

Palabras clave

Tiazidas, clortalidona, indapamida, asociaciones antihipertensivas, efectos adversos de diuréticos.

Abreviaturas utilizadas

CTDN: clortalidona
ECA: enzima convertidora de la Angiotensina I
HCTZ: hidroclorotiazida
HTA: hipertensión arterial
SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

Síntesis Inicial

Existe una vasta experiencia clínica con los diuréticos, en particular los tiazídicos, en el tratamiento de la hipertensión arterial, y a pesar de ser fármacos seguros en el corto plazo, los efectos a mediano plazo deberían tenerse en cuenta al instituir un tratamiento crónico, particularmente cuando se usan como monoterapia.

Debemos acostumbrarnos a dejar de considerar a las tiazidas como todas iguales y seleccionarlas por sus cualidades individuales, como la potencia antihipertensiva, duración del efecto y perfil de efectos a mediano/largo plazo.

Utilizados a dosis bajas y en especial en combinación, particularmente con medicamentos que interfieren con el sistema renina-angiotensina, varios de sus efectos no deseados más preocupantes se moderan notoriamente, además de potenciar el efecto de ambos fármacos en el tratamiento. Por ello están en la primera fila al momento de seleccionar qué medicamento antihipertensivo vamos a asociar a la monoterapia inicial.

CONCEPTOS GENERALES

Los diuréticos son los medicamentos que se utilizan en el tratamiento de la HTA con los que existe mayor tiempo de experiencia, ya que han superado largamente los 50 años de uso terapéutico con esta indicación.^{1,2} Siguen formando parte de la primera línea de tratamiento, como figura en las últimas guías, incluyendo las de SAHA (*Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial*,)³⁻⁵ pero, teniendo en cuenta que las asociaciones de medicamentos son hoy la estrategia con la que se obtienen los mejores resultados en cuanto al logro de objetivos de control de HTA, los diuréticos son en la actualidad especialmente utilizados, formando parte de asociaciones con otros grupos de fármacos antihipertensivos. Con esto pretendo desde un comienzo desvirtuar la supuesta controversia “diuréticos sí” vs. “diuréticos no” en el tratamiento de la HTA, ya que hoy constituye una falacia, teniendo en cuenta que para lograr el objetivo de normalizar la presión arterial con los tratamientos, en la gran mayoría de los pacientes, es necesario utilizar más de un medicamento, y es

el diurético uno de los componentes esenciales de cualquier asociación antihipertensiva. Dicho de otra manera, la mayoría de los pacientes hipertensos deberían tener incluido un diurético en su esquema terapéutico. De todas formas, en aquellas pocas situaciones donde la monoterapia alcanza a normalizar la presión arterial, es probable que los diuréticos, en la mayoría de los casos, no constituyan la primera línea de tratamiento.

¿Cuáles son los mecanismos de los diuréticos para producir su acción antihipertensiva?

A pesar de su prolongado uso en la práctica médica, los mecanismos implicados en la producción de su acción antihipertensiva son aún materia de discusión. Como se ve en la fig. 111-1, la explicación inicial fue que estos medicamentos disminuyen el volumen extracelular, al interferir con la reabsorción urinaria a nivel tubular de agua y sodio. De esta ma-

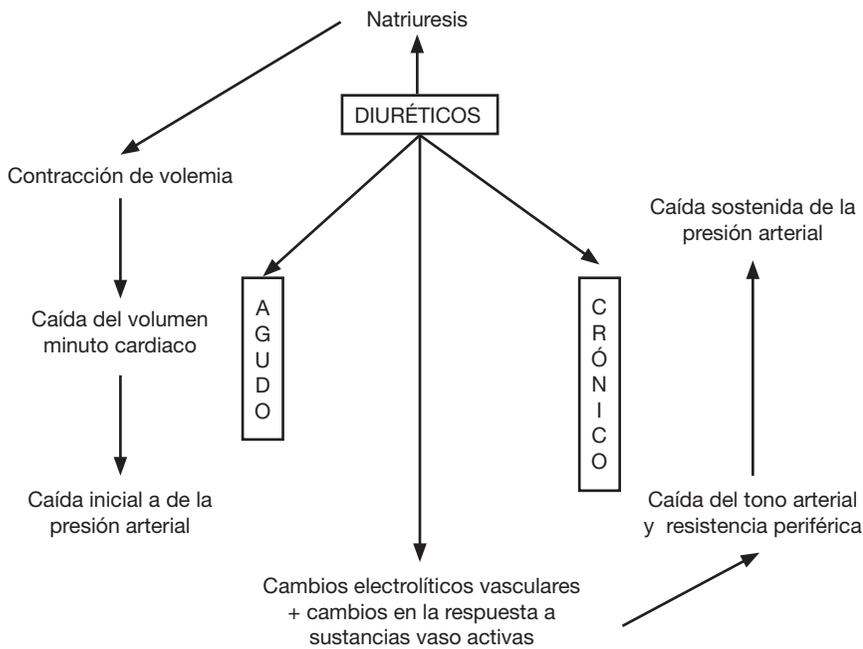


Figura 111-1. Mecanismos de acción antihipertensiva de los diuréticos.

nera producen una caída en uno de los factores determinantes que regula la presión arterial, como es la volemia, y por consecuencia cae el volumen minuto cardíaco y la presión arterial. Este mecanismo se sigue aceptando, por lo menos para la reducción de la presión al inicio del tratamiento diurético. De todas maneras, si este fuera el único mecanismo antihipertensivo de estos medicamentos, no alcanzaría para explicar por qué con el uso crónico, como sucede en el tratamiento de la HTA, los medicamentos con menor potencia diurética y natriurética, como las tiazidas, tienen un efecto antihipertensivo más potente que aquellos que tienen mayor potencia en contracción del volumen, como los diuréticos de asa tipo furosemida. Debemos decir entonces que, como se conoce desde hace ya varios años, durante el uso crónico de los diuréticos también cae el tono vascular. Esto implica que su acción antihipertensiva depende, por lo menos en parte, de una acción dilatadora vascular, ya sea de manera directa o asociada a una menor respuesta vasoconstrictora a distintas sustancias presoras, como catecolaminas, angiotensina II y endotelina.

LOS DIURETICOS, ¿SON TODOS IGUALES?

Existen seis grupos diferentes de diuréticos, pero tres de ellos no serán considerados en este capítulo (inhibidores de la anhidrasa carbónica, diuréticos osmóticos –por carecer de efecto antihipertensivo– y antialdosterónicos). Son cuatro los grupos que tienen indicación en el tratamiento de la HTA: a) las tiazidas y los denominados tiazida-símil; b) los diuréticos de asa; c) los diuréticos ahorradores de potasio y d) los antialdosterónicos (estos últimos serán tratados en otro capítulo de este libro). Los distintos grupos difieren entre sí, no solamente en su estructura química y acción farmacológica, sino también porque actúan en distintos segmentos de los túbulos renales para producir su efecto diurético, y lo hacen a través de diferentes mecanismos que se resumen en la tabla 111-1.

Además tienen diferencias vinculadas con su distinta potencia terapéutica antihipertensiva y en la duración de sus efectos terapéuticos. Difieren también en lo que producen

Tabla 111-1. Diuréticos, lugar de acción e indicaciones en hipertensión arterial.

Tipo de diurético	Sitio de acción	Principales usos en el tratamiento de la HTA
Tiazidas y similares	Túbulo Contorneado Distal	<ul style="list-style-type: none"> • Asociados a otros medicamentos • Monoterapia
Ahorradores de Potasio	Túbulo Colector Cortical	<ul style="list-style-type: none"> • Asociado a Tiazidas
Antagonistas de la Aldosterona	Túbulo Colector	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperaldosteronismo primario • Hipertensión resistente
Diuréticos de asa	Asa Ascendente de Henle	<ul style="list-style-type: none"> • Asociado a otros medicamentos en insuficiencia renal
Inhibidores de Anhidrasa Carbónica	Túbulo Contorneado Proximal	<ul style="list-style-type: none"> • Sin uso en hipertensión
Diuréticos Osmóticos	Varios segmentos tubulares	<ul style="list-style-type: none"> • Sin uso en hipertensión

sobre parámetros electrolíticos y metabólicos, como así también en sus efectos adversos.

Diferencias en la acción antihipertensiva entre los distintos diuréticos

Por lo anticipado más arriba resulta obvio que los diuréticos no son iguales y que no son intercambiables en cuanto a sus indicaciones ni tampoco en sus efectos, potencias y reacciones adversas.

Tiazidas

Durante mucho tiempo las tiazidas fueron consideradas todas en conjunto y con efectos, potencias y efectos indeseables similares. En los últimos años se ha confirmado que existen importantes diferencias entre las tiazidas, cuyo principal componente es la HCTZ y aquellos denominados tiazida-símil: CTDN e indapamida.

Sumado a la ventaja que significa tener una mayor vida media por parte de estas últimas, que ya se conocía previamente, en el transcurso de los dos últimos años la CTDN ha confirmado un efecto antihipertensivo más potente, y además una menor alteración de parámetros metabólicos que la HCTZ; esto podría contribuir a la explicación de por qué parecerían tener un mejor perfil de protección de eventos cardiovasculares, como ha sido reportado en estudios recientes.

Durante el 2011 aparecieron en la revista *Hypertension* dos análisis post hoc del estudio MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*) que compararon el uso de CTDN e HCTZ, y mostraron superioridad de la primera, tanto en el control de la presión arterial⁶ como un mejor perfil de parámetros metabólicos, y también mayor reducción de la hipertrofia ventricular izquierda.⁷ Existía también alguna información preliminar coincidente con estos hallazgos.

A mediados de 2012, la escuela de Salud Pública de la Universidad de Yale realizó un metaanálisis que se propuso comparar el riesgo cardiovascular entre estos dos diuréticos tiazidicos.⁸ Los autores hacen comentarios críticos sobre el *JNC 7 (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure)*, ya que a pesar de sus datos para poner en primera línea de elección a los diuréticos, por delante del resto de los antihipertensivos, nada dicen al respecto de que el estudio *ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)*, base fundamental del informe, utilizó CTDN, y llamativamente pone en igualdad de elección a la CTDN y la HCTZ. Asimismo, los autores resaltan el hecho de que, a pesar de que todas las evidencias existentes son a favor de la CTDN, de manera sorpresiva la prescripción de HCTZ es avasalladoramente superior, 20 veces a 1, con respecto a CTDN.

Al no existir ningún trabajo aleatorizado y comparativo, cabeza a cabeza, entre ambos fármacos, valorando reducción de los eventos cardiovasculares, los autores elaboraron esta revisión sistemática de estudios que una de las ramas uti-

lizó HCTZ o CTDN. Fueron identificados 9 trabajos que cumplieron el criterio, 3 basados en HCTZ y 6, en CTDN. La reducción del riesgo con CTDN fue superior que con HCTZ: un 23% para la insuficiencia cardíaca congestiva y un 21% superior para los eventos cardiovasculares totales, ambos datos con valores de significancia estadística. Otro dato relevante fue que cuando la rama de HCTZ fue comparada con el tratamiento antihipertensivo no diurético, a igual cifra de presión de consultorio, el riesgo para tener un evento cardiovascular fue 19% mayor para HCTZ, mientras que en los pacientes tratados con CTDN el riesgo fue similar que el resto de los medicamentos. Con estos datos, los autores concluyeron que la CTDN es superior a la HCTZ en la reducción del riesgo de insuficiencia cardíaca y de eventos cardiovasculares globales. Pero el estudio también permite concluir que la HCTZ fue, a igual descenso de presión, peor que sus comparadores no diuréticos en reducir los eventos cardiovasculares, mientras que la CTDN fue similar. Según refieren en la publicación, esta diferencia en la reducción del riesgo entre los medicamentos no puede ser atribuida solo a diferencias en el descenso de la presión de consultorio, habría otros factores no claramente identificados, como las diferencias sobre los perfiles metabólicos o en la duración de la acción que podrían haber influido.

Considero que el dato más relevante del estudio fue que, en comparación con la HCTZ, la CTDN reduce en más de un 20% el riesgo de un evento cardiovascular, con un valor de $p < 0.0001$. Llamativamente, esta cifra del 21% fue similar a la encontrada en la revisión retrospectiva del estudio *MRFIT*.⁶

De manera paradójica, y a pesar de todos estos resultados, en los EE. UU, las asociaciones con HCTZ van adelante 19 a 3 comparadas con CTDN, y no existe en asociaciones dosis de CTDN menores de 25 mg, a pesar de ser más potente. Similar tendencia con el uso de tiazidas ocurre en Europa; por ejemplo, en Alemania se usa muchísimo más HCTZ que CTDN.

Fuera de los relevantes intereses que movilizan la industria farmacéutica, no está claro por qué ocurre esto. Esperemos que esta actualidad se pueda modificar en el futuro y se tienda a mejorar los resultados de control de la presión arterial y quizás contribuir a disminuir así los eventos en estos pacientes.

En relación a la indapamida, que también pertenece a esta familia a pesar de tener una estructura química diferente, también tiene diferencias con la HCTZ. Se ha reportado un efecto vasodilatador más potente de indapamida, y aunque no está claro a qué se debería esta diferencia, podría estar vinculada con la reducción del contenido de calcio de la pared vascular, haciendo caer de una manera más potente el tono vascular y la reactividad a catecolaminas y otras sustancias presoras. Si bien las diferencias evaluadas con indapamida no tienen el mismo sustento que aquellas con CTDN, es de destacar que en trabajos llevados a cabo en adultos mayores y muy ancianos, la indapamida sola, o asociada al bloqueo del sistema renina-angiotensina, ha mostrado en los estudios *HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial)*

y *PROGRESS (Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study)* reducir muy significativamente el número de eventos cerebrales de esta población. Se ha descrito también un efecto neutro sobre los lípidos^{9,10} a diferencia del aumento de estos observado con HCTZ.

Diuréticos de asa

El fármaco de referencia de este grupo es la furosemida; si bien su potencia diurética es mucho mayor que la de las tiazidas, su potencia antihipertensiva no lo es, y esto, junto a su vida media corta, determinan que no se use de rutina como tratamiento antihipertensivo. Su indicación está reservada para aquellos hipertensos que tienen al mismo tiempo insuficiencia renal moderada a avanzada. Cuando el filtrado glomerular estimado cae de 40 a 45 ml/min, y se necesita asociar un diurético con otros medicamentos antihipertensivos, hecho que en los pacientes con enfermedad renal crónica ocurre en la mayoría de las situaciones, es donde las tiazidas pierden efectividad clínica; en cambio, favorecidos por su mayor potencia saliorética, los diuréticos de asa deben reemplazar a las primeras en el tratamiento. Otra indicación específica de este tipo de diuréticos es en el caso de HTA e insuficiencia cardíaca, donde el beneficio de la potencia diurética que lleva a eliminar la sobrecarga hidrosalina es muy necesario. Otro fármaco que pertenece a este grupo es la torasemida, que tiene una vida media más larga que furosemida. Debe tenerse en cuenta que entre furosemidas y tiazidas existen además efectos antagónicos sobre la eliminación de calcio urinario. Mientras los tiazídicos tienden a retener calcio, por lo que podrían tener utilidad en alguna situación clínica, la furosemida produce eliminación de calcio por orina. Además, los diuréticos de asa, por su potencia expoliadora de sodio y potasio, hacen que con frecuencia los pacientes tengan calambres o malestares como consecuencia del desequilibrio hidroelectrolítico que producen, facilitados, además, por la misma enfermedad renal cuando los usamos en esta situación clínica.

Ahorrradores de potasio

Estos fármacos tienen una potencia saliorética muy baja, por lo que no se usan prácticamente como medicamentos aislados para el tratamiento de la HTA ni tampoco como diuréticos; son la amilorida y el triamtireno. Sin embargo, particularmente la amilorida, han ingresado en el uso clínico del tratamiento de la HTA, asociados a diuréticos tiazídicos, por su virtud de contrarrestar la pérdida de potasio que producen las tiazidas; se sabe que a pesar de no ser una reacción adversa jerarquizada, en algunas condiciones clínicas tiene particular relevancia, en particular para el tratamiento de algunos tipos de HTA que cursan con hipopotasemia, o bien para reducir o evitar efectos molestos, como los calambres, o lo que quizás sea más importante aún, no estimular reactivamente la producción de aldosterona o aumentar el riesgo de arritmias como consecuencia del descenso de potasio

plasmático. A pesar de existir dos asociaciones entre HCTZ y amilorida en Argentina, no existen asociaciones que incluyan a ambos diuréticos junto con otros medicamentos antihipertensivos.

¿CUÁL ES LA UBICACIÓN ACTUAL DE LOS DIURÉTICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL?

Pensando que la atenuación del elevado riesgo cardiovascular que se debe lograr con el tratamiento, particularmente de las alteraciones metabólicas que suelen acompañar a la HTA, tienen una importancia similar al mismo control adecuado de la presión arterial es que se pone en dudas que la mayoría de los pacientes deban recibir diuréticos en la primera instancia de su tratamiento antihipertensivo. En este sentido, el uso de diuréticos tiazídicos sigue generando dudas acerca de efectos perjudiciales sobre parámetros como sensibilidad insulínica, niveles de glucemia, dislipidemia, particularmente porque estos fármacos se usan por períodos prolongados, y mucho más cuando los que deban recibirlas sean individuos jóvenes.

Los estudios que evalúan eventos asociados a los tratamientos en HTA (morbimortalidad, eventos e impacto funcional o estructural de órganos) son de corta duración para los términos en los que deberían lograr estos tratamientos, su duración es de 5 a 6 años. Se sabe que la HTA esencial no suele provocar cambios notorios sobre órgano blanco en 5 años, y que cambios funcionales y estructurales suelen llevar 10 años o más. Esto implica que es poco probable que en 5 o 6 años puedan lograrse conclusiones válidas en cuanto a eventos y lesión de órganos blanco diferenciales entre los distintos fármacos. A todo esto debe sumarse que la mayoría de los estudios se han realizado sobre población añosa, donde los pacientes ya tienen daño cardiovascular. La información que posicionó a los diuréticos como medicamentos de primera preferencia se basó en estudios que cumplían la característica antedicha. El estudio *ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)*, al igual que muchos otros, a pesar del enorme tamaño de la muestra no se realizó en hipertensos de reciente comienzo, el 100% de los enrolados tenían más de 55 años, con una edad media de 67 años, y todos tenían un evento vascular previo, o sea, alto riesgo. Otra particularidad fue que más del 30% de la población estudiada fue de raza negra. Trabajos previos mostraban que los pacientes de raza negra y los pacientes añosos son mejores respondedores a los diuréticos que a otros medicamentos para descender la presión arterial. Esto limita las conclusiones del estudio a la población en cuestión y no a todos los hipertensos, y mucho menos a los pacientes de reciente comienzo. Muchos más detalles críticos sobre el estudio *ALLHAT* podrían sumarse: a) no similitud en la duración del efecto antihipertensivo de los medicamentos comparados; b) presiones más bajas en el grupo que recibió diurético, probablemente vinculado con lo previo; c) el 75 % de los pacientes recibieron asociaciones.

Como verán en otros capítulos de este libro, asociar un calcio antagonista o un inhibidor de la enzima convertidora a un beta bloqueante o una droga de acción central no está dentro de las asociaciones recomendadas, ya que no han mostrado efectividad. Así, podría seguir enumerando inconvenientes de este estudio por los que las conclusiones de este son débiles, y prueba de ello son las recomendaciones de las distintas guías, incluyendo la guía de *SAHA*.³⁻⁵

Además, otros estudios que comparan diuréticos e inhibidores de la ECA, con buen número de pacientes y similar tiempo de seguimiento, como el estudio australiano, tienen resultados y conclusiones opuestas con respecto a eventos. Todo lo antedicho hace que la decisión de cuál debe ser el medicamento de primera elección en el tratamiento antihipertensivo sea por lo menos controversial.^{11,12} Inclusive dentro de EE. UU., las voces contrarias y las evidencias prescriptivas han sido contundentes en contra de los lineamientos del *JNC 7*.

Sin embargo, y más allá de lo referido donde se pone en duda que los diuréticos deban considerarse como medicamentos de inicio de tratamiento, por lo menos para la mayoría de los pacientes, los diuréticos siguen siendo muy efectivos y seguros cuando se usan en asociaciones, que es como hoy tratamos la HTA en la mayoría de las situaciones. Es así que son preferibles para asociarlos tanto a medicamentos que actúan sobre el SRAA como a bloqueantes cálcicos, dado que balancean y favorecen la acción de los demás fármacos; podríamos decir que son la primera elección para la asociación de medicamentos en el tratamiento de la HTA.

Confirmando que en medicina nada es absoluto ni permanente, se llevó a cabo el estudio *ACCOMPLISH (Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension)*, que comparó la efectividad de dos estrategias de asociación de medicamentos, sumados al bloqueo del SRAA por inhibición de la enzima convertidora, una estrategia clásica asociada a tiazida vs. otra junto a un antagonista cálcico. El estudio fue interrumpido por el comité de seguridad, dado que la rama con HCTZ mostró una morbimortalidad cardiovascular mayor que la rama que recibía amlodipina, por lo cual sus resultados desafiaron la recomendación clásica de asociación (inhibidor de la enzima convertidora más diurético). Un análisis post hoc de los resultados renales del mismo estudio confirmó también mayores beneficios para amlodipina sobre los parámetros renales.¹³

Más allá de la importancia de estos resultados con relación a considerar que la asociación con amlodipina podría ser preferible a aquella con tiazidas, considero que hay que tomarlos con cuidado; primero, porque hay otras publicaciones previas que no concuerdan, y, principalmente, por el tipo de población participante del estudio junto a los objetivos de presión arterial planteados en él. Fueron pacientes que tenían más de 70 años de edad al finalizar el estudio, y todos eran hipertensos de alto riesgo cardiovascular, con historia de evento cardio o cerebrovascular, enfermedad renal crónica o diabetes. Para el estudio se estableció un objetivo general de presión arterial <140/90 mm Hg, y <130/80 mm

Hg para los hipertensos diabéticos y con enfermedad renal, acorde a lo recomendado en las guías de ese momento. El objetivo fue alcanzado por la gran mayoría de los pacientes (alrededor del 75%), situación poco vista, lo que fue un éxito para el estudio, pero quizás a la luz de información reciente sobre objetivos de presión en estos pacientes, vale la pena revisar estos resultados dado la agresividad del tratamiento antihipertensivo utilizado. Hoy sabemos que sobre los objetivos de presión sistólica en poblaciones de alto riesgo, diabéticos y renales o coronarios, está en duda que deban ubicarse debajo de 130 mm Hg, como se hizo en el estudio. Hoy se plantea, como cifra más adecuada para lograr beneficios y no aumentar reacciones adversas, un objetivo de presión sistólica entre 130 y 140 mm Hg, hecho que se está discutiendo en distintos ámbitos para cambiar las recomendaciones previas. Probablemente, esto hubiera modificado los datos, dado que la mayor incidencia de mareos e hipotensión en el grupo diuréticos que mostró el estudio, y seguramente caída de los flujos tisulares, podría haber favorecido los eventos evaluados. La interpretación por parte de los autores del aparente mayor beneficio de la asociación a un inhibidor de la enzima convertidora de un calcio antagonista merece revisarse.

REACCIONES ADVERSAS

Finalmente, más allá de que los diuréticos están en uso desde hace mucho tiempo, y que existe una enorme cantidad de pacientes hipertensos tratados, aún persisten ciertas dudas sobre la real importancia de sus efectos adversos, tanto aquellos sobre parámetros metabólicos y hormonales, como también los que ocurren en el mismo riñón como consecuencia de su uso crónico.

Si bien debemos seguir considerando a los diuréticos como medicamentos seguros, deben también tenerse en cuenta las evidencias existentes que reafirman que no son inocuos, particularmente cuando se piensa en el tratamiento a mediano/largo plazo, como se puede ver en la tabla 111-2.

Tabla 111-2 Efectos adversos del tratamiento crónico con diuréticos

1. Metabólicos

- Dislipemia (Estudios ALLHAT, SHEP)
- Resistencia a la insulina e hiperglucemia¹⁴
- Aparición de diabetes *de novo* (Estudios Hope, Life y Charm)
- Aumento de ácido úrico¹⁵

2. Humorales

- Hipopotasemia
- Activación de sistemas presores (SRAA, actividad simpática)¹⁶

3. Renales

- Estrés oxidativo e Inflamación¹⁷
- Fibrosis renal¹⁸
- Aumento de prevalencia de cáncer renal^{19,20}

Existe una amplia documentación de los efectos adversos que se generan con el tratamiento crónico con diuréticos, pero quizás los más destacables en el mediano plazo sean los cambios metabólicos y humorales del eje neurohormonal, que, si bien con dosis bajas se atenúan, no desaparecen. Estos cambios podrían contrabalancear parte de los beneficios obtenidos con su uso terapéutico en el tratamiento de la HTA.

Bibliografía sugerida

1. Fries, E.D.; Wanko, A.; Wilson, I.M. y Parrish, A.E. Treatment of essential hypertension with chlorothiazide (diuril); its use alone and combined with other antihypertensive agents. *J Am Med Assoc* 1958; 166: 137-140.
2. Hollander, W. y Wilkins, R.W. A new type of drug for the treatment of arterial hypertension. *BMQ* 1957; 8: 69-75.
3. Mancia, G.; Laurent, S. y col. European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121-58.
4. Guías de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial, para el diagnóstico, estudio, tratamiento y seguimiento de la hipertensión arterial. XVIII Congreso Argentino de Hipertensión Arterial. Mar del Plata, 2011.
5. NICE guidelines Hypertension. The clinical management of primary hypertension in Adults. Published by the National Clinical Guideline Centre at The Royal College of Physicians, 11 St Andrews Place, Regents Park, London, NW1 4BT. August 2011.
6. Dorsch, M.P.; Gillespie, B.W. y col. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. *Hypertension* 2011; 57: 689-694.
7. Ernst, M.E.; Neaton, J.D. y col. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Long-term effects of chlorthalidone versus hydrochlorothiazide on electrocardiographic left ventricular hypertrophy in the multiple risk factor intervention trial. *Hypertension* 2011; 58: 1001-1007.
8. Roush, G.C.; Holford, T.R. y Guddati, A.K. Chlorthalidone Compared With Hydrochlorothiazide in Reducing Cardiovascular Events. Systematic Review and Network Meta-Analyses. *Hypertension* 2012; 59: 1110-1117.
9. Gosse, P.; Sheridan, D.J. y col. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens* 2000; 18: 1465-1475.
10. Ambrosioni, E.; Safar, M. y col. Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg sustained-release indapamide: results of randomized double-blind controlled studies. *J Hypertens* 1998; 16: 1677-1684.
11. Vidt, D.G. ALLHAT says diuretics are better; ANBP2 says ACEs are better-can we resolve the differences? *Cleve Clin J Med* 2004; 71: 145-50.
12. Doggrell, S.A. ACE inhibitors versus diuretics: ALLHAT versus ANBP2. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 825-828.
13. Bakris, G.L.; Sarafidis, P.A. y col. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 1173-1181.
14. Carter, B.L.; Einhorn, P.T. y col. Thiazide-induced dysglycemia: call for research from a working group from the national heart, lung, and blood institute. *Hypertension* 2008; 52: 30-36.
15. Johnson, R.J.; Sautin, Y.Y. y col. Lessons from comparative physiology: could uric acid represent a physiologic alarm signal gone awry in western society? *J Comp Physiol B* 2009; 179: 67-76.
16. Weisser, B. y Ripka, O. Long-term diuretic therapy: effects of dose reduction on antihypertensive efficacy and counterregulatory systems. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19: 361-366.
17. Loffing, J.; Loffing-Cueni, D. y col. Thiazide treatment of rats provokes apoptosis in distal tubule cells. *Kidney Int* 1996; 50: 1180-1190.
18. Inserra, F.; Userpater, M. y col. Thiazide diuretics do not protect against changes that accompany renal aging. *J Nephrol* 2009; 22: 547-52.
19. Grossman, E. y Messerli, F.H. Diuretics and renal cell carcinoma-What is the risk/benefit ration? *Kidney Int* 1999; 56: 1603-1604.
20. Schmieder, R.E. y Delles, C. Renal cell carcinoma and diuretics-should one restrict the use of diuretics? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1621-1623.