ) en el grupo de clortalidona respecto al grupo control, con  $-0,5 \text{ mmHg}$  (IC: de  $-3,5$  a  $2,5$ ;  $p < 0,001$ ). Como objetivo secundario se demostró, además, un descenso en la albuminuria en el grupo tratado con clortalidona muy superior al grupo control a las 12 semanas ( $-52$  y  $-4\%$ , respectivamente). Hubo mayor descenso del FG en el grupo de intervención ( $-2,7$  frente a  $-0,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  a las 12 semanas) que fue reversible a las 2 semanas de suspender la clortalidona ( $-0,3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  en el grupo de clortalidona frente a  $-0,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  en el grupo placebo).

Estos datos confirman la utilidad de las tiazidas, en concreto la clortalidona, en el tratamiento del paciente hipertenso con ERCA, tanto por su capacidad de mejorar el control de la presión arterial, como por su efecto antiproteínúrico, las dos variables que más impacto tienen en la progresión de la ERC. Permiten, además, reivindicar las tiazidas como opción terapéutica del paciente nefrológico independientemente de su filtrado glomerular.

Las tiazidas, como la mayoría de los diuréticos, actúan en el lado luminal del túbulo renal. Estudios iniciales en la década de 1960 sugerían una menor eficacia con  $\text{FG} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ <sup>8,9</sup>. Posteriormente, sin embargo, varios estudios controlados con diversas tiazidas (hidroclorotiazida, metolazona y clortalidona) han confirmado su eficacia tanto en la hipertensión arterial como en los estados edematosos (con o sin diuréticos del asa). Sin embargo, dado que se trataba de ensayos con un número pequeño de pacientes, siguen sin ser fármacos que se utilicen en la ERCA<sup>9</sup>. Los hallazgos del estudio CLICK confirman nuevamente la utilidad de la clortalidona como antihipertensivo en la ERCA y, dada la repercusión mediática que ha generado, probablemente por el factor de impacto de la revista en que se ha publicado, es de esperar que aumente su uso en la práctica clínica.

Otro aspecto controvertido es si hay diferencias entre tiazidas y pseudotiazidas. En los últimos 10 años se han publicado varios metaanálisis comparando estas clases de fármacos, la mayoría hidroclorotiazida frente a clortalidona, con resultados no del todo homogéneos, pero mayoritariamente favorables a la clor-

## Correspondencia: Roberto Alcázar Arroyo

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Av. Gran Vía del Este, 80. 28031 Madrid. ralcazar@senefro.org

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

talidona. El último metaanálisis publicado hasta la fecha comparando la clortalidona con la hidroclorotiazida incluyó 8 estudios observacionales, un metaanálisis en red con 37 estudios y 9 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 1.219.875 pacientes con edades medias entre 47 y 73 años<sup>10</sup>. Los hallazgos mostraron que la clortalidona a largo plazo (4 años o más de seguimiento) disminuyó en un 21% los eventos cardiovasculares mayores. La clortalidona fue, además, más eficaz que la hidroclorotiazida en reducir la masa del ventrículo izquierdo. Estos hallazgos se explicarían por el mejor control de la presión arterial obtenido con la clortalidona durante el periodo nocturno y que se hizo evidente en los estudios incluidos que analizaban la presión arterial mediante MAPA, lo que se explicaría por la mayor vida media de la clortalidona. Las alteraciones en las concentraciones séricas de sodio y potasio fueron similares con los dos fármacos.

La superioridad de la clortalidona frente a la hidroclorotiazida para reducir la hipertrofia ventricular izquierda se confirmó en otra revisión sistemática que analizó 28 estudios controlados comparando hidroclorotiazida con los diuréticos CHIP (clortalidona, indapamida y diuréticos ahorradores de potasio). La reducción de la masa ventricular izquierda con los diuréticos CHIP fue el 7,6% superior a la obtenida con la hidroclorotiazida. Entre los diuréticos CHIP, nuevamente la clortalidona fue el más eficaz con un porcentaje de reducción del 8,2% adicional al obtenido con la hidroclorotiazida<sup>11</sup>.

No se conoce con claridad si estos efectos beneficiosos de las pseudotiazidas se mantienen independientemente del filtrado glomerular, del sexo o de la edad. De hecho, en un estudio observacional retrospectivo en 12.722 adultos con una media de edad de 74 años, con el 56% de mujeres y FG medio de 69

ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, comparando clortalidona con hidroclorotiazida, no hubo diferencias en mortalidad, pero sí más eventos cardiovasculares en los tratados con clortalidona (160 frente a 128 eventos por 1.000 personas-año; *hazard ratio* [HR]: 1,12 [IC: 1,04-1,22]). La clortalidona se asoció, además, a mayor riesgo de descenso del 30% o más del FG (HR: 1,24 [IC95%: 1,13-1,36]) y mayor riesgo de hipopotasemia, especialmente si FG > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (HR: 1,86 [IC95%: 1,67-2,08]). Los resultados no cambiaron realizando un análisis de sensibilidad por dosis de fármacos (1:2 y 1:3 mg:mg clortalidona:hidroclorotiazida) y por intención o no de tratar<sup>12</sup>.

La evidencia disponible, aunque con los matices expuestos, parece que favorece a la clortalidona, probablemente por su vida media más larga (24-60 h frente a 3-10 h de la hidroclorotiazida) (tabla 1) y su mayor potencia (la clortalidona es 2-3 veces más potente que la hidroclorotiazida a igualdad de dosis). Por ello, las últimas guías de práctica clínica sobre hipertensión arterial recomiendan el uso de las pseudotiazidas antes que las tiazidas convencionales, como es el caso de las guías NICE 2019, las guías de la Sociedad Internacional de Hipertensión del año 2020 y las guías canadienses de hipertensión del año 2020<sup>13-15</sup>. Sin embargo, en la práctica clínica, la tiazida que más se utiliza como antihipertensivo sigue siendo la hidroclorotiazida. Para intentar definir con claridad si las pseudotiazidas son superiores a las tiazidas se ha puesto en marcha un amplio ensayo clínico multicéntrico, el DCP (Diuretic Comparison Project) (NCT02185417)<sup>16</sup>, que compara directamente clortalidona con hidroclorotiazida en 13.523 hipertensos de una media de edad de 72,4 años, predominantemente varones, y con el objetivo primario de evaluar el tiempo hasta un evento cardiovascular mayor. El seguimiento previsto es de 3 años y se espera finalizar el estudio en abril del año 2023. Los resultados de este

**Tabla 1. Propiedades farmacológicas de las principales tiazidas**

	Vida media (h)	Duración de la acción (h)	Biodisponibilidad oral (%)	Fijación a proteínas (%)	Dosis habitual (mg)
<b>Tiazidas</b>					
Hidroclorotiazida	3-10	10-18	65-80	40-68	12,5-50*
Clorotiazida	1-2	6-12	15-30	40-70	125-500*
Bendroflumetiazida	3-4	18	90	95	2,5-5
<b>Pseudotiazidas</b>					
Clortalidona	40-60	24-72	64	75	12,5-25
Indapamida	14-24	24-36	100	79	1,25-2,5
Metolazona	14	24	65	Hasta 33	0,25-2,5

\*La posología puede ser diaria o dos veces al día.

Modificada de las referencias bibliográficas 1-3 y de las fichas técnicas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

estudio probablemente definan con claridad la superioridad o no y el perfil de seguridad de la clortalidona frente a la hidroclorotiazida.

El estudio CLICK confirma la utilidad de las tiazidas, en concreto la clortalidona, en la ERCA. Es de esperar, por tanto, un uso creciente de este fármaco en estos pacientes, por lo que hay que estar alerta ante posibles efectos secundarios. Varias son las lecciones en este sentido del estudio CLICK:

- La primera tiene que ver con la dosis. La presentación de la clortalidona en España es de 50 mg y en el estudio CLICK se inició el tratamiento con 12,5 mg/día, que se demostró eficaz como antihipertensivo a las 4 semanas, pues la dosis media alcanzada a las 12 semanas fue de 23,1 mg. Los propios autores del ensayo recomiendan iniciar la clortalidona a dosis de 12,5 mg/día e, incluso, dosis inferiores si el paciente está recibiendo diuréticos del asa (12,5 mg 3 días a la semana) dado el mayor riesgo de descenso del FG con la combinación de diuréticos, que se sabe que está mediado por alteraciones hemodinámicas y que es reversible<sup>7,17</sup>.
- La segunda son los efectos secundarios observados en el estudio. El síntoma más comunicado por los pacientes fue el mareo y las alteraciones de laboratorio más frecuentes fueron: alteración del FG (aumento de la creatinina sérica mayor del 25% del 45 frente al 13% en el grupo placebo), hipopotasemia (el 10 frente al 0%), hiperglucemia (el 16 frente al 5%), hiperuricemia (el 20 frente al 9%), hiponatremia (el 11 frente al 8%) e hipomagnesemia (el 23 frente al 16%). Todas ellas son esperables por el mecanismo de acción de la clortalidona. Debe garantizarse, por tanto, una monitorización frecuente de los pacientes con ERCA que reciban este fármaco, especialmente en los primeros meses del tratamiento. Esto es, no es un fármaco para prescribir y «olvidar». En una revisión en 1.604 pacientes que tomaban tiazidas y acudieron a un servicio de urgencias suizo en los años 2017 y 2018 se confirmó que tanto el fracaso renal agudo como la hiponatremia y la hipopotasemia fueron frecuentes en los pacientes que tomaban estos fármacos (22, 22 y 19%, respectivamente). La edad avanzada y el sexo femenino fueron predictores independientes de hiponatremia e hipopotasemia. Los pacientes tratados con tiazidas tuvieron, además, más riesgo de haber presentado una caída reciente (el 20,5 frente al 7%) y un cuadro sincopal (el 6,2 frente al 3,1%)<sup>18</sup>.
- La última lección tiene que ver con la reversibilidad de la alteración del FG observada y es que 2 semanas tras la suspensión de la clortalidona en el estudio CLICK el FG volvió a su nivel basal. En el seguimiento a largo plazo de los pacientes no se observó un mayor riesgo de evento renal, como suele ocurrir con la mayoría de las alteraciones reversibles del FG<sup>7,17</sup>.

**Tabla 2. Recomendaciones para la utilización de tiazidas en la enfermedad renal crónica avanzada en el medio extrahospitalario**

- Dosis inicial\*
  - 12,5 mg/día si no hay uso concomitante de diuréticos del asa
  - 12,5 mg/3 días por semana si se combina con diuréticos del asa
- Monitorización tras inicio de tratamiento
  - A las 2-4 semanas en función de fragilidad y comorbilidad del paciente
  - Evaluación clínica: anamnesis en las que se interrogue sobre mareos y cuadros sincopales
  - Evaluación de laboratorio: que incluya CrS y FGe, Na, K, Mg, glucosa y ácido úrico
- Grupos de riesgo para efectos secundarios
  - Edad avanzada
  - Sexo femenino
  - Fragilidad elevada
  - Tratamiento crónico con diuréticos del asa

CrS: creatinina sérica; FGe: filtrado glomerular estimado.

La clortalidona y probablemente la indapamida, otra pseudo-tiazida de vida media larga, son fármacos eficaces en la ERCA y deben considerarse, ya sea como antihipertensivo o como diurético en el tratamiento de un estado edematoso, siempre con una adecuada monitorización clínica y de datos de laboratorio, como se recoge en la tabla 2. Desconocemos, sin embargo, si el uso de estos fármacos junto a inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y/o inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 permitirán retrasar la progresión de la enfermedad renal y reducir el riesgo vascular. Esta acción nefroprotectora es, cuanto menos, posible, dado el efecto antiproteínico de las tiazidas, conocido desde hace tiempo, pero insuficientemente considerado<sup>19</sup>, y su eficacia antihipertensiva. Esto es, se trata de fármacos capaces de modificar favorablemente los dos principales factores de progresión de la enfermedad renal crónica. Estudios como el CLICK permiten que la ciencia avance, aportando certezas y planteando interrogantes para responder en nuevos ensayos controlados.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ernst ME, Fravel MA. Thiazide and the Thiazide-Like Diuretics: Review of Hydrochlorothiazide, Chlorthalidone, and Indapamide. *Am J Hypertens*. 2022; 35:573-86. doi: 10.1093/ajh/hpac048.
2. Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: a review and update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2014;19:5-13. doi: 10.1177/1074248413497257.
3. Welling PG. Pharmacokinetics of the thiazide diuretics. *Biopharm Drug Dispos*. 1986;7:501-35. doi: 10.1002/bdd.2510070602.
4. Burnier M, Bakris G, Williams B. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? *J Hypertens*. 2019;37:1574-86. doi: 10.1097/HJH.0000000000002088.
5. Kulkarni S, Rao R, Goodman JDH, Connolly K, O'Shaughnessy KM. Nonadherence to antihypertensive medications amongst patients with uncontrolled hypertension: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100:e24654. doi: 10.1097/MD.00000000000024654.
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, 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: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36:1953-2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.
7. Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, Balmes-Fenwick M, Dickinson JH, Ouyang F, et al. Chlorthalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2021;385:2507-19. doi: 10.1056/NEJMoa2110730.
8. Reubi FC, Cottier PT. Effects of reduced glomerular filtration rate on responsiveness to chlorothiazide and mercurial diuretics. *Circulation*. 1961;23:200-10.
9. Pourafshar N, Alshahrani S, Karimi A, Soleimani M. Thiazide Therapy in Chronic Kidney Disease: Renal and Extra Renal Targets. *Curr Drug Metab*. 2018;19:1012-20. doi: 10.2174/1389200219666180702104559.
10. Roush GC, Messerli FH. Chlorthalidone versus hydrochlorothiazide: major cardiovascular events, blood pressure, left ventricular mass, and adverse effects. *J Hypertens*. 2021;39:1254-60. doi: 10.1097/HJH.0000000000002771.
11. Roush GC, Abdelfattah R, Song S, Ernst ME, Sica DA, Kostis JB. Hydrochlorothiazide vs chlorthalidone, indapamide, and potassium-sparing/hydrochlorothiazide diuretics for reducing left ventricular hypertrophy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20:1507-15. doi: 10.1111/jch.13386.
12. Edwards C, Hundemer GL, Petrich W, Canney M, Knoll G, Burns K, et al. Comparison of Clinical Outcomes and Safety Associated with Chlorthalidone vs Hydrochlorothiazide in Older Adults with Varying Levels of Kidney Function. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2123365. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.23365.
13. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in adults: diagnosis and management. 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136>
14. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75:1334-57.
15. Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, et al. Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol*. 2020;36:596-624.
16. Ishani A, Leatherman SM, Woods P, Hau C, Klint A, Lew RA, et al. Design of a pragmatic clinical trial embedded in the Electronic Health Record: The VA's Diuretic Comparison Project. *Contemp Clin Trials*. 2022;116:106754. doi: 10.1016/j.cct.2022.106754.
17. Agarwal R. Spironolactone and chlorthalidone-old drugs, new uses-but approach with caution. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37:407-8. doi: 10.1093/ndt/gfab328.
18. Ravioli S, Bahmad S, Funk GC, Schwarz C, Exadaktylos A, Lindner G. Risk of Electrolyte Disorders, Syncope, and Falls in Patients Taking Thiazide Diuretics: Results of a Cross-Sectional Study. *Am J Med*. 2021;134:1148-54. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.04.007.
19. Trujillo H, Caravaca-Fontán F, Caro J, Morales E, Praga M. The Forgotten Antiproteinuric Properties of Diuretics. *Am J Nephrol*. 2021;52:435-49. doi: 10.1159/000517020.