

**EFICACIA DE TRES ESQUEMAS DE DOSIS BAJAS DE HIDROCLOROTIAZIDA EN
HIPERTENSION ESTADIO I: ENSAYO CLINICO ALEATORIZADO**

Investigador Principal

Juan Manuel Toro Escobar

Fernando Herazo Maya

**UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
MEDELLÍN
2010**

**EFICACIA DE TRES ESQUEMAS DE DOSIS BAJAS DE HIDROCLOROTIAZIDA EN
HIPERTENSION ESTADIO I: ENSAYO CLINICO ALEATORIZADO**

Investigador Principal

Juan Manuel Toro Escobar

Fernando Herazo Maya

Asesora

Dra. Yolanda Torres de G.

**UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
MEDELLÍN
2010**

AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos especiales a la EPS SURA por la financiación del proyecto.

CONTENIDO

LISTA DE TABLAS.....	5
LISTA DE GRAFICOS.....	6
LISTA DE ANEXOS	7
INFORMACION DEL PROYECTO.....	8
RESUMEN	9
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	13
1.1 PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA.....	13
1.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
2. MARCO TEÓRICO.....	166
2.1 IMPACTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL	166
2.2 RECOMENDACIONES ACTUALES DE MANEJO BASADAS EN EVIDENCIA CLÍNICA E IMPACTO EN LA TERAPÉUTICA	177
2.3 LOS DIURÉTICOS COMO ANTIHIPERTENSIVOS.....	188
2.4 ESTUDIOS CLÍNICOS QUE UTILIZAN HIDROCLOROTIAZIDA	199
2.5 ESTUDIOS CLÍNICOS QUE UTILIZAN CLORTALIDONA	21
2.5.1 Estudios clínicos que comparan hidroclorotiazida y clortalidona	21
2.5.2 Hiperglucemia y diabetes inducida por diuréticos	22
2.6 Monitoreo Ambulatorio de Presión Arterial (MAPA).....	23
3. HIPÓTESIS	244
4. OBJETIVOS	255
4.1 OBJETIVO GENERAL	255
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	255
5. METODOLOGÍA	26
5.1 TIPO DE ESTUDIO.....	26
5.2 POBLACIÓN	26
5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	26
5.4 DISEÑO MUESTRAL.....	288
5.4.1 Tamaño de la muestra	28
5.4.2 Descripción operativa de las variables.....	29
5.4.3 Técnicas de Recolección de Información	31
5.5 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS	39
5.6 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	39
5.6.1 Base de datos y control de calidad de la información	39
5.6.2 Análisis estadístico	40
Tabla 2. Pruebas de normalidad de las variables cuantitativas incluidas en el estudio.....	44
5. CONSIDERACIONES ETICAS	422
6. RESULTADOS.....	443
6. DISCUSIÓN	566
8 LIMITACIONES	59
5.0 ANEXOS	60
ANEXO 1. LISTA DE ALIMENTOS RICOS EN POTASIO.....	60
ANEXO 2. TABLA VISUAL ANÁLOGA.....	61
ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO	622
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	644

LISTA DE TABLAS

		Pág.
Tabla 1.	Definición operativa de variables	29
Tabla 2.	Pruebas de normalidad de las variables	44
Tabla 3.	Características generales de los pacientes hipertensos estadio I sometidos a tres esquemas de dosis bajas de hidroclorotiazida. Medellín, 2007 - 2010.	45
Tabla 4.	Condiciones clínicas iniciales de los pacientes hipertensos estadio I sometidos a tres esquemas de dosis bajas de hidroclorotiazida. Medellín, 2007 - 2010.	47
Tabla 5.	Condiciones clínicas finales de los pacientes hipertensos estadio I sometidos a tres esquemas de dosis bajas de hidroclorotiazida. Medellín, 2007 - 2010.	49
Tabla 6	Valores de presión arterial sistólica y diastólica de los pacientes hipertensos estadio I sometidos a tres esquemas de dosis bajas de hidroclorotiazida. Medellín, 2007 - 2010.	50
Tabla 7	Delta marcadores clínicos de los pacientes hipertensos estadio I sometidos a tres esquemas de dosis bajas de hidroclorotiazida. Medellín, 2007 - 2010.	53
Tabla 8	Calificaciones de una escala visual análoga para el aumento de la diuresis en pacientes hipertensos estadio I sometidos a tres esquemas de dosis bajas de hidroclorotiazida. Medellín, 2007 - 2010.	55

LISTA DE GRAFICOS

		Pág.
Gráfico 1.	Diagrama de flujo de selección de pacientes con hipertensión estadio I en una institución de baja complejidad. Medellín, 2007 - 2010.	46
Gráfico 2.	Delta de presión arterial y otros marcadores clínicos de los pacientes hipertensos estadio I sometidos a tres esquemas de dosis bajas de hidroclorotiazida. Medellín, 2007 - 2010.	52
Gráfico 3.	Proporción de pacientes que hipertensos estadio I que respondieron positivamente a tres esquemas de dosis bajas de hidroclorotiazida. Medellín, 2007 - 2010.	54

LISTA DE ANEXOS

		Pág.
Anexo 1.	Lista de alimentos ricos en potasio	58
Anexo 2.	Tabla visual análoga	61
Anexo 3.	Consentimiento informado	60

INFORMACION DEL PROYECTO

1. DATOS DEL PROYECTO														
Título del proyecto		ESTUDIO ALEATORIZADO, ABIERTO COMPARATIVO DE TRES ESQUEMAS DE DOSIS BAJAS DE HIDROCLOROTIAZIDA EN PACIENTES HIPERTENSOS ESTADÍO I DE UNA INSTITUCIÓN DE BAJA COMPLEJIDAD. MEDELLÍN, 2007-2010.												
Grupo de investigación que presenta el proyecto		--		Línea de investigación		Científica								
Lugar de ejecución del proyecto		Medellín		Palabras clave		Hypertension, drug therapy, Hydrochlorothiazide, diuretics								
Valor del proyecto (\$)		31'407.502		Duración en meses		36 meses								
Tipo de proyecto		Investigación básica		Investigación aplicada		x								
						Desarrollo tecnológico o experimental								
2. DATOS DE LOS PARTICIPANTES DEL PROYECTO														
Tipo de investigador	Tipo de vinculación	Nombre del participante	Institución	Grupo de investigación	Línea de investigación	Correo electrónico	Teléfono							
Investigador Principal	Estudiante de Maestría en Epidemiología	JUAN MANUEL TORO ESCOBAR	Universidad CES	--	--	jmtoro@une.net.co	(4)3459246							
Coinvestigador	Estudiante de Maestría en Epidemiología	FERNANDO HERAZO MAYA	Universidad CES	--	--	fherazo@une.net.co	3007853385							
Nombre del responsable del proyecto		JUAN MANUEL TORO ESCOBAR												
3. DATOS SOBRE FINANCIACIÓN DEL PROYECTO														
Costo financiado (\$)				Costo por financiar (\$)		0								
Entidades a la que se solicita financiación						Monto solicitado (\$)								
4. INFORMACIÓN PARA SER DILIGENCIADA POR EL COMITÉ DE INVESTIGACIONES														
Fecha de recepción del proyecto		D	D		M	M		A	A	A	A	Código del proyecto		
5. DECISIÓN DEL COMITÉ OPERATIVO DE INVESTIGACIÓN														
Decisión		Fecha						Número de acta		Firma				
Proyecto devuelto para corregir		D	D		M	M		A	A	A	A			
Proyecto aprobado		D	D		M	M		A	A	A	A			
Proyecto enviado al Comité Institucional de Investigación		D	D		M	M		A	A	A	A			
Proyecto enviado al Comité Institucional de Ética		D	D		M	M		A	A	A	A			

RESUMEN

Objetivo: Comparar el efecto hipotensor y los efectos metabólicos de tres esquemas de hidrocortiazida en dosis bajas para pacientes hipertensos esenciales estadio I atendidos en una institución de salud de Medellín, y determinar la alteración de estudios de química sanguínea, su efecto hiperglucemiante así como su efecto diurético.

Metodología: Estudio clínico aleatorizado, sin cegamiento, con cuatro semanas de tratamiento activo con uno de tres esquemas de dosis bajas orales de HCTZ: 12,5 mg una vez al día, 25 mg una vez al día o 12,5 mg dos veces al día, en pacientes hipertensos estadio I atendidos en Medellín, Colombia. La composición de los grupos se realizó mediante aleatorización por bloques. Se determinó la presión arterial al inicio y final de la terapia mediante un monitor de presión arterial y al finalizar el tratamiento mediante monitoreo de presión arterial de 24 horas (MAPA). La diferencia de medias de las cifras de presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD) y de las variables obtenidas del MAPA, se compararon con la prueba de análisis de varianza de Kruskal-Wallis. Se comparó la medición sérica inicial y final de glucemia en ayunas, colesterol total, HDL, triglicéridos y potasio sérico. Se comparó entre grupos una escala visual análoga para determina el incremento diario de la diuresis.

Resultados: En 23 pacientes analizados no se determinaron diferencias significativas entre las medianas de las cifras de PAS medidas en el consultorio entre los tres grupos de tratamiento (Valor p Kruskal-Wallis=0.176). La PAD tomada en el consultorio tuvo disminución significativa en el grupo de HCTZ 12.5 mg dos veces al día (Valor p Kruskal-Wallis=0.007). En las mediciones de medianas del MAPA, 56.5% de los pacientes tuvo

respuesta terapéutica, sin embargo las cargas hipertensivas diurnas y nocturnas menores al 30% sólo se alcanzaron en 34.8% y 43.5%, respectivamente. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la disminución de presión arterial entre los tres grupos medida mediante MAPA. El análisis de los estudios de química sanguínea no tuvo diferencias entre las mediciones iniciales y finales. Para la apreciación subjetiva del aumento de diuresis, no se encontró diferencia entre grupos.

Conclusiones: Los datos obtenidos no demuestran diferencias estadísticamente significativas en la eficacia antihipertensiva, así como un porcentaje limitado de respuesta terapéutica, determinada mediante MAPA al final del seguimiento, de tres esquemas de HCTZ utilizados para manejo de HTA en pacientes con estadio I. La PAD determinada mediante monitoreo de presión en el consultorio redujo significativamente en el grupo de pacientes con HCTZ a dosis de 12,5 mg por vía oral dos veces al día. No se determinó alteración de los resultados de química sanguínea ni aumento subjetivo de la diuresis diaria con los tres esquemas de HCTZ utilizados.

Palabras clave: Hipertensión, tratamiento, hidroclorotiazida, dosis bajas, MAPA.

Effect Of Three Low Doses Of Hydrochlorothiazide Schemes In Stage I Hypertension Patients

SUMMARY

Objective: To compare the hypotensive and metabolic effects of three low doses of hydrochlorothiazide (HCTZ) schemes in essential hypertension stage I patients and to determine its hyperglycemic effect, the alteration of serum blood tests and its diuretic effect.

Methods: Open, randomized clinical trial, with four weeks of active treatment with one of three low doses of HCTZ: 12,5 mg/day, 25 mg/day or 12,5 mg twice in day, for stage I hypertensive patients from Medellin, Colombia. We determine arterial pressure at beginning and end of treatment with an arterial tension monitor; and with ambulatory monitoring of arterial pressure (MAPA) at the end, for every patient include. Differences between mean systolic arterial pressure (SAP) and diastolic arterial pressure (DAP), and others variables obtained from MAPA, were compared with Kruskal-Wallis test. We also compared beginning and final tests for fasting glucose, total cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides and serum potassium. We made a comparison of an analogue scale for daily urinary increase between groups.

Results: In 23 analyzed patients there were not significant differences in means of SAP among three groups of treatment. DAP had significant reduction in group of HCTZ 12.5 mg twice in day. In MAPA mean measurement, 56.5% of patients were responders, but daytime or nocturnal hypertensive charges lower than 30%, just were achieved in 34.8% and 43.5%, respectively, there were not significant differences among three groups. All blood tests analyzed were not significant differences among beginning and final measurements. For subjective appreciation of diuresis increase, there were not significant differences among three groups.

Conclusions: With data presented we can conclude a non favorable trend of hydrochlorothiazide in low doses for stage I hypertension patients, determined for an inadequate response to blood arterial pressure among patients and treatment groups, in spite of used dosages. There were not negative trend with three hydrochlorothiazide schemes for neither blood test results nor urinary volume daily increase

Key words: Hypertension, therapy, hydrochlorothiazide, low doses, MAPA.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

Una de las enfermedades crónicas con mayor prevalencia en la población adulta es la hipertensión arterial (HTA). La última encuesta de prevalencia en Colombia calcula un 12,3% de la población afectada¹, pero muy probablemente la cifra sobrepasa el 29% como ocurre en la población de los Estados Unidos^{2,3}. La historia natural de la hipertensión arterial dentro del continuo cardiovascular suele terminar en falla cardíaca por cardiopatía hipertensiva, eventos coronarios agudos o eventos cerebrovasculares isquémicos o hemorrágicos. De los pacientes afectados la mayoría se encuentran en estadio I, es decir con cifras entre 140 – 159 de sistólica y 90 – 119 de diastólica según la clasificación del VII Comité Conjunto. Es claro como el tratamiento de la HTA en los estudios prospectivos que garantizan el logro de metas puede reducir la frecuencia de eventos cerebrovasculares, falla cardíaca, enfermedad renal hipertensiva y en los estudios más recientes, de eventos coronarios.

La guía más aceptada, el VII Comité Conjunto, recomienda iniciar el tratamiento antihipertensivo en los pacientes en estadio I con un solo medicamento, que si no hay otra indicación, debe ser un diurético tiazídico, ya que no hay evidencia fuerte de que otros grupos farmacológicos (calcioantagonistas e inhibidores de la enzima convertidora) sean superiores⁴. Esta recomendación esta principalmente basada en los resultados del estudio ALLHAT, que comparó el tratamiento antihipertensivo iniciado con uno de cuatro medicamentos de clases farmacológicas diferentes (clortalidona, lisinopril, amlodipino y doxazosin) en hipertensos sin importar el grado de hipertensión, y no encontró diferencias en los desenlaces primarios diseñados para el estudio⁵.

La clortalidona es un diurético relacionado a las tiazidas que no se encuentra disponible en Colombia actualmente. La recomendación local ha sido el uso de un diurético tiazídico, la hidroclorotiazida, como terapia inicial para estos pacientes. Sin embargo la equivalencia entre ambos diuréticos ha sido puesta en duda. La mayoría de los estudios comparativos

entre ambos fueron realizados hace más de 20 años en pacientes hipertensos de mayor severidad según la definición de HTA en la época, pacientes de mayor riesgo cardiovascular y entre dosis medianas o altas de ambos medicamentos⁶. Un estudio reciente demostró la mayor efectividad de la clortalidona a dosis bajas en una dosis diaria sobre la hidroclorotiazida en igual esquema utilizando el monitoreo ambulatorio de presión arterial de 24 horas (MAPA)⁷. Tampoco hay estudios que valoren la eficacia y la seguridad metabólica de las dosis bajas recomendadas de hidroclorotiazida en los pacientes con HTA estadio I cuando presentan riesgo cardiovascular bajo o intermedio.

Los mega-estudios clínicos prospectivos que incluyen un brazo con diuréticos (hidroclorotiazida o clortalidona) han mostrado consistentemente un aumento de los casos nuevos de diabetes mellitus, hecho fundamentado en la elevación de las cifras de glucemia que producen estos medicamentos⁸. Este efecto sumado al aumento de los niveles de colesterol total, HDL, triglicéridos y ácido úrico puede disminuir o abolir el efecto benéfico de la reducción de la presión arterial. Se promueve que las dosis bajas de hidroclorotiazida pudieran tener efecto hipotensor con mínimas alteraciones metabólicas, sin embargo esta afirmación no se basa en estudios realizados en pacientes estadio I, indicación actual de este medicamento.

1.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Con miras a validar el uso de la hidroclorotiazida en este grupo de hipertensos como terapia farmacológica inicial, nos preguntamos:

¿Son efectivas las dosis bajas de hidroclorotiazida en pacientes hipertensos estadio I y riesgo cardiovascular bajo, para lograr reducción clínicamente significativa de cifras tensionales?

¿Se presentan diferencias entre los pacientes tratados con dosis de hidroclorotiazida de 12,5 mg una vez al día, 12,5 mg dos veces al día o 25 mg una vez al día en cuanto a: Reducción de cifras tensionales diurnas y nocturnas en monitoreo ambulatorio de presión

arterial de 24 horas, elevación de los niveles séricos de glucemia, colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos?

2. MARCO TEÓRICO

2.1 IMPACTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La HTA es el diagnóstico más común en la atención primaria de adultos y uno de los factores de riesgo mayores dentro del continuo cardiovascular, terminando en limitación importante de la calidad de vida por falla cardíaca, secuelas de enfermedad vascular cerebral, insuficiencia renal crónica terminal o la muerte precoz. En el año 2000 se calculó una prevalencia de la enfermedad en Estados Unidos del 26%, con un crecimiento del 60% para el año 2025, de esta gran masa de pacientes por cada afectado en países desarrollados hay dos casos en los subdesarrollados⁹ o Europa¹⁰. El riesgo de que una persona desarrolle HTA en algún momento de su vida, basados en los análisis de la cohorte de Framingham es de 90% para quienes no eran hipertensos en el intervalo de 55 a 65 años y sobrevivieron hasta los 80 años¹¹. Siguiendo la clasificación del séptimo comité conjunto americano (JNC-VII), en el Estudio Nacional de Nutrición y Salud (NAHNES) para el período 1999-2000 la prevalencia del estadio I es de 11,9% \pm 0,7 y del estadio 2 de 4,3% \pm 0,5¹², siendo el subgrupo de hipertensos I el mayor reto para tratamiento por su volumen y las implicaciones económicas.

De los pacientes hipertensos reales, aunque con las campañas de promoción hay un incremento, únicamente el 70% conocen que tienen HTA, de estos el 59% reciben tratamiento y sólo el 30% alcanzan las metas¹³. Estas cifras de no cumplimiento son mayores en las mujeres y en los viejos, poblaciones particularmente vulnerables a los efectos de la enfermedad¹⁴. Existen múltiples razones que explican este hecho, atribuibles a los médicos por el no seguimiento de las guías, a los pacientes por la poca adherencia, y al medio por los costos en los medicamentos, entre otros.

Es común no seguir las guías de atención, favoreciendo el uso de más medicamentos u otros de mayor costo, este hecho se presentó en el 40% de los casos, significando en dólares un aumento de los costos proyectados a toda la población de hipertensos de los estados unidos de \$ 1.2 billones¹⁵.

2.2 RECOMENDACIONES ACTUALES DE MANEJO BASADAS EN EVIDENCIA CLÍNICA E IMPACTO EN LA TERAPÉUTICA

Las guías de manejo de la HTA más vigentes y de mayor utilización son el JNC-VII americano y las guías europeas.

Las recomendaciones del JNC-VII son una aproximación al manejo de la hipertensión arterial basadas exclusivamente en el análisis de la evidencia encontrada en estudios clínicos prospectivos y aleatorizados que han sido realizados sobre el tema¹⁶. La publicación de estas guías esperó los resultados del estudio ALLHAT, el estudio prospectivo mas grande realizado que compara desenlaces clínicamente relevantes entre esquemas de manejo que inician con diferentes drogas antihipertensivas. En este estudio algoritmos de manejo que iniciaban con clortalidona, un diurético tiazídico, obtuvieron igual reducción en la morbi-mortalidad cardiovascular que los que iniciaron con amlodipino o lisinopril¹⁷. De allí salió la recomendación fundamental de iniciar siempre con una tiazida a no ser que el paciente tenga una enfermedad de base que justifique el inicio con un grupo farmacológico diferente. El JNC-VII no considera la valoración del riesgo global teniendo en cuenta todos los factores de riesgo presentes en un paciente, ni las diferentes formas fisiopatológicas de la hipertensión arterial.

El JNC-VII simplificó la clasificación de la presión arterial así: menor a 120/80 mm Hg como normal, entre 121-139/81-89 el estado de prehipertensión, el estadio I se define entre 140-159/90-109 y el estadio II con cifras mayores a 160/110. El tratamiento farmacológico para esta guía debe iniciarse con una tiazida como monoterapia para el estadio I, o con terapia combinada desde el inicio para el estadio II. Sólo cuando en el paciente se haga el diagnóstico de riesgo cardiovascular alto, falla cardiaca, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, diabetes mellitus o enfermedad renal crónica puede iniciarse con otro antihipertensivo según la evidencia para cada caso.

Las guías europeas enfatizan más el enfoque de riesgo global de cada caso particular, conservan una clasificación de la HTA hasta grado III, utiliza más métodos diagnósticos para evidenciar la presencia de daño de órgano blanco y son más permisivas en la escogencia del primer medicamento siguiendo terapia escalonada o aumentando al máximo la dosis del medicamento inicial¹⁸. Estas diferencias y su complejidad han hecho

que estas guías sean más difíciles de seguir y menos adoptadas por los diferentes programas de manejo de la HTA.

La implementación de estas guías se ve reflejada en las tendencias en el uso de medicamentos antihipertensivos. En las poblaciones de los estudios transversales americanos NAHNES III y NAHNES 1999-2000 el 7.2% de los hipertensos estaban medicados con monoterapia con un diurético tiazídico y 48.9% utilizaban tiazida dentro de una terapia combinada siendo los medicamentos de mayor uso¹⁹. En Colombia una encuesta realizada en Pereira a 11.947 pacientes hipertensos mostró que sólo el 2.78% recibían hidroclorotiazida como monoterapia y 29% dentro de terapia combinada²⁰, datos que aunque no son estratificados por el estadio de hipertensión al inicio de la terapia sí parecen mostrar un alejamiento de las recomendaciones del JNC-VII con las implicaciones económicas que esto conlleva.

2.3 LOS DIURÉTICOS COMO ANTIHIPERTENSIVOS

Los diuréticos tiazídicos (benzotiadiazinas) fueron desde los años cincuenta los primeros antihipertensivos eficaces y con tolerancia aceptable. Desde entonces han sido el grupo de comparación para los nuevos medicamentos antihipertensivos, los cuales no han podido demostrar, por fuera de algunas comorbilidades específicas, su superioridad a las tiazidas.

Su efecto antihipertensivo es debido en las primeras 1-2 semanas a mecanismos renales al aumentar la excreción de sodio en el túbulo contorneado distal, con una disminución del volumen extracelular que se recupera totalmente a los pocos días de iniciada la terapia. Luego de cuatro semanas de toma del medicamento el efecto hipotensor es debido principalmente a un efecto vasodilatador periférico probablemente producido por alteraciones en el transporte de iones en la pared vascular²¹.

La HCTZ (la tiazida de mayor disponibilidad) es un tiazídico puro mientras que la clortalidona (diurético utilizado en el estudio ALLHAT) es solo parecido a las tiazidas y mas emparentado con las sulfonamidas, hecho que pudiera explicar posibles diferencias en su farmacocinética, farmacodinamia, eficacia y efectividad. La clortalidona posee una

vida media más larga que HCTZ, 40 horas versus 6-9 horas debido a que se concentra en el compartimiento intraeritrocitario y desde allí se libera lentamente²². Sin embargo un estudio cruzado, aleatorizado y doble ciego publicado en 1982 demostró que la respuesta farmacodinámica es mucho mayor a la esperada por la vida media, ya que las cifras de presión arterial luego de administrar HCTZ a intervalos de cada 12 o cada 24 horas eran similares²³, de allí salió la recomendación de todas las guías para administrar HCTZ en dosis única diaria.

Los diuréticos tiazídicos son hoy la opción más costo-eficaz en el tratamiento de la HT. La sólida evidencia mostrada en el estudio ALLHAT y en meta-análisis de varios estudios²⁴, además de su bajo costo permite afirmar lo anterior. Algunos efectos metabólicos conocidos de las tiazidas (hipokalemia, elevación del colesterol LDL, hiperglucemia, hiperuricemia) pudieran amortiguar sus efectos benéficos. Estos efectos son dependientes de la dosis, pero incluso a dosis altas de más de 50 mg al día de hidroclorotiazida son de significado clínico dudoso²⁵. La hiponatremia, las crisis de gota y la trombocitopenia son efectos idiosincrásicos, no dependientes de la dosis y si contraindican el uso de estas drogas en el paciente que los sufre. La hidroclorotiazida no aumenta su potencia como hipotensor cuando se sobrepasa la dosis usual máxima de 25 mg/día y pierde su eficacia clínica cuando la creatinina sérica es mayor de 1.5 mg/dL.

Los diuréticos de asa como la furosemida no son hipotensores ya que no poseen la acción vasodilatadora arterial persistente. Sólo lo son a corto plazo por la hipovolemia que pueden producir. En algunos casos la activación que hacen del sistema adrenérgico y del eje Renina-Angiotensina-Aldosterona puede producir paradójicamente elevación de las cifras de presión arterial. Se utilizan como terapia conjunta en pacientes hipertensos con deterioro de la función renal o falla cardíaca con edemas²⁶.

2.4 ESTUDIOS CLÍNICOS QUE UTILIZAN HIDROCLOROTIAZIDA

La hidroclorotiazida ha sido evaluada consistentemente contra placebo o no tratamiento previo, demostrando se eficacia en reducción de cifras tensionales y disminución de eventos cardiovasculares. En el Medical Research Council 4.396 pacientes con hipertensión leve a moderada fueron aleatorizados a atenolol, hidroclorotiazida 25 mg/día

más amiloride o placebo. Sólo en el grupo de HCTZ se encontraron diferencias estadísticamente significativas, con reducción de 31% de eventos cardiovasculares y del 44% en coronarios²⁷. En el European Working Party realizado en ancianos, 840 pacientes fueron aleatorizados a HCTZ 25 mg/día con triamtereno o placebo observándose una reducción del 38% en la mortalidad cardíaca²⁸. Más recientemente 505 pacientes fueron tratados, previo ninguna terapia cuatro semanas antes, con HCTZ 25 mg/día observándose una reducción de las cifras tensionales que fue estadísticamente mayor en las mujeres y la raza negra²⁹.

Igualmente la HCTZ ha sido utilizada repetidamente como grupo control para la evaluación de nuevos grupos terapéuticos con desenlaces intermedios. Es de resaltar el Australian National Blood Pressure Study Group (ANBP), único en el cual la HCTZ fue superada en desenlaces relevantes por un inhibidor de la enzima convertidora. En este estudio abierto 6.083 pacientes mayores de 65 años fueron iniciaron el tratamiento antihipertensivo según el criterio del médico tratante con HCTZ o un inhibidor de enzima convertidora de angiotensina (IECA) y otros medicamentos eran agregados hasta alcanzar la meta de 140/80 mm Hg. En este estudio se observó una disminución significativa a favor del IECA de los eventos cardiovasculares sólo para el sexo masculino de 0.83 (I.C. 95% 0.79 – 0.97)³⁰.

Sólo un estudio ha tratado de cuantificar las diferencias en la reducción de cifras tensionales de dosis variadas de HCTZ. En esta investigación 111 pacientes fueron aleatorizados a uno de cuatro grupos, placebo, 3 mg/día de HCTZ, 6 mg/día, 12.5 mg/día y 25 mg/día. La presión sistólica se redujo en 2.1, 3.8, 6.4 y 6.5 mm Hg respectivamente³¹.

Varios estudios han cuantificado los efectos metabólicos adversos de la HCTZ a dosis diferentes y en poblaciones diversas^{32,33,34,35,36}. En el estudio ALPINE 395 pacientes fueron aleatorizados a recibir un tratamiento antihipertensivo escalonado que iniciaba con HCTZ o Candesartan. A los 12 meses para el grupo de HCTZ hubo incrementos significativos en los valores de glucemia (5.42 (DS 0.89) mmol/L), colesterol total (5.86 (DS 0.93 mmol/L)) y triglicéridos (1.95 (DS 0.97) mmol/L)³⁷. En un estudio reciente comparando con el estado pretratamiento se observó a las cuatro semanas de iniciar HCTZ 25 mg/día una media de la diferencia de 6.13 (DS 22.8) mg/dL para el colesterol

total, 17.21 (DS 70.3) mg/dL para los triglicéridos y de 3.51 (DS 9.5) mg/dL para la glucemia³⁸.

2.5 ESTUDIOS CLÍNICOS QUE UTILIZAN CLORTALIDONA

A pesar de la menor disponibilidad como agente terapéutico, la clortalidona cuenta con los estudios clínicos con la mejor validez interna y externa que sustentan su uso terapéutico. Los estudios iniciales, controlados contra placebo demostraron su efectividad en reducción de cifras de presión arterial y eventos cerebrovasculares en hipertensos de cualquier severidad y riesgo cardiovascular, siempre utilizando dosis altas del medicamento en una dosis diaria^{39,40}.

El estudio ALLHAT, un megaestudio aleatorizado prospectivo que comparó la terapia antihipertensiva iniciada con cuatro grupos diferentes de medicamentos con cumplimiento de metas como ya se comentó, concluyó que los diuréticos tiazídicos, representados aquí por la clortalidona, son superiores para prevenir una o más formas de enfermedad cardiovascular y son menos costosos, asumiendo en esta aseveración la equivalencia de clortalidona e hidroclorotiazida⁴¹.

2.5.1 Estudios clínicos que comparan hidroclorotiazida y clortalidona

Tres estudios en los años sesenta y setenta compararon la eficacia sólo en reducción de cifras tensionales de 50 mg de clortalidona o HCTZ en dosis entre 25 y 100 mg al día. Ninguno de ellos mostró diferencias significativas, pero el poder del tamaño muestral no era en ninguno de ellos suficiente para calcular esa diferencia. Como en los estudios que hemos mencionado previamente estos fueron realizados en hipertensos de cualquier severidad y riesgo cardiovascular^{42, 43, 44}.

En el estudio Multiple Risk Factors Intervention Trial (MRFIT), los pacientes fueron aleatorizados a recibir o no la intervención que iniciaba con un diurético, con libertad para el médico tratante de elegir entre HCTZ o clortalidona. En las nueve clínicas donde se

utilizó predominantemente la HCTZ se observó en el análisis interino un aumento en la mortalidad, que obligó a que todos los centros del estudio se cambiaran a clortalidona⁴⁵.

En 2004 Psaty y Furberg de la red de hipertensión hicieron un metaanálisis de los estudios controlados contra placebo que utilizaron clortalidona y los que utilizaron diuréticos diferentes a clortalidona. En la revisión sistemática encontraron dos estudios con clortalidona, dos con HCTZ y uno con indapamida. Para los desenlaces de enfermedad coronaria, cerebrovascular, mortalidad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa no encontraron diferencias significativas⁴⁶.

Más recientemente y utilizando como instrumento de medición de la presión arterial el MAPA, un estudio crossover utilizó clortalidona 12.5 a 25 mg/día y HCTZ 25 a 50 mg/día; se evidenció la superioridad de la clortalidona para disminuir la cifras de presión arterial sistólica particularmente en las horas de la noche. Este es el primer estudio que muestra una superioridad de clortalidona contra el diurético que utilizamos (HCTZ). La reducción en la presión arterial incluso durante la noche y conservar el patrón de descenso nocturno de la presión arterial son factores asociados con mayor ocurrencia de eventos cardiovasculares^{47, 48}.

2.5.2 Hiperglucemia y diabetes inducida por diuréticos

Los efectos metabólicos de los diuréticos y betabloqueadores pudieran disminuir el potencial de reducir riesgo de eventos vasculares, particularmente coronarios. De mucha actualidad es la polémica sobre la aparición de nuevos casos de diabetes en los estudios clínicos prospectivos, los cuales parecen ser más numerosos en los grupos que utilizan diuréticos o beta bloqueadores⁴⁹. Se conoce que el riesgo cardiovascular de los diabéticos nuevos iguala al riesgo de los diabéticos ya diagnosticados al inicio del estudio⁵⁰. La diferencia en los casos de diabetes puede explicarse por el efecto hiperglucemiante de los diuréticos o por un efecto protector encontrado para los inhibidores de la enzima convertidora y los bloqueadores del receptor de angiotensina⁵¹.

La evaluación de una cohorte prospectiva de pacientes hipertensos a seis años de tratamiento, luego de varios modelos de análisis multivariado mostró un Hazard Ratio no

significativo para nuevos casos de diabetes mellitus en los hipertensos tratados con tiazidas⁵². Sin embargo no está establecido cual es el efecto hiperglucemiante de la HCTZ en hipertensos estadio I de riesgo bajo o intermedio específicamente y si hay diferencias entre varios esquemas de dosis bajas.

2.6 Monitoreo Ambulatorio de Presión Arterial (MAPA)

En el MAPA un dispositivo localizado en el brazo no dominante del que mide y graba las cifras de presión arterial a intervalos de 15 a 30 minutos por 24 horas durante las actividades y el sueño del paciente. El JNC-VII considera útil este método diagnóstico para el diagnóstico de la hipertensión de bata blanca, en hipertensión aparentemente resistente, si se presentan síntomas de hipotensión, en la hipertensión episódica y en la disfunción autonómica⁵³.

Con el seguimiento prospectivo de cohortes de pacientes estudiados con MAPA se ha podido establecer que es la hipertensión en la noche el mejor predictor de eventos cardiovasculares⁵⁴, y que en hipertensos en tratamiento no alcanzar las metas en el MAPA es un potente determinante de eventos posteriores superior a la toma aislada en la consulta^{55,56}.

Al suprimir el efecto de la “bata blanca”, los valores del límite superior para la presión arterial ambulatoria son⁵⁷:

MOMENTO DE LA MEDICIÓN	ÓPTIMA	NORMAL	ANORMAL
Diurna	<130/80	<135/85	>140/90
Nocturna	<115/65	<120/70	>125/75
24 horas	<125/75	<130/80	>135/85

Por esta razón se ha establecido como meta de presión arterial de corte para decidir si el paciente es respondedor a la intervención un valor en el promedio de 24 horas igual o inferior a 135-95 mm Hg.

3. HIPÓTESIS

Hipótesis nula: Las medianas de presión arterial sistólica y diastólica medidas por MAPA son similares entre los grupos de tratamiento, luego de cuatro semanas de intervención.

Hipótesis alterna: Existe por lo menos un grupo de tratamiento, en el cual las medianas de presión arterial sistólica y diastólica medidas por MAPA son diferentes, luego de cuatro semanas de intervención.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Comparar el efecto hipotensor y los efectos metabólicos de tres esquemas de dosis bajas diferentes de HCTZ en pacientes hipertensos esenciales estadio I, con riesgo cardiovascular bajo a medio y sin indicación para el uso como primera opción de otro antihipertensivo, con el fin de validar la recomendación de las guías vigentes.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Establecer la significancia estadística de la diferencia de medianas de presión arterial entre los tres esquemas terapéuticos establecidos.
2. Determinar diferencias en los efectos metabólicos entre los grupos.
3. Definir la magnitud del incremento de la diuresis inducido por la HCTZ, de acuerdo a cada grupo de manejo.

5. METODOLOGÍA

El enfoque metodológico bajo el cual se orientó la investigación es el enfoque positivista, por lo tanto se desarrolla una investigación epidemiológica de intervención en la que se hace uso de la estadística para describir, analizar y evaluar los objetivos del estudio.

5.1 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio clínico aleatorizado, sin cegamiento, con tres grupos de tratamiento activo durante cuatro semanas, con el cual se buscaron diferencias en el efecto hipotensor de tres esquemas de dosis bajas de HCTZ, antes y después de la intervención.

5.2 POBLACIÓN

La población de referencia del estudio estaba constituida por todos los pacientes con diagnóstico nuevo de hipertensión arterial en una IPS del nivel primario de atención en salud, del Sistema General de Seguridad Social colombiano, que presta sus servicios en la ciudad de Medellín, Colombia, y que asistieron a consulta durante el período comprendido entre junio de 2007 y junio de 2010.

5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de Inclusión

- Criterios de inclusión
 - Cumplieron con **todos** los siguientes criterios:
 - Hombres y mujeres entre los 18 y 79 años de edad.

- Diagnóstico de hipertensión arterial basado en tres tomas ambulatorias en días diferentes con promedio mayor o igual a 140/90 mm Hg y menor a 159 de sistólica y 109 de diastólica.
- No tratamiento farmacológico antihipertensivo al ingreso en el estudio o tres meses sin tomar medicación antihipertensiva alguna.
- Calificación de la tabla de puntaje de valoración global del riesgo cardiovascular del Adult Treatment Panel III (ATP III) menor o igual a 19% a 10 años.
- Firma del consentimiento informado

4.4.2 Criterios de Exclusión

- Criterios de exclusión

No debían presentar **ninguno** de los siguientes:

- Diabetes Mellitus tipo 1 o tipo 2
- Embarazo
- Mujeres consideradas en edad fértil entre los 18 años y la menopausia que no tengan un método activo de planificación.
- Creatinina mayor o igual a 1.5 mg/dL
- Un nivel de potasio sérico menor a 3.5 mEq/L.
- Demencia u otro trastorno cognitivo que dificulte el entendimiento y firma del consentimiento informado.
- Historia en los últimos seis meses de evento coronario o cerebrovascular
- Uso frecuente de alcohol o cualquier uso de drogas ilícitas
- Fumadores
- Fibrilación auricular crónica
- Gota o historia de crisis de gota
- Alergia conocida a las tiazidas
- Uso crónico de medicamentos que puedan aumentar la presión arterial: anti-inflamatorios no esteroides, corticoesteroides orales o parenterales, descongestionantes simpáticomiméticos, sibutramina.

5.4 DISEÑO MUESTRAL

5.4.1 Tamaño de la muestra

Con base en las características del estudio se calculó una muestra para identificar la diferencia de medias para grupos independientes con conocimiento de las desviaciones estándar (DS) de los grupos, definiendo un nivel de confianza del 95% y una potencia del 80%. En el estudio de Chapman se establece una diferencia esperada de las medias de presión arterial de 14,4 mm Hg con DS de 13,4 para el grupo A (pretratamiento) y 13 para el B⁵⁸.

Se aplicó la siguiente fórmula con los valores determinados:

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * S^2}{d^2}$$

Donde:

- n = sujetos necesarios en cada una de las muestras
- Z_{α} = Valor Z correspondiente al nivel de confianza elegido
- Z_{β} = Valor Z correspondiente a la potencia deseada
- S^2 = Varianza de la variable cuantitativa que tiene el grupo control o de referencia.
- d = Valor mínimo de la diferencia que se desea detectar.

El tamaño muestral estimado para cada uno de los grupos de intervención fue de 12 (doce) pacientes.

Sin embargo el tamaño final de la muestra se ajustó a la disponibilidad presupuestal por los altos costos del monitoreo y las pruebas; además, el período prolongado de reclutamiento debido a la rigurosidad en los criterios de inclusión y exclusión, y los cambios administrativos que se dieron en la Empresa Promotora de Salud que dificultaron la captación de pacientes.

5.4.2 Descripción operativa de las variables

Tabla 1. Definición operativa de variables.

Nro.	Nombre	Descripción	Naturaleza-Tipo	Posibles Valores
1	Número de formulario	Número de dos dígitos que permite organizar los formularios en orden de diligenciamiento	Cualitativa - Ordinal	01 - 23
2	Grupo de tratamiento	Esquema de tratamiento al que fue sometido el paciente	Cualitativa-Nominal	1=12.5 mg/QD 2=12,5 mg/BID 3=25 mg/QD
3	Edad	Edad del paciente al momento del inicio del tratamiento, en años cumplidos	Cuantitativa-Razón	18 - 79
4	Sexo	Sexo del paciente	Cualitativa-Nominal	1=Masculino 2=Femenino
5	TallaCm	Medición de la estatura del paciente en mts	Cuantitativa-Razón	130 - 200
6	PesoKg	Medición del peso del paciente en kgs	Cuantitativa-Razón	30 - 200
7	Índice de Masa Corporal	Relación entre la talla y el peso $IMC = \frac{Peso}{Estatura(m)^2}$	Cualitativa - Ordinal	18 - 50
8	Fumador	Hábito de consumo de tabaco del paciente	Cualitativa-Nominal	1=Sí 2=No
9	Ingesta de Alcohol	Hábito de consumo de alcohol del paciente	Cualitativa-Nominal	1=Sí 2=No
10	PAS Inicial	Medición de la presión arterial sistólica en el consultorio	Cuantitativa-Razón	
11	PAD Inicial	Medición de la presión arterial diastólica en el consultorio	Cuantitativa-Razón	
12	Glucemia inicial		Cuantitativa-Razón	
13	Colesterol inicial		Cuantitativa-Razón	
14	HDL inicial		Cuantitativa-Razón	
15	Triglicéridos inicial		Cuantitativa-Razón	
16	Potasio inicial		Cuantitativa-Razón	

Nro.	Nombre	Descripción	Naturaleza-Tipo	Posibles Valores
17	PAS Final	Medición de la presión arterial sistólica en el consultorio	Cuantitativa-Razón	
18	PAD Final	Medición de la presión arterial sistólica en el consultorio	Cuantitativa-Razón	
19	Media de PAS 24 Hrs	Dato del MAPA	Cuantitativa-Razón	
20	Media de PAD 24 Hrs	Dato del MAPA	Cuantitativa-Razón	
21	Media de PAS Diurna	Dato del MAPA	Cuantitativa-Razón	
22	Media de PAD Diurna	Dato del MAPA	Cuantitativa-Razón	
23	Media de PAS Nocturna	Dato del MAPA	Cuantitativa-Razón	
24	Media de PAD Nocturna	Dato del MAPA	Cuantitativa-Razón	
25	Respondedor Diurno	Dato del MAPA. Media de PAS < 135 y PAD < 85	Cualitativa-Nominal	1=Si 2=No
26	Respondedor Nocturno	Dato del MAPA. Media de PAS < 120 y PAD < 80	Cualitativa-Nominal	1=Si 2=No
27	Glucemia final		Cuantitativa-Razón	
28	Colesterol final		Cuantitativa-Razón	
29	HDL final		Cuantitativa-Razón	
30	Triglicéridos final		Cuantitativa-Razón	
31	Potasio final		Cuantitativa-Razón	
32	Tabletas sobrantes		Cuantitativa-Discreta	
33	Dosis no administradas	Número de tabletas sobrantes en el conteo final	Cuantitativa-Razón	
34	Diuresis	Tabla visual análoga	Cuantitativa-Razón	
35	Carga PAS Diurna	Dato del MAPA. Proporción de mediciones PAS diurna < 135	Cuantitativa-Razón	
36	Carga PAS Nocturna	Dato del MAPA. Proporción de mediciones PAS nocturna < 120	Cuantitativa-Razón	
37	Carga PAS Total	Dato del MAPA. Proporción de mediciones PAS diurna < 135 y nocturna < 120	Cuantitativa-Razón	
38	Carga PAD Total	Dato del MAPA. Proporción de mediciones	Cuantitativa-	

Nro.	Nombre	Descripción	Naturaleza-Tipo	Posibles Valores
		PAD diurna < 85 y nocturna < 80	Razón	
39	Carga PAD Diurna	Dato del MAPA. Proporción de mediciones PAD diurna < 85	Cuantitativa-Razón	
40	Carga PAD Nocturna	Dato del MAPA. Proporción de mediciones PAD nocturna < 80	Cuantitativa-Razón	
41	Respondedor Carga Diurna	Cargas sistólica y diastólica diurnas menores al 30%	Cualitativa-Nominal	1=Sí 2=No
42	Respondedor Carga Nocturna	Cargas sistólica y diastólica nocturno menores al 30%	Cualitativa-Nominal	1=Sí 2=No
43	Delta PAS	Dato de PAS en el consultorio (inicial – final)	Cuantitativa-Razón	
44	Delta PAD	Dato de PAS en el consultorio (inicial – final)	Cuantitativa-Razón	
45	Delta Glucemia	Inicial - final	Cuantitativa-Razón	
46	Delta CT	Inicial - final	Cuantitativa-Razón	
47	Delta Potasio	Inicial - final	Cuantitativa-Razón	
48	Delta TG	Inicial - final	Cuantitativa-Razón	
49	Delta HDL	Inicial - final	Cuantitativa-Razón	

5.4.3 Técnicas de Recolección de Información

Fuentes de Información

Los datos fueron tomados directamente del paciente y de los exámenes de laboratorio del mismo por un grupo entrenado de médicos, a los cuales se les capacitó en el manejo de los equipos requeridos, las formas de selección de los pacientes y los procedimientos a seguir una vez se identificaran los que cumplían con los criterios.

Instrumento de recolección de Información

Se diseñó un instrumento específico para el estudio, en el cual se incluyeron todas las variables requeridas para dar cuenta de los objetivos de la investigación y variables clave que permitieran identificar y contactar al paciente cuando fuera necesario.

Proceso de obtención de la información

Localización y captación de los participantes

Los pacientes con diagnóstico probado o posible de HTA fueron remitidos al programa especial por el médico general o especialista. Se hizo previamente a los posibles remitores una difusión de la investigación, especificando los criterios de ingreso y egreso con el fin de que a los pacientes que fueran candidatos a participar en la investigación no se les inicie ningún medicamento antihipertensivo antes de la remisión. El programa de HTA se comprometió a atender prioritariamente a los posibles participantes en un período no mayor a 48 horas hábiles.

Ésta fue considerada la consulta #1. Los investigadores adscritos al programa de HTA se encargaron directamente de la evaluación de cada uno de los remitidos verificando en su orden lo siguiente:

- Verificaron el diagnóstico de HTA con mínimo tres mediciones ambulatorias en días diferentes cuyo promedio sea mayor o igual a 140/90 mm Hg. Una traducción y resumen de las normas sobre la toma adecuada de la presión arterial, basadas en las actualizadas recientemente por la Asociación Americana del Corazón han sido difundidas repetidamente al personal de las Instituciones Prestadoras de Servicios (IPS)⁵⁹. En caso de no cumplir con el criterio diagnóstico el paciente se

devolvía al médico remitidor, en caso de faltar una o varias tomas ambulatorias estas debían ser ordenadas y concertar una nueva cita en el programa.

- Una vez cumplido el paso anterior el paciente se ingresaba al programa de HTA, para lo cual se realizó la historia clínica completa, la toma de presión arterial inicial que sería el promedio de tres mediciones con 30 segundos de intervalo entre éstas y se solicitaban las pruebas diagnósticas que no habían sido solicitadas previamente por el médico remitidor o hubiesen sido realizadas en un laboratorio diferente al de referencia para esta investigación. Las pruebas consideradas para ingreso al programa fueron: Glucemia en ayunas, colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos, creatinina sérica, hematocrito, citoquímico de orina y electrocardiograma. Por fuera del protocolo del programa debía solicitarse a todos los pacientes una medición de potasio sérico.
- Verificación de cada paciente, con base en una hoja de cotejo, de la presencia de todos los criterios de inclusión y la ausencia de cualquiera de los criterios de exclusión, con miras a considerar al paciente como participante en la investigación.
- Cumplidos los numerales previos se le explicaba al paciente el estudio clínico, y si aceptaba, se le hacía firmar el consentimiento informado, al igual que a los testigos. Luego se procedía a la asignación aleatoria al grupo para realizar la intervención.
- Una vez asignado el paciente a su grupo de intervención se solicitaba telefónicamente la cita cuatro semanas después para el MAPA.

Asignación de los pacientes a los grupos

Se realizó una tabla de números aleatorios de 1 al 36 generada en el programa EPI-DAT y con estos datos se procedió a asignación por bloques. El médico de la IPS que reclutaba el paciente se comunicaba telefónicamente con la secretaria de uno de los investigadores principales y ésta le informaba el grupo de intervención al que era asignado el paciente.

Intervención

Se utilizó como intervención el medicamento HIDROCLOROTIAZIDA MK (Tecnoquímicas Colombia) en tabletas ranuradas de 25 mg (Reg. No. M-001733 R-2). Todas las tabletas fueron partidas a la mitad por los investigadores antes de ser entregadas a los pacientes. La cantidad y la posología varían según el grupo al que sean asignados así:

- Grupo 1: HCTZ 12.5 mg al día. Se entregó un frasco con cuarenta (40) mitades de tableta con la instrucción de tomar una mitad todos los días en la mañana inmediatamente después de levantarse, iniciando el día siguiente a la consulta #1. Fueron treinta tabletas (30) para las cuatro semanas y 10 sobrantes para la eventualidad de que por festivos o dificultades técnicas no pueda realizarse el MAPA en la semana cuatro, este sobrante es de 10 días para todos los grupos.
- Grupo 2: HCTZ 12.5 mg dos veces al día. Se entregó un frasco con ochenta (80) mitades de tableta con la instrucción de tomar una mitad todos los días en la mañana inmediatamente después de levantarse y otra mitad a la hora de la cena en la noche.
- Grupo 3: HCTZ 25 mg al día. Se entregó un frasco con ochenta (80) mitades de tableta con la instrucción de tomar dos mitades juntas todos los días en la mañana inmediatamente después de levantarse.

No se realizó ajuste de la dosis durante las cuatro semanas del estudio, ni se permitió el uso de otro medicamento antihipertensivo durante este período. Se indicó al paciente no tomar ningún medicamento con efecto hipertensor durante el seguimiento.

La hipokalemia es un efecto secundario poco frecuente pero potencialmente peligroso y más asociado con las dosis altas de tiazidas. Para controlarla se descartó de la investigación los pacientes con valores límites inferiores de potasio y a todos los

ingresados se les recomendó incluir en su dieta alimentos ricos en este elemento según una lista que se suministró a cada participante adaptado de Genaro FJ 1998⁶⁰ (Anexo 1).

Seguimiento

En la consulta 1 el participante una vez firmaba el consentimiento informado era asignado a uno de los grupos de intervención, se llenaba la información respectiva en el formulario de recolección de datos en las partes denominadas identificación del paciente y consulta número 1, se le entrega la medicación con las instrucciones de toma y la lista de alimentos ricos en potasio. En esta misma consulta se citaba para cuatro semanas o máximo cinco semanas después, con el fin de realizar el MAPA, la toma en ayunas de la muestra de suero para los examen postratamiento, y al día siguiente se realizaba la consulta 2 con los resultados anteriores.

A las dos semanas de iniciada la intervención uno de los investigadores contactaba al participante con el único objetivo de evaluar e incentivar la adherencia a la terapia.

En la consulta #2 se realizaban las siguientes acciones y se consignaban en la parte llamada consulta 2 en el formulario de recolección de datos:

- Un conteo de las medias de tableta sobrantes para estimar la adherencia a la terapia.
- Toma de la presión arterial final con las mismas recomendaciones de la inicial.
- Aplicación de la escala visual análoga para cuantificar el aumento inducido de la diuresis (ANEXO 2).
- Los pacientes se interrogaban en forma abierta sobre cualquier efecto adverso.
- Los resultados del MAPA y los exámenes de laboratorio realizados al finalizar la intervención, podían servir para que el médico tratante en el programa de

hipertensión arterial decidiera, en conjunto con el paciente, cual era la terapia más adecuada para continuar en cada caso.

Medición de los desenlaces

Medición de la presión arterial inicial y final

Para la medición de la presión arterial inicial, en la consulta 1, y la final, en la consulta 2, se utilizó un monitor automático de presión. El equipo Microlife® modelo BP A100 - 3AC1-AP con módulo de promedios es un equipo probado en escenarios clínicos por la "Association Protocol and British HTP Protocol" del Reino Unido. La Sociedad Británica de Hipertensión lo ha catalogado como "Recomendado para clínicos y en el hogar categoría AA", la más alta disponible para monitores de presión arterial. Esta información se encuentra disponible en la página electrónica de la British Hipertensión Society (http://www.bhsoc.org/bp_monitors/automatic.htm, consultada el 22 de febrero de 2006).

Este equipo tiene un rango de medición de 30 a 280 mm Hg, con una resolución de 1 mm Hg y una seguridad de +/- 3 mm Hg. Posee dos tamaños de mango inflable que se adaptan a los diámetros de los brazos de pacientes obesos y no obesos. En la función de promedios el equipo calcula la media de presiones sistólica y diastólica de tres mediciones con intervalos de 30 segundos.

El investigador encargado de las consultas 1 y 2 realizó la toma de presión arterial según las recomendaciones de las guías 2005⁶¹ algunas de las cuales son: que el paciente no halla realizado ejercicio dos horas ni fumado una hora antes, estar en posición cómoda, con el brazo apoyado en el escritorio a la altura del corazón, sin situaciones de tensión como ruido, temperaturas extremas, o en conversación; escoger el manguito de manera de que este cubra al menos el 80% de la circunferencia del brazo.

Medición ambulatoria de la presión arterial (MAPA)

Se realizó una vez finalizada la semana cuatro de intervención y antes de finalizar la semana cinco. Se utilizó un equipo Pressurometer® PG program, version 6.00.025. Se colocó al paciente en el brazo no dominante a las 8 de la mañana y se retira a las 7:40 del día siguiente. Además se realizaron mediciones según el protocolo, cada 20 minutos en el día y cada 30 minutos en la noche. El MAPA se consideró evaluable si el 80% de las mediciones fueron efectivas.

Las variables encontradas con este método fueron: media de presiones arteriales sistólica y diastólica en las 24 horas, promedio de las diurnas y promedio de las nocturnas.

Definición de respondedores

En la toma de PA final en el consultorio se consideraron respondedores aquellos con PAS < 140 y PAD < 90 mmHg.

En el MAPA se considera respondedor diurno una media de PAS < 135 y PAD < 85 mmHg. Respondedor nocturno si el paciente tiene medias de PAS < 120 y PAD < 80 mmHg. Por las cargas para ser respondedores deben tener cargas menores al 30 % en 24 horas, diurnas o nocturnas.

Exámenes de laboratorio

Se realizó una toma de muestra con ayuno del paciente entre 10 y 14 horas, antes de iniciar cualquier terapia, al ingreso del paciente al programa de hipertensión arterial según el protocolo de la EPS. Este protocolo incluye perfil lipídico y glucemia en ayunas, se pidió adicionalmente un potasio sérico. De igual manera se tomaron estas muestras una vez finalizada la semana cuatro de intervención y antes de finalizar la semana cinco.

A todos los pacientes se les dieron las siguientes instrucciones de ayuno:

1. No haber ingerido alimentos durante 10 a 14 horas después de la última comida y antes de la toma del examen (idealmente 14 horas).
2. Durante este período se puede ingerir agua.

3. Idealmente debe evitarse el cigarrillo.
4. Es recomendable no haber consumido licor en los tres días previos al examen (72 horas).
5. Sería preferible no tener cambios bruscos en la dieta o en la práctica de ejercicio una a tres semanas antes del examen.

Las muestras se procesaron en el laboratorio de DINAMICA IPS, entidad certificada por el ICONTEC, según la norma Internacional ISO9000 Gestión de la Calidad. El análisis de las muestras se hizo con los siguientes equipos:

- Glucosa, colesterol total, colesterol HDL: Método colorimétrico en equipo VITROS 250.
- Potasio: Método potenciométrico en equipo VITROS 250.
- Colesterol LDL: se calculará por los investigadores según la fórmula de Friedenwald así:
$$\text{LDL} = \text{Colesterol total} - \text{colesterol HDL} - \text{Triglicéridos}/5$$

Escala visual análoga de cuantificación del aumento de la diuresis

Para cuantificar el aumento en el volumen de diuresis producido por la HCTZ en los diferentes esquemas, y su impacto sobre la calidad de vida se utilizó una escala visual análoga. Esta se graduó de 0 a 5, siendo 0 (cero) cuando no hubiere ningún aumento notado por el paciente en la diuresis por la intervención, y 5 (cinco) un aumento tal en el volumen y frecuencia de la diuresis que interfiere con las actividades de la vida diaria (Anexo 2).

Medición de la adherencia a la intervención

En la consulta número dos se hacía un recuento de las tabletas devueltas por el paciente. Los investigadores calculaban el número de dosis no administradas así:

1. Calcular el número de tabletas que debería entregar el paciente: se restaba de las tabletas entregadas en la consulta 1 el número de días de intervención, multiplicado por 1 si el paciente estaba asignado al grupo I, o multiplicado por dos si el paciente pertenecía a los grupos II ó III.
2. Restar el número de sobrantes calculado menos el número de sobrantes real.

5.5 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS

El control de co intervenciones y de la presencia de otros factores de riesgo se controló mediante el proceso de aleatorización de los pacientes a cada uno de los grupos.

Las medidas de los desenlaces: Presiones arteriales inicial y final, valores del MAPA, valores de glucemia, colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos y potasio, son automatizadas y realizadas con equipos actualizados y que siguen un proceso estandarizado de control de calidad, no son dependientes del observador y no son influidos por la no existencia de cegamiento en el estudio.

La adherencia a la intervención se hizo mediante seguimiento telefónico en la semana 2 y el conteo de tabletas sobrantes en la consulta 2.

5.6 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

5.6.1 Base de datos y control de calidad de la información

Se diseñó una base de datos en Microsoft Access® a la cual se le incorporaron reglas de validación, de tal manera que si el dato digitado estaba por fuera de los valores permitidos para la variables, no permitiera el ingreso de los datos. Una vez ingresada toda la

información de los pacientes, se trasladaron los datos al SPSS® versión 17.0 para el procesamiento estadístico, donde se realizaron controles de calidad adicionales.

El proceso anterior se hizo por el equipo investigador en compañía de un técnico en procesamiento de datos, y cuando se encontraron inconsistencia se recurrió a los formularios de recolección o contactó el paciente vía telefónica para completaron los datos faltantes. No se tuvo en cuenta los pacientes que luego de la consulta 1 fue imposible su localización telefónica (2 usuarios).

5.6.2 Análisis estadístico

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio para verificar la calidad de los datos, analizar las distribuciones de frecuencia e identificar las distribuciones de las variables cuantitativas, con el fin de tomar continuar el análisis posterior con métodos paramétricos o no paramétricos, según lo encontrado (Tabla 1).

Con base en lo anterior y teniendo en cuenta que el tamaño de la muestra fue pequeño, se utilizó el test de Kruskal-Wallis de tipo no paramétrico para verificar si existían diferencias significativas en los valores de las variables cuantitativas como la presión arterial y las pruebas de laboratorio, de acuerdo al grupo de tratamiento que recibieron los pacientes, y se identificó la diferencia teniendo en cuenta el valor de p.

La comparación de las variables demográficas y clínicas de tipo cualitativo, se hizo con la prueba chi-cuadrado de independencia, y se utilizó la prueba exacta de Fisher, cuando los valores esperados fueron inferiores a 5.

En el caso de los deltas, calculados a partir de la diferencia entre los valores finales de las variables cuantitativas del estudio y las variables iniciales, también se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para identificar las diferencias entre los grupos.

Para cada comparación de las variables cuantitativas se incluyeron tanto la media como la mediana, acompañadas de las medidas de dispersión variables correspondientes, pero se decidió realizar la descripción con la media, de tal manera que fuera posible comparar los

resultados con las publicaciones actuales, que pocas veces reportan la mediana, sin perder de vista las diferencias entre los grupos, que fueron calculadas con las medianas. Igualmente se procedió con los resultados de la escala visual análoga con la cual se valoró el incremento de la diuresis.

5. CONSIDERACIONES ETICAS

- El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Antioquia, en la sesión 12 el 5 de septiembre de 2006.
- El consentimiento informado (Anexo 3) se tomó a todos los pacientes y dos testigos. Los posibles participantes en el estudio aceptaron o no haciendo uso de su autonomía y libertad. Este describe el propósito de la investigación, las intervenciones a comparar, el tiempo de seguimiento, los posibles riesgos e incomodidades de la terapia, las pruebas que se realizaron durante la investigación, la voluntariedad de la aceptación, los datos para contactar a los investigadores y el hecho de que no hay compensación alguna por la aceptación ni consecuencias por su rechazo.
- La hipertensión arterial es una enfermedad con consecuencias renales y cardiovasculares demostradas. Para el estadio 1 la monoterapia con un diurético tiazídico es una opción aceptada universalmente por lo que los participantes en el estudio no se dejan de tratar ni se exponen a placebos o terapias menos efectivas. No se conoce hasta ahora si alguno de los diferentes esquemas de administración de las dosis bajas de HCTZ es superior a los otros en efectividad o efectos metabólicos.
- Los costos de los exámenes de laboratorio por fuera del protocolo usual de estudio de la hipertensión arterial, el MAPA y las dos consultas utilizadas para el seguimiento en el estudio estuvieron exentos de costos o copagos para los pacientes.
- El efecto secundario, muy raro pero potencialmente peligroso, es la hipokalemia. En la práctica clínica común no se requiere monitoreo especial a no ser en grupos de alto riesgo. Para minimizarlo se excluyen del estudio aquellos casos con niveles iniciales menores a 3.5 mEq/L y aquellos con mayor riesgo de arritmias por

hipokalemia. Todos los pacientes fueron instruidos sobre los alimentos ricos en este electrolito.

- Para proteger de los efectos no deseados sobre el primer trimestre de la gestación se han excluido de la investigación todas las embarazadas y las mujeres en edad fértil sin planificación activa.
- No existe compensación alguna por participar en el estudio diferente a la información del MAPA que puede ser utilizada por el médico tratante para guiar el tratamiento antihipertensivo del paciente.

6. RESULTADOS

En total fueron incluidos 23 pacientes en el estudio (Tabla 1). Para las variables cuantitativas incluidas se determinó una distribución no normal mediante la aplicación de la prueba de Shapiro-Wilk para bondad de ajuste (Tabla 2).

Tabla 2. Pruebas de normalidad de las variables cuantitativas incluidas en el estudio*

Variable	HCTZ 12,5 mg al día. Grupo I	HCTZ 12,5 mg dos veces al día. Grupo II	HCTZ 25 mg al día. Grupo III
Edad	0,343	0,412	0,264
TallaCm	0,328	0,149	0,661
PesoKg	0,279	0,949	0,199
Índice de Masa Corporal	0,175	0,950	0,656
PAS Inicial	0,667	0,095	0,712
PAD Inicial	0,117	0,520	0,307
Glucemia inicial	0,449	<u>0,049</u>	0,847
Colesterol inicial	<u>0,046</u>	0,437	0,367
HDL inicial	0,729	0,280	0,107
Trigliceridos inicial	0,825	0,100	0,136
Potasio inicial	0,142	0,535	--
PAS Final	0,903	0,093	0,699
PAD Final	<u>0,009</u>	0,572	0,599
Glucemia final	0,593	0,300	<u>0,033</u>
Colesterol final	0,832	0,556	0,673
HDL final	0,986	0,435	0,116
Trigliceridos final	0,853	0,056	0,475
Potasio final	<u>0,022</u>	<u>0,041</u>	0,204
PAS 24 Hrs	0,624	0,301	0,469
PAD 24 Hrs	0,717	<u>0,034</u>	0,528
PAS Diurna	0,231	<u>0,038</u>	0,650
PAD Diurna	0,101	<u>0,040</u>	0,613
PAS Nocturna	0,946	0,733	0,371
PAD Nocturna	0,850	0,235	0,946
Carga PAS Diurna	0,470	0,315	0,761
Carga PAS Nocturna	0,838	0,580	0,310
Carga PAS Total	0,146	0,194	0,596
Carga PAD Total	0,926	0,154	0,502
Carga PAD Diurna	0,257	<u>0,033</u>	0,131

Variable	HCTZ 12,5 mg al día. Grupo I	HCTZ 12,5 mg dos veces al día. Grupo II	HCTZ 25 mg al día. Grupo III
Carga PAD Nocturna	0,801	0,124	0,220
Delta PAS	0,993	0,210	0,418
Delta PAD	<u>0,008</u>	0,894	0,148
Delta Glucemia	0,277	0,653	0,929
Delta CT	0,645	0,875	0,479
Delta TG	0,556	<u>0,026</u>	0,523
Delta HDL	0,373	0,877	0,579
Delta Potasio	0,195	0,557	--

*Distribución No normal. Prueba de Shapiro Wilk para bondad de ajuste.

De estos 23 pacientes, 8 pertenecían al grupo I, con HCTZ 12,5 mg al día, 9 pacientes tomaron HCTZ 12,5 mg dos veces al día (grupo II), y los 6 restantes hicieron parte del grupo III con HCTZ 25 mg al día (Tabla 3).

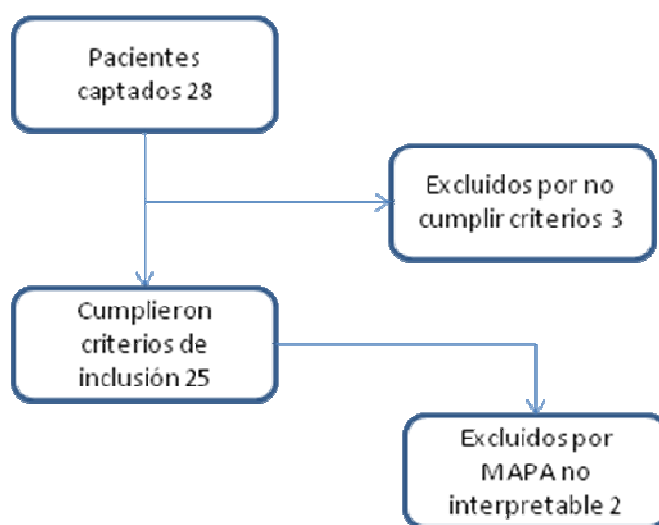
Tabla 3. Características generales de los pacientes hipertensos estadio I sometidos a tres esquemas de dosis bajas de hidroclorotiazida. Medellín, 2007 - 2010.

Variable	HCTZ 12,5 mg QD	HCTZ 12.5 mg BID	HCTZ 25 mg QD	Valor p
	Nro. (%)	Nro. (%)	Nro. (%)	
Mujeres	6 (75)	1 (11.,1)	3 (50)	0,028(*)
	Mediana (min-max)	Mediana (min-max)	Mediana (min-max)	
Edad	52,5 (45-70)	44 (33-60)	42 (34-62)	0,086(**)
IMC (kg/m ²)	26,3 (25,2-29,6)	26,8 (20,2-35,2)	25,6 (20,8-31,9)	0,95(**)

(*) Chi-2 (**) Kruskal-Wallis.

Tres pacientes fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión exclusión y en dos el MAPA no cumplió criterios para ser interpretable (gráfico 1).

Gráfico 1. Diagrama de flujo de selección de pacientes con hipertensión estadio I en una institución de baja complejidad. Medellín, 2010.



La proporción de mujeres en los grupos de estudio presentó diferencias significativas ($p=0,028$), al encontrarse que en el grupo I representaban el 75%, en el grupo II el 11% y en el grupo III correspondían al 50% de la población (Tabla 3).

La edad de la población estuvo entre 33 y 70 años, con una mediana de 46, de la cual no se presentaron diferencias significativas entre los grupos ($p=0,086$). Según los criterios para ingreso ninguno de los pacientes consumía tabaco, ni licor, y sus índices de masa corporal estuvieron entre 26,5 y 26,9 ($p=0,951$), con mayor variabilidad en el grupo II (Tabla 3).

Previo al inicio del tratamiento las condiciones de los pacientes fueron muy similares, por lo tanto no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las condiciones clínicas evaluadas. Los valores iniciales de la presión arterial, tanto sistólica y/o diastólica, estaban

en los rangos definidos para el estadio I considerados en el estudio; la PAS varió de 123 a 160 mmHg, con un promedio de 145(DE=9,5) mmHg, mientras que la PAD osciló entre 72 y 100 mmHg, con 92 (DE=6,3) mmHg como promedio (Tabla 4).

Tabla 4. Condiciones clínicas iniciales de los pacientes hipertensos estadio I sometidos a tres esquemas de dosis bajas de hidroclorotiazida. Medellín, 2007 - 2010

Variable	HCTZ 12,5 mg QD	HCTZ 12.5 mg BID	HCTZ 25 mg QD	Valor p(*)
	Mediana (min-max)	Mediana (min-max)	Mediana (min-max)	
PAS	143 (131-159)	145 (138-160)	144,5 (123-155)	0,633
PAD	90,5 (72-99)	95 (90-100)	94 (86-97)	0,136
Glucemia	85 (78-102)	89 (85-110)	88,5 (74-101)	0,360
Colesterol t.	221,5 (196-324)	202 (159-252)	201 (151-240)	0,199
cHDL	46,0 (33-58)	40 (27-67)	61 (37-66)	0,114
Triglicéridos	190 (86-273)	173 (89-232)	104,5 (49-309)	0,445
Potasio	4 (3,7-5,2)	4,2 (3,8-4,4)	4,9 (4,8-4,9)	0,293

(*) Valor p Kruskal-Wallis

En el caso de la glicemia la media fue de 89,8 mg/dl en el total de la población estudiada, con una desviación estándar de 8,7 mg/dl y valores promedio que, aunque fueron mayores en los grupos II y III, el valor p no estuvo por debajo de 0,05 (Tabla 4).

El colesterol total tuvo amplia variabilidad al comparar los grupos de estudio y al interior de ellos, no obstante no hubo evidencias suficientes para rechazar la hipótesis nula de igualdad entre las medianas de este indicador ($p=0,199$), de igual manera ocurrió con los triglicéridos ($p=0,445$) (Tabla 4).

Los valores promedio para el HDL oscilaron entre 42,8(12,3) y 55,5(12,0), siendo el grupo III el de mayor valor, pero sin diferencias significativas ($p=0,114$); este mismo grupo tuvo mayor valor en el promedio de potasio pero igualmente sin diferencias estadísticas, encontrándose una media general de 4,3(DE=0,5) (Tabla 4).

Cuatro semanas después de haber iniciado la medicación, la presión arterial sistólica de los pacientes tuvo un promedio general de 133,8(DE=8,7) mmHg, con variaciones entre 116 y 151, mientras que la diastólica fue de 86,9 mmHg en promedio, con una desviación estándar de 7; ninguno de estos dos valores presentó diferencias al interior de los grupos (Tabla 5).

El valor de la glucemia, pasadas las cuatro semanas de tratamiento, se encontró en promedio en 90,4 para el grupo I, en 93,4 para el grupo II y en 91,3 para el tercer grupo, con un valor p de 0,686. El promedio de colesterol total fue mayor en el primer grupo (226,8) y descendió un poco para los dos siguientes, (204,1 y 198,3 respectivamente), pero esta diferencia no fue estadística (Tabla 5).

Tabla 5. Medianas del delta de PA (inicial-final) en el consultorio, de los pacientes hipertensos estadio I sometidos a tres esquemas de dosis bajas de hidroclorotiazida. Medellín, 2007 - 2010.

Variable	HCTZ 12,5 mg QD (1)	HCTZ 12.5 mg BID (2)	HCTZ 25 mg QD (3)	Valor p(*)
	Mediana (min-max)	Mediana (min-max)	Mediana (min-max)	
Delta PAS	8,5 (-2 – 17)	16 (4 – 25)	5,5 (-4 – 3.3)	0.176
Delta PAD	0 (-1 – 29)	10,9 (2 – 8)	-0,5 (-3 – 10)	0.007(**)

(*): Valor p Kruskal-Wallis

(**): Mann-Whitney (2 vs 1), (2 vs 3); p=0.017, 0.021 interpretar con corrección Bonferroni.

De igual manera no se presentaron diferencias significativas para el HDL, ni los niveles de triglicéridos y los promedios generales fueron, en su orden, de 45 mg/dL y 154,4 mg/dL. No obstante el potasio se encontró significativamente más elevado en los pacientes que consumieron HCTZ 25 mg al día, de los cuales el promedio fue de 4,6 a diferencia de los otros dos grupos cuyo valor promedio estuvo entre 4 y 4,2 (Tabla 5).

En el registro del MAPA luego de 4 semanas de tratamiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos en cuanto a presión sistólica o diastólica en 24 horas, diurnas o nocturnas (Tabla 6). Las variaciones de la presión arterial tanto sistólica como diastólica registrada en el MAPA, permitieron evidenciar la menor variabilidad en la PAS diurna, con coeficientes de variación de 7,6, 4,1 y 6,6% para cada grupo en su orden. De manera opuesta la PAD nocturna fue la de mayor variabilidad

con CV de 12, 11 y 14,9% para los grupos I, II y III respectivamente. Sin embargo los valores de p para diferencia de las medianas de los grupos, no estuvieron por debajo de 0,05 en ningún caso.

Tabla 6. Medianas de los promedios de presión arterial sistólica y diastólica por MAPA, de los pacientes hipertensos estadio I sometidos a tres esquemas de dosis bajas de hidroclorotiazida. Medellín, 2007 – 2010.

Variable	HCTZ 12,5 mg QD	HCTZ 12.5 mg BID	HCTZ 25 mg QD	Valor p(*)
	Mediana (min-max)	Mediana (min-max)	Mediana (min-max)	
PAS 24 hrs.	199,5 (117-153)	128 (115-133)	124 (111-134)	0,486
PAS diurna	133,5 (125-156)	132 (118-137)	132,5 (119-141)	0,743
PAS nocturna	122 (104-143)	116 (108-127)	114,5 (94-121)	0,227
PAD 24 hrs.	80 (63-92)	81 (70-85)	76,5 (71-89)	0,801
PAD diurna	83,5 (66-94)	85 (72-88)	84 (76-92)	0,837
PAD nocturna	68,5 (59-85)	72 (56-78)	68 (53-84)	0,869

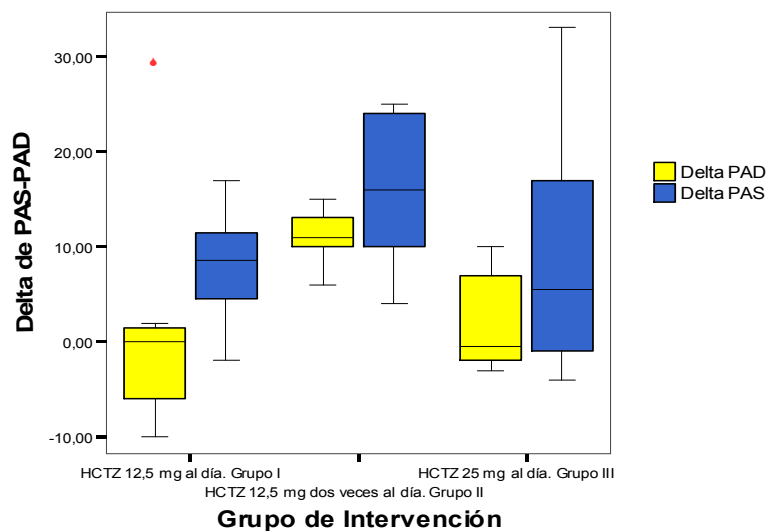
(*):Valor p de Kruskal Wallis

En términos generales se encontró que las tres dosis de medicamento lograron reducir los promedios de presión arterial en cada grupo, con valores entre 8 y 15,7 unidades de mmHg reducidas para la PAS; y de 1,3 a 10,9 en la PAD. El consumo de 12,5 mg HCTZ dos veces al día, logró los mayores valores en la reducción tanto de la PAS como de la PAD, aunque las diferencias en las medianas de los delta no fueron significativas para PAS entre los grupos, pero sí para PAD ($p=0,007$) (Gráfico 2).

Los pacientes que consumieron 25 mg de HCTZ al día tuvieron una reducción media en el valor de PAS de 9,3, pero solo alcanzaron una reducción promedio de 1,8 mmHg en la PAD, y si tenemos en cuenta la mediana de esta variación, encontramos que, cuatro semanas después de iniciado el tratamiento, por lo menos el 50% de los pacientes con esta medicación aumentaron en 0,5 mmHg en los valores de PAD (Gráfico 2).

Tomar sólo 12,5 mg de HCTZ por cuatro semanas significó disminuir la PAS en 8 mmHg en promedio, y la PAD en 1,3; pero al mirar los rangos en los que se presentaron los cambios, se observó que hubo pacientes que incluso aumentaron este último indicador hasta en 10 unidades (Gráfico 2).

Gráfico 2. Delta de presión arterial y otros marcadores clínicos de los pacientes hipertensos estadio I sometidos a tres esquemas de dosis bajas de hidroclorotiazida. Medellín, 2007 - 2010.



Indicador	HCTZ 12,5 mg al día. Grupo I		HCTZ 12,5 mg dos veces al día. Grupo II		HCTZ 25 mg al día. Grupo III		Valor p*
	Media (DE)	Md (mín-Máx)	Media (DE)	Md (mín-Máx)	Media (DE)	Md (mín-Máx)	
Delta PAS	8,0 (5,8)	8,5 (-2;17)	15,7 (8,3)	16 (4;25)	9,3 (13,8)	5,5 (-4;33)	0,176
Delta PAD	1,3 (12,2)	0 (-10;29)	10,9 (2,8)	11 (6;15)	1,8 (5,4)	-0,5 (-3;10)	0,007

*Valor p Kruskal Wallis

Total	
Media (DE)	Md (mín-Máx)
11,3 (9,6)	10 (-4-33)
5,2 (8,9)	6 (-10-29)
-1,6 (5,9)	-1 (-14-8)
2,0 (24,5)	-2 (-38-78)
2,5 (4,0)	2 (-3-11)
8,5 (36,2)	-2 (-50-90)
0,0 (0,2)	0,05 (-0,2-0,4)

Los niveles de glucemia fueron uno de los más afectados por el período de estudio, ya que con dos de los tres esquemas de tratamiento aumentaron los niveles en los pacientes, y con el restante no se presentaron cambios; estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (Tabla 7).

Los niveles de triglicéridos disminuyeron en un promedio general de 8,5 mg/dL, pero de manera similar entre los grupos; el promedio general de disminución de CT y de HDL fue de 2 mg/dL y de 2,5 mg/dL respectivamente (Tabla 7).

Tabla 7. Delta de marcadores clínicos de los pacientes hipertensos estadio I sometidos a tres esquemas de dosis bajas de hidroclorotiazida. Medellín, 2007 - 2010.

Indicador	HCTZ 12,5 mg al día. Grupo I		HCTZ 12,5 mg dos veces al día. Grupo II		HCTZ 25 mg al día. Grupo III		Valor p*
	Media (DE)	Md (mín-Máx)	Media (DE)	Md (mín-Máx)	Media (DE)	Md (mín-Máx)	
Delta Glicemia	-2,5 (5,3)	-4 (-8;6)	0,4 (5,8)	1 (-10;8)	-3,3 (6,9)	-2 (-14;6)	0,401
Delta CT	8,0 (40,3)	1 (-38;78)	0,1 (11,0)	-1 (-19;16)	-3,2 (9,1)	-2,5 (-18;6)	0,899
Delta HDL	2,4 (3,7)	1,5 (-2;8)	0,6 (2,0)	0 (-3;4)	5,5 (5,1)	5,5 (-2;11)	0,141
Delta TG	10,1 (31,1)	15,5 (-35;52)	5,8 (36,0)	-8 (-30;90)	10,3 (48,1)	-4 (-50;75)	0,915
Delta Potasio	0,1 (0,2)	0,05 (-0,1;0,4)	0,0 (0,2)	0 (-0,2;0,3)	0,0 (0,1)	0 (-0,1;0,1)	0,912

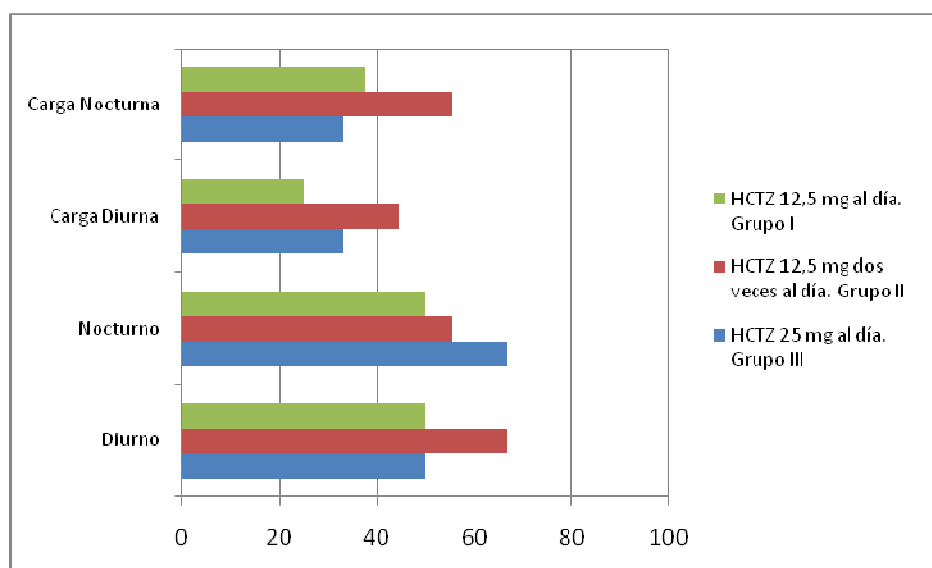
Indicador	Valor p*	Total		
		Media	(DE)	Md (mín-Máx)
Delta PAS	0,176	11,3	(9,6)	10,0 (-4-33)
Delta PAD	0,007	5,2	(8,9)	6,0 (-10-29)
Delta Glicemia	0,401	-1,6	(5,9)	-1,0 (-14-8)
Delta CT	0,899	2,0	(24,5)	-2,0 (-38-78)
Delta HDL	0,141	2,5	(4,0)	2,0 (-3-11)
Delta TG	0,915	8,5	(36,2)	-2,0 (-50-90)
Delta Potasio	0,912	0,0	(0,2)	0,0 (-0,2-0,4)

*p Kruskal Wallis

En las mediciones del MAPA, se identificaron 13 pacientes (56,5%) como respondedores diurnos y la misma cantidad para nocturnos por las medias de presión sistólica o

diastólica; sin embargo en el análisis de las cargas hipertensivas, 8(34,8%) y 10(43,5%) pacientes alcanzaron respectivamente cargas diurnas y nocturnas menores al 30% para considerarse respondedores. Las diferencias encontradas entre los tres grupos de intervención no tuvieron significancia estadística. (Gráfico 3).

Gráfico 3. Proporción de pacientes que hipertensos estadio I considerados respondedores a tres esquemas de dosis bajas de hidroclorotiazida. Medellín, 2007 - 2010.



Respondedor	HCTZ 12,5 mg al día. Grupo I	HCTZ 12,5 mg dos veces al día. Grupo II	HCTZ 25 mg al día. Grupo III	Total	Valor p*
Diurno	4 (50)	6 (66,7)	3 (50)	13 (56,5)	0,734
Nocturno	4 (50)	5 (55,6)	4 (66,7)	13 (56,5)	0,822
Carga Diurna	2 (25)	4 (44,4)	2 (33,3)	8 (34,8)	0,700
Carga Nocturna	3 (37,5)	5 (55,6)	2 (33,3)	10 (43,5)	0,637

*p Kruskal Wallis

El aumento de la diuresis afectó de igual manera a los pacientes de los diferentes grupos, y que la mediana no presentó diferencias significativas; sin embargo, los pacientes del grupo dos manifestaron un aumento mayor de su diuresis con un promedio de 2,4(DE=0,9) en la escala visual análoga calificada (Tabla 8).

Tabla 8. Calificaciones de una escala visual análoga para el aumento de la diuresis en pacientes hipertensos estadio I sometidos a tres esquemas de dosis bajas de hidroclorotiazida. Medellín, 2007 - 2010.

Diuresis	Media	DS	Mediana	(Mín-Máx)	Valor p*
HCTZ 12,5 mg al día. Grupo I	1,6	(1,3)	1	(0-4)	0,309
HCTZ 12,5 mg dos veces al día. Grupo II	2,4	(0,9)	2	(1-4)	
HCTZ 25 mg al día. Grupo III	1,8	(1)	2	(0-3)	
Total	2,0	(1,1)	2	(0-4)	

*P Kruskal Wallis

6. DISCUSIÓN

Alcanzar las metas de presión arterial es un tópico clave para la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares en el manejo del paciente con hipertensión arterial. En nuestro estudio en hipertensos estadio 1, encontramos que con la monoterapia con hidroclorotiazida a las dosis recomendadas actualmente para uso clínico, sólo aproximadamente la mitad de los pacientes alcanzan las metas propuestas. La media de reducción de presión sistólica (11.3 mm Hg) y diastólica (5.2) nuestra es muy similar a la encontrada con HCTZ 25 mg al día y seguimiento con MAPA en el estudio de Ernst (7.4 y 5.1 mm Hg respectivamente)⁶² y a las encontradas en otros ensayos clínicos. Otros autores han encontrado reducciones de cifras tensionales en un rango similar^{63, 64}. El estudio ALPINE es el único que inició tratamiento con HCTZ y añadía terapia combinada si no se alcanzaba la meta propuesta en hipertensos estadio 1, a los seis meses sólo el 50% de los pacientes estaban en monoterapia con HCTZ. Al menos en monoterapia y en dosis bajas la HCTZ no tiene el suficiente sustento para su amplio uso terapéutico.

Los estudios clínicos aleatorizados que mostraron efectividad de la HCTZ para reducir desenlaces cardiovasculares fueron realizados con dosis altas del medicamento, 50 mg al día. Hoy sabemos que a estas dosis la hipokaliemia y los efectos adversos en elevación de glicemia y lípidos séricos son la regla por lo que no se aconseja el uso de dosis altas de HCTZ. Los efectos metabólicos de los diuréticos y betabloqueadores pudieran disminuir el potencial de reducir riesgo de eventos vasculares, particularmente coronarios. De mucha actualidad es la polémica sobre la aparición de nuevos casos de diabetes en los estudios clínicos prospectivos, los cuales parecen ser más numerosos en los grupos que utilizan diuréticos o beta bloqueadores⁶⁵. Varios estudios han cuantificado los efectos

metabólicos adversos de la HCTZ a dosis diferentes y en poblaciones diversas^{66, 67, 68, 69, 70}. En el estudio ALPINE 395 pacientes fueron aleatorizados a recibir un tratamiento antihipertensivo escalonado que iniciaba con HCTZ o Candesartan. A los 12 meses para el grupo de HCTZ hubo incrementos significativos en los valores de glucemia (5.42 (DS 0.89) mmol/L), colesterol total (5.86 (DS 0.93 mmol/L)) y triglicéridos (1.95 (DS 0.97) mmol/L)⁷¹. En un estudio reciente comparando con el estado pretratamiento se observó a las cuatro semanas de iniciar HCTZ 25 mg/día una media de la diferencia de 6.13 (DS 22.8) mg/dL para el colesterol total, 17.21 (DS 70.3) mg/dL para los triglicéridos y de 3.51 (DS 9.5) mg/dL para la glucemia⁷². Se conoce que el riesgo cardiovascular de los diabéticos nuevos iguala al riesgo de los diabéticos ya diagnosticados al inicio del estudio⁷³. La diferencia en los casos de diabetes puede explicarse por el efecto hiperglucemiante de los diuréticos o por un efecto protector encontrado para los inhibidores de la enzima convertidora y los bloqueadores del receptor de angiotensina. La evaluación de una cohorte prospectiva de pacientes hipertensos a seis años de tratamiento, luego de varios modelos de análisis multivariado mostró un Hazard Ratio no significativo para nuevos casos de diabetes mellitus en los hipertensos tratados con tiazidas⁷⁴. Ésta polémica deja con menor sustento el uso de HCTZ a dosis bajas como medicamento inicial para la HTA, al menos en los pacientes con síndrome metabólico o riesgo cardiovascular alto.

No encontramos diferencias en la efectividad entre las tres dosis que fueron administradas, hecho que puede ser debido al tamaño muestral utilizado. Otra debilidad de esta investigación es no haber utilizado enmascaramiento en la medición del desenlace, sesgo que se reduce con la utilización del MAPA. Es posible que para algunos desenlaces, particularmente los metabólicos, el tiempo de seguimiento sea corto, sin embargo para reducción de cifras de presión arterial se conoce que el delta máximo se

obtiene luego de dos semanas de tratamiento. Una evaluación más precisa de la efectividad se hubiera logrado utilizando el MAPA al inicio y al final de estudio.

Un aspecto importante derivado de la selección aleatoria de la muestra fue la inclusión de un número menor de mujeres en el grupo que recibió HCTZ en dosis de 12,5 mg dos veces al día, con diferencia significativa entre los tres grupos (p Kruskal-Wallis= 0,028), conformándose así una variable de confusión por el hecho de una menor frecuencia de mujeres en el grupo que logró los mayores valores en la reducción de la PAD de forma significativa (p Kruskal Wallis=0.007). Respecto de la consideración entre hipertensión y género, la literatura revisada indica que las mujeres respecto de los hombres, no tienen demostración de diferencias bien sustentadas en la prevalencia de hipertensión por rangos de edad, logran una menor reducción de las cifras tensionales ante su inclusión generalmente tardía e infrecuente en los estudios y que no existe relación entre género e inicio de terapia antihipertensiva^{74,75}. El análisis por marco teórico de esta variable de confusión, nos permitió considerar que ella no afecta los resultados obtenidos y por tanto no se hicieron ajustes estadísticos.

En conclusión, nuestra muestra de hipertensos estadio 1, sin comorbilidades asociadas, ni factores modificadores en la reducción de la presión arterial, la poca efectividad de las dosis bajas de HCTZ en alcanzar las metas de presión arterial en el consultorio y ambulatorias deja sin bases a la mayoría de las guías locales para el manejo de la HTA.

8 LIMITACIONES

El tamaño muestral pequeño restringe el poder para encontrar diferencias que pueden existir en las variables comparadas entre los tres grupos.

Tiempo de seguimiento corto para las variables metabólicas.

Es ideal utilizar la medición del MAPA inicial y final.

No utilizar enmascaramiento de los pacientes y de los investigadores.

El período de reclutamiento largo por las dificultades que existieron pudo alterar los resultados. Para estudios con poblaciones similares debe utilizarse el tamizaje de de poblaciones sanas para detectar hipertensos no diagnosticados.

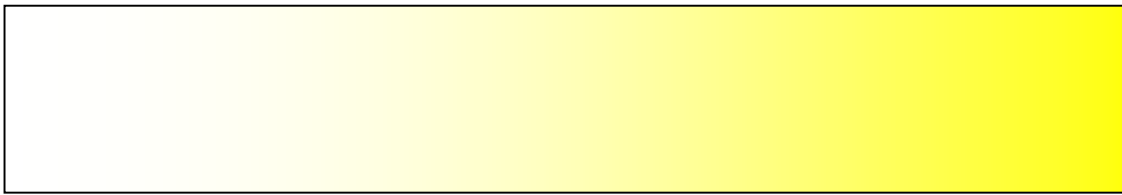
5.0 ANEXOS

ANEXO 1. LISTA DE ALIMENTOS RICOS EN POTASIO

- Brevas
- Frutas secas o las que se consumen con la cáscara
- Nueces
- Aguacate
- Cereales
- Vegetales: Espinaca, tomate, brócoli, zanahoria, remolacha, coliflor, papas.
- Otras frutas: Mango, naranja, banano, melón
- Carnes: Res, cerdo y cordero.

ANEXO 2. TABLA VISUAL ANÁLOGA

- Vista del paciente:



0

5

Señale con un lápiz el punto entre el cero y el cinco que más se ajuste a su descripción del aumento de la orina con el tratamiento así:

0: Indica que no aumento en la cantidad o la frecuencia de la micción con el tratamiento

5: Indica que hubo tanto aumento en la micción en veces o cantidad que le impide sus actividades de la vida diaria como el sueño, salir de la casa, etc.

- Vista del investigador:

1	2	3	4	5
0				5

ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Efectos de tres esquemas de dosis bajas de hidroclorotiazida en pacientes hipertensos estadio I.

Consentimiento Informado

Usted ha sido diagnosticado en tomas repetidas de la presión arterial como hipertenso estadio I, es decir el grado más leve de esta enfermedad. Las guías de manejo de esta enfermedad indican que la estrategia con la cual debemos iniciar el tratamiento en su caso es la terapia con el diurético hidroclorotiazida. Usted ha sido invitado a participar en un estudio de investigación clínica que desea evaluar si tres esquemas de dosificación diferentes del medicamento antihipertensivo hidroclorotiazida difieren en su efectividad para controlar las cifras de presión arterial.

Aunque se conoce que los diuréticos tipo tiazida, como la hidroclorotiazida, son efectivos en reducir la presión arterial y las complicaciones de la misma, no hay estudios que evalúen como se comporta la presión arterial en las 24 horas con diferentes esquemas de dosificación.

Para evaluar esto usted será asignado a uno de los tres esquemas de dosificación más usados en la práctica clínica:

- Media tableta de 25 mg una vez al día
- Una tableta de 25 mg dos veces al día, o
- Media tableta de 25 mg dos veces al día

Al finalizar cuatro semanas del esquema para el cual fue asignado se le realizará el examen de monitoreo de presión arterial de 24 horas (MAPA), en el cual un equipo colocado en su brazo izquierdo tomará automáticamente la presión arterial cada 30 minutos mientras usted realiza las actividades de un día ordinario. Esta prueba nos permitirá evaluar el comportamiento de su presión arterial en las 24 horas para medir la eficacia del medicamento y puede dar información que permita a su médico tratante un mejor manejo de su hipertensión arterial.

Además se le realizarán exámenes de sangre para medir la glicemia, el perfil lipídico y el potasio al inicio, y al final del estudio con los mismos objetivos del MAPA.

El estudio se llevará a cabo en el programa de hipertensión arterial de su IPS siempre que usted cumpla con los criterios de inclusión y acepte participar.

La participación voluntaria en este estudio no generará gastos adicionales que usted deba pagar en la atención médica, ni obtendrá ninguna retribución monetaria o en especie por su participación, salvo la satisfacción de colaborar en un estudio que redundará en beneficios para otros pacientes.

Usted o su familiar, es libre de aceptar, rechazar o retirarse posteriormente del estudio si así lo desea y esto no afectará en nada ni la calidad, ni el tratamiento que usted como paciente requiera mientras permanezca hospitalizado.

Si acepta participar en el estudio, le será asignado al azar uno de los tres grupos de tratamiento.

Sí existen en este documento palabras o conceptos que usted no comprenda parcial o totalmente, por favor pregúntele al médico encargado del estudio, quién con gusto le aclarará sus dudas.

La información obtenida en el estudio será confidencial, la historia clínica será conocida por el equipo de salud que lo atiende, una copia soportará los trámites administrativos previamente autorizados para el responsable de la cuenta (EPS, póliza, medicina prepagada u otra) y podrá ser solicitada por el las autoridades sanitarias conforme a las leyes de protección de la historia clínica o del comité de ética del CES.

Consentimiento.

Este estudio me ha sido explicado de manera clara y en detalle por un médico responsable del mismo, he tenido la oportunidad de aclarar mis dudas y se me han dado respuestas que son de mi entera satisfacción.

Yo voluntariamente en mi nombre o en el de mi familiar he decidido participar en este estudio, firmo y recibo copia de este consentimiento informado.

Nombre del paciente
C.C. #

Firma
Teléfono:

Nombre del testigo
C.C. #

Firma
Teléfono

Nombre de investigador
C.C. #

Firma
Teléfono:

Fecha: _____

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 II Estudio Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades Crónicas. ENFREC II. Tomo III. Serie de documentos técnicos 007. Colombia: Ministerio de salud. P. 32-38.
- 2 Hajjar I, Kotchen TA. Trends in Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in the United States: 1988 – 2000. *JAMA* 2003;290 (2):199-206.
- 3 Wolf-Maier K, Cooper R, Banegas JA, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M et al. Hypertension Prevalence and Blood Pressure Levels in 6 European Countries, Canada and the United States. *JAMA* 2003;289 (18):2363-2369.
- 4 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL et al. Seventh report of the joint national Committee on prevention, detection, Evaluation, and treatment of high Blood pressure. *Hypertension*. 2003;42 (12):1206–1252.
- 5 Furberg CD, Jackson T, Wright JT, Davis BR, Cutler JA, Alderman M, Black H, Cushman W et al. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288 (23):2981-2997.
- 6 Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide Versus Chlorthalidone: Evidence Supporting Their Interchangeability. *Hypertension*. 2004;43 (1):4-9.
- 7 Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, Steffensmeier JJ, Phillips BB, Zimmerman MB, Bergus GR. Comparative Antihypertensive Effects of Hydrochlorothiazide and Chlorthalidone on Ambulatory and Office Blood Pressure. *Hypertension* 2006;47 (3):352-358.
- 8 Pepine CJ, Cooper-DeHoff RM. Cardiovascular Therapies and Risk for Development of Diabetes. *JACC* 2004;44 (3):509-512.
- 9 Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–23.
- 10 Wolf-Maier K. *Op Cit*. 3.
- 11 Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson M, Kannel W, Dagostino RB, Levy D. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 2002;287 (8):1003–1010.
- 12 Qureshi Ab AI, SuribC MFK, KirmanibF JF, DivanibE AA. Prevalence and trends of prehypertension and hypertension in United States: National Health and Nutrition Examination Surveys 1976 to 2000. *Med Sci Monit*, 2005; 11(9): 403-409.
- 13 Chobanian AV. *Op. Cit* 4.

14 Lloyd-Jones DM, Evans JC, Levy D. Hypertension in Adults Across the Age Spectrum Current Outcomes and Control in the Community. *JAMA*. 2005;294 (4):466-472.

15 Fischer MA, Avorn J. Economic Implications of Evidence-Based Prescribing for Hypertension. Can Better Care Cost Less?. *JAMA*. 2004;291 (15):1850-1856.

16 Chobanian AV. *Op.Cit* 4.

17 Furberg CD. *Op Cit* 5.

18 G. Mancia G, Agabiti Rosei E, DeBacker G, Erdine S, Fagard R, Farsang C. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J of Hyperten* 2003, 21 (6):1011–1053.

19 Gu Q, Paulose-Ram R, Dillon CH and Burt V. Antihypertensive Medication Use Among US Adults With Hypertension. *Circulation* 2006;113 (3);213-221.

20 Isaza CA, Osorio FJ, Mesa G, Moncada JC. Patrones de uso de antihipertensivos en 11.947 pacientes colombianos. *Biomédica* 2002;22 (4):476-85.

21 Papademetriou D, Sica D, Izzo JL. Thiazide and Loop Diuretics. En: Izzo JL, Black HR. *Hypertensión Primer*. Tercera edición. Dallas: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 411-416.

22 Carter BL. *Op. Cit.* 6.

23 Allen JH, McKenney JM, Stratton MA, Link K. Antihypertensive effect of hydrochlorothiazide administered once or twice daily. *Clin Pharm* 1982;1 (2):239–243.

24 Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman NH, Wais NS. Health Outcomes Associated With Various Antihypertensive Therapies Used as First-Line Agents: A Network Meta-analysis. *JAMA* 2003;289 (19): 2534-2544.

25 Moser M, Setaro J. Continued importance of diuretics and B-adrenergic blockers in the management of hypertension. *Med Clin N Am* 2004;88 (1):167-187.

26 Papademetriou D. *Op.Cit.* 21. p. 411-416.

27 Peart S, Brennan PJ, Broughton P, Dollery C, Hudson MF, Lever AF, Meade TW et al. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. (MRC Working Party). *BMJ* 1992;304 (6824):405-413.

28 A. Amery A, Brixco P, Clement O, De Schaepdryver, Fagard R, Forete J et al. MORTALITY AND Morbidity Results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial. *Lancet* 1985;1:1349-1354.

29 Arlene B, Chapman D, Schwatz GL, Boerwinkle E, Turner ST. Predictor of the response to a standard dose of hydroclorotiazide for essential hypertension. *Kidney Int* 2002; 61:1047-1055.

-
- 30 Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Garry L.R. Jennings GL. A Comparison of Outcomes with Angiotensin-Converting–Enzyme Inhibitors and Diuretics for Hypertension in the Elderly. *N Engl J Med* 2003;348 (7):583-92.
- 31 Jounela AJ, Lilja M, Lumme J, Morlin C, Hoyem A, Wessel-Aas T, Borrild NJ. Relation between low dose of hydrochlorothiazide, antihypertensive effect and adverse effects. *Blood Press*. 1994;3 (3):231–235.
- 32 Helgeland A, Laren P, Foss OP, Hjermann I, Holme I, Lund-Larsen PG. Serum Glucose Levels during Long-Term Observation of Treated and Untreated Men with Mild Hypertension: The Oslo Study. *Am J Med* 1984;76:802-805.
- 33 Lind L, MD, Pollare T, Berne C, Hans Lithell H. Long-term metabolic effects of antihypertensive drugs. *Am Heart J* 1994;128 (6):1177-1183.
- 34 Lakshman MR, Reda DJ, Materson DJ, Cushman WC, Freis ED. Diuretics and Beta-Blockers do not have adverse effects at 1 year on plasma lipid and lipoprotein profiles in men with hypertension. *Arch Intern Med* 1999;159 (6):551-558.
- 35 Lindholma LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberga B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J of Hyperten* 2003, 21 (8):1563–1574.
- 36 Maitland-van der Zee AH, Turner ST, Schwartz GL, Chapman AB, Klungel OH, Boerwinkle E. Demographic, Environmental, and Genetic Predictors of Metabolic Side Effects of Hydrochlorothiazide Treatment in Hypertensive Subjects. *Am J Hypert* 2005; 18 (8):1077–1083.
- 37 Lakshman MR. *Op.Cit.* 34.
- 38 Lindholma LH. *Op.Cit.* 35.
- 39 Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program, I: reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *JAMA*. 1979;242:2562–2571.
- 40 Perry HM., Smith WM, McDonald RH, Black D, Cutler JA, Furberg CD et al. Morbidity and Mortality in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) Pilot Study. *Stroke* 1989;20 (1):4-13.
- 41 Furberg CD. *Op Cit* 5.
- 42 Bowlus WE, Langford HG. A comparison of the antihypertensive effect of chlorthalidone and hydrochlorothiazide. *Clin Pharmacol Ther*. 1964;5:708–711.
- 43 Finnerty FA Jr. A double-blind study of chlorthalidone and hydrochlorothiazide in an outpatient population of moderate hypertensives. *Angiology*. 1976;27:738–744.

44 Clark EC, Podolsky S, Thompson EJ. Double-blind comparison of hydrochlorothiazide plus triameterene therapy versus chlorthalidone therapy in hypertension. *South Med J*. 1979;72:798–802.

45 Arnold CB, Mandriota R, Ames RP, Eisenbach JR, Thomas HE, Kannel WB et al. Mortality after 10 1/2 years for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation*. 1990;82:1616–1628.

46 Psaty BM, Furberg CD. Meta-analysis of Health Outcomes of Chlorthalidone-Based vs Nonchlorthalidone-Based Low-Dose Diuretic Therapies. *JAMA* 2004;292 (1): 43-44.

47 Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci A. Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994;24:793– 801.

48 Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshide S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension*. 2001;38:852– 857.

49 Pepine CJ, Cooper-DeHoff RM. Cardiovascular Therapies and Risk for Development of Diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2004;44 (3):509 –12.

50 Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L et al. Adverse Prognostic Significance of New Diabetes in Treated Hypertensive Subjects. *Hypertension*. 2004;43 (5):963-969.

51 Abuissa H, Jones PJ, Marso SP, O’Keefe JH. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers for Prevention of Type 2 Diabetes. A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(5):821– 6.

52 Gress TW, Nieto FJ, Sahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and Hypertensive Therapy as Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2000;342 (13):905-12.

53 Chobanian AV. *Op.Cit.*4

54 Porcellati C, Schillaci G, Verdecchia P, Battistelli M, Bartoccini,C, Zampi I, Guerrieri M, Comparato E: Diurnal blood pressure changes and left ventricular mass: Influence of daytime blood pressure. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 1993;2 (2): 249–258.

55 Verdecchia P, Reboldi G, Porcellati C, Schillaci G, Pede S, Bentivoglio M, Angeli F, Norgiolini S, Ambrosio A: Risk of cardiovascular disease in relation to achieved office and ambulatory blood pressure control in treated hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol* 2002;39: 878–885.

56 Clement DL, De Buyzere ML, De Bécquer DA, eE Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH et al. Office versus Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 2407-15.

57 Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN et al. Recommendations for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals: Part 1: Blood Pressure Measurement in Humans: A Statement for professionals From the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation* 2005;111 (3):697-716.

58 Chapman AB, Schwartz GL, Boerwinkle E, Turner ST. Predictors of antihypertensive response to a standard dose of hydrochlorothiazide for essential hypertension. *Kidney Int* 2002;61:1047-1055.

59 Pickering TG. *Obid*.

60 Gennari FJ. Hypokalemia. *N Eng J Med* 1998;339:451-458.

61 Pickering TG. *Obid*.

62 Op cite 7.

63 Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J, Gorostidi M, Smith B, Weissbach N, et al. Long-Term Antihypertensive Efficacy and Safety of the Oral Direct Renin Inhibitor Aliskiren: A 12-Month Randomized, Double-Blind Comparator Trial With Hydrochlorothiazide. *Circulation* 2009;119:417-425.

64. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003;21:1563-1574.

65. Helgeland A, Laren P, Foss OP, Hjermann I, Holme I, Lund-Larsen PG. Serum Glucose Levels during Long-Term Observation of Treated and Untreated Men with Mild Hypertension: The Oslo Study. *Am J Med* 1984;76:802-805.

66. Lind L, MD, Pollare T, Berne C, Hans Lithell H. Long-term metabolic effects of antihypertensive drugs. *Am Heart J* 1994;128:1177-1183.

67. Lakshman MR, Reda DJ, Materson DJ, Cushman WC, Freis ED. Diuretics and Beta-Blockers do not have adverse effects at 1 year on plasma lipid and lipoprotein profiles in men with hypertension. *Arch Intern Med* 1999;159:551-558.

68. Lindholma LH, Perssona M, Alaupovicb P, Carlberga B, Svenssonc A Samuelssond O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003; 21:1563–1574.

69. Maitland-van der Zee AH, Turner ST, Schwartz GL, Chapman AB, Klungel OH, Boerwinkle E. Demographic, Environmental, and Genetic Predictors of Metabolic Side Effects of Hydrochlorothiazide Treatment in Hypertensive Subjects. *Am J Hypert* 2005;18:1077–1083.

-
70. Pepine CJ, Cooper-DeHoff RM. Cardiovascular Therapies and Risk for Development of Diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:509–12.
71. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L et al. Adverse Prognostic Significance of New Diabetes in Treated Hypertensive Subjects. *Hypertension* 2004;43:963-969.
72. Abuissa H, Jones PJ, Marso SP, O'Keefe JH. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers for Prevention of Type 2 Diabetes. A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:821– 6.
73. Gress TW, Nieto FJ, Sahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and Hypertensive Therapy as Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2000;342:905-12.
74. Keyhani S, Scobie J, Hebert P, McLaughlin MA. Gender disparities in blood pressure control and cardiovascular care in a national sample of ambulatory care visits. *Hypertension* 2008;51:1149-1155.
75. Pilote E, Dasgupta K, Guru V, Humphries K, McGrath J, Norris C et Al. A comprehensive sex-specific issues related to cardiovascular diseases. *CMAJ JAMC* 2007;176(6):S1-44.