



Universitat
de les Illes Balears

TESIS DOCTORAL
2024

TRATAMIENTO CON INDAPAMIDA 1.5 MG/DÍA vs
HIDROCLOROTIAZIDA 25 MG/DÍA EN PACIENTES
CON HIPERCALCIURIA IDIOPÁTICA

Maria Peraire Lores



Universitat
de les Illes Balears

TESIS DOCTORAL

2024

**Programa de Doctorado en Investigación Traslacional en
Salud Pública y Enfermedades de Alta Prevalencia**

**TRATAMIENTO CON INDAPAMIDA 1.5 MG/DÍA vs
HIDROCLOROTIAZIDA 25 MG/DÍA EN PACIENTES CON
HIPERCALCIURIA IDIOPÁTICA**

Maria Peraire Lores

Director: Feliciano Grases Freixedas

Director: Enrique Pieras Ayala

Director: Jordi Guimerà García

Tutor: Feliciano Grases Freixedas

Doctora por la Universitat de les Illes Balears



Universitat
de les Illes Balears

CERTIFICADO DE LOS DIRECTORES

Los Doctores Félix Grases Freixedas, Catedrático de Química Analítica de la Universitat de les Illes Balears, Enrique Pieras Ayala, Jefe del Servicio de Urología del Hospital Universitario Son Espases y Jordi Guimerà García, médico adjunto del Servicio de Urología del Hospital Universitario Son Espases.

DECLARAN:

Que la tesis doctoral que lleva por título “Tratamiento con indapamida 1.5 mg/día vs hidroclorotiazida 25 mg/día en pacientes con hipercalciuria idiopática” presentada por Maria Peraire Lores para la obtención del título de doctora, ha estado dirigida bajo nuestra supervisión y que reúne los requisitos necesarios para optar al título de Doctora Internacional.

Y para que quede constancia de ello se firma este documento.

Dr. Feliciano Grases Freixedas

Catedrático de Química Analítica
Universitat de les Illes Balears

Dr. Enrique Pieras Ayala

Jefe Servicio Urología
H. U. Son Espases

Dr. Jordi Guimerà García

Médico Adjunto de Urología
H. U. Son Espases

Palma de Mallorca, 10 de Marzo 2024.

DEDICATORIA

A les persones més importants que tinc: el meu pare Joaquín, la meva mare Mayte, la meva germana Caterina i els meus avis Juanito, Tónica, Pepe i Paquita. Ells m'han donat totes les oportunitats que estaven a les seves mans per créixer com a persona i com a professional. M'han impulsat, recolzat i confiat sempre en mi. Sense ells no seria qui soc ni hagués arribat on estic.

AGRADECIMIENTOS

Arribat aquest moment només em queda agrair a totes les persones que han format part d'aquest projecte.

Començaré pels meus directors de tesis, els quals em van impulsar a iniciar i em van fer mantenir la il·lusió per acabar aquesta tesis doctoral.

Al Dr Fèlix Grases, el seu exemple, saviesa, orientació i ajuda constant han estat imprescindibles tant en el plantejament com en la redacció del projecte.

Al Dr Enrique Pieras, impulsor de la hipòtesis i objectius de l'estudi; els seus ànims, direcció i seguiment estret han contribuït a que aquest veiés la llum.

Al Dr Jordi Guimerà, el qual em va proporcionar la majoria de pacients i és un exemple de dedicació i coneixement del tema; el seu suport, tant en aquest projecte com durant la meva residència, han estat claus.

A la Pilar Sanchís, per l'anàlisi estadístic detallat i el seguiment estret de la tesis doctoral.

A tots els components del laboratori d'Anàlisis Clínics de l'Hospital Son Espases i del laboratori d'Investigació de Litiasis Renal de la Universitat de les Illes Balears.

A tot el Servei d'Urologia de l'Hospital Son Espases: secretàries, metges adjunts i residents. Els meus companys de camí durant la residència que han contribuït a la meva formació tan professional com personal, i que sens dubte, també formen part d'aquest projecte. Especialment al Dr Pep Lluís Bauza, més que company, amic; pel seu ensenyament, ajuda, suport i recolzament sincer i continu.

Al meus companys, però sobretot amics, de la meva formació post especialització a Bèlgica. Ells són i sempre seran una font d'inspiració.

Al Dr Alexandre Mottrie per la seva ajuda, impuls i confiança constant en mi.

A la Patri, la meva amiga incondicional, una més de la meva família. Sense ella la vida no seria tan bonica.

Finalment, agrair a tots els pacients que han format part de l'estudi la confiança depositada en mi. Tot això ho fem per ells.

Amb la sensació de tancar una etapa però mantenint la il·lusió que un dia em va fer decidir ser metge, espero seguir contribuint en aquest àmbit molts anys per millorar el benestar dels nostres pacients.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La hipercalcemia idiopática es la anomalía metabólica de origen genético más frecuente en los pacientes litiasicos caracterizada por un aumento en la excreción urinaria de calcio. Sin embargo, no existen estudios comparativos sobre los eventos adversos, la calcemia ni adherencia terapéutica en pacientes con hipercalcemia idiopática tratados con hidroclorotiazida 25 mg/día o indapamida 1.5 mg/día.

OBJETIVOS

Determinar los efectos adversos de la indapamida 1.5 mg/día e hidroclorotiazida 25 mg/día en el tratamiento de la hipercalcemia idiopática. Además, se pretende conocer la eficacia terapéutica en la reducción de la calcemia y comparar la adherencia terapéutica entre ambos fármacos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se seleccionaron 101 pacientes con historia clínica en el servicio de Urología del Hospital Universitario Son Espases, entre 18 y 65 años, con historia previa de litiasis renales y el diagnóstico de hipercalcemia idiopática. Los pacientes fueron introducidos en el estudio consecutivamente y aleatorizados en el grupo de tratamiento indapamida 1.5 mg/día o hidroclorotiazida 25 mg/día. Posteriormente, fueron seguidos prospectivamente con visitas a los 3, 6, 12 y 18 meses, donde se analizó la historia clínica, posibles eventos adversos, adherencia al tratamiento y el estudio metabólico-bioquímico de orina de 24 horas y sangre. El análisis intragrupo se realizó mediante ANOVA de un factor para medidas repetidas utilizando la prueba de LSD como prueba post-hoc para las variables cuantitativas. El análisis entre grupos de las características basales se realizó con la prueba t-student para muestras independientes o la prueba U de Mann Whitney para las variables cuantitativas. El análisis entre grupos se realizó con la prueba ANOVA de dos factores para medidas repetidas. Para las variables cualitativas, se utilizó la prueba chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa SPSS 28.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.). Un valor p inferior a 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

De los 53 y 48 pacientes incluidos en el grupo de tratamiento con indapamida e hidroclorotiazida, respectivamente, 12 del grupo indapamida y 6 del grupo hidroclorotiazida presentaron eventos adversos que derivaron en la suspensión del tratamiento o no acudieron a

los controles sin especificar motivo. De los 83 pacientes que completaron el seguimiento, el 90.24% y 85.71% de pacientes tratados con indapamida e hidroclorotiazida, respectivamente, presentaron una calciuria dentro de los límites de la normalidad, sin presentar un aumento de la diuresis ni disminuir la presión arterial a los 18 meses de seguimiento. No se evidenciaron diferencias en la evolución de la citraturia, uricosuria, fosfaturia, magnesiuuria, magnesemia, natremia ni potasemia entre fármacos, siendo esta estable. Los dos tratamientos provocaron un aumento del urato sérico, sin haber diferencias entre ambos. El tratamiento con indapamida provocó un descenso significativo de los β -crosslaps, lo que podría correlacionarse con un efecto protector a nivel óseo. Sin embargo, este fármaco produjo más eventos adversos leves en comparación con la hidroclorotiazida, lo que conllevó a un mayor porcentaje de abandonos de tratamiento en este grupo, y por consiguiente una disminución de la adherencia terapéutica. El único evento adverso grave (hipopotasemia moderada) que derivó en la suspensión del fármaco fue objetivado con la hidroclorotiazida. Finalmente, no se evidenciaron diferencias en la evolución de los eventos litiásicos entre ambos grupos de tratamiento durante los 18 meses de seguimiento.

CONCLUSIONES

La indapamida 1.5 mg/día e hidroclorotiazida 25 mg/día son fármacos seguros y eficaces para el tratamiento de los pacientes con hipercalciuria idiopática. La indapamida provoca más eventos adversos que conllevan a una disminución de la adherencia terapéutica en los pacientes tratados. Sin embargo, la hidroclorotiazida es el único fármaco que provocó un evento adverso grave que derivó en la suspensión del mismo.

RESUM

INTRODUCCIÓ

La hipercalciúria idiopàtica és l'anomalia metabòlica d'origen genètic més freqüent en els pacients litíassics caracteritzada per un augment en l'excreció urinària de calci. No existeixen estudis comparatius sobre els efectes adversos, l'excreció urinària de calci ni l'adherència terapèutica en pacients amb hipercalciúria idiopàtica tractats amb hidroclorotiazida 25 mg/dia o indapamida 1.5 mg/dia.

OBJECTIU

Determinar els efectes adversos de la indapamida 1.5 mg/dia i la hidroclorotiazida 25 mg/dia pel tractament de la hipercalciúria idiopàtica. A més, es pretén conèixer l'eficàcia terapèutica en la disminució de la calciúria i comparar l'adherència terapèutica entre ambdós fàrmacs.

MATERIAL I MÈTODES

Es van seleccionar 101 pacients amb història clínica al servei d'Urologia de l'Hospital Universitari Son Espases, entre 18 i 65 anys, amb història prèvia de litiasis renals i el diagnòstic d'hipercalciúria idiopàtica. Els pacients van ser introduïts a l'estudi consecutivament i aleatoritzats en el grup de tractament amb indapamida 1.5 mg/dia o hidroclorotiazida 25 mg/dia. Posteriorment, es van seguir prospectivament als 3, 6, 12 i 18 mesos, on es va analitzar la història clínica, els possibles efectes adversos, l'adherència terapèutica i l'estudi metabòlic-bioquímic de l'orina de 24 hores i sang. L'anàlisi intragrup es va realitzar amb l'ANOVA d'un factor per mesures repetides utilitzant la prova LSD com a prova post-hoc per les variables quantitatives. L'anàlisi entre grups de les característiques basals es va realitzar amb la prova t-student per mostres independents o la prova U de Mann Whitney per les variables quantitatives. L'anàlisi entre es va realitzar amb la prova ANOVA de dos factors per mesures repetides. Per les variables qualitatives es va utilitzar la prova chi-quadrat o la prova exacta de Fisher. Els anàlisis estadístics es van realitzar utilitzant el programa SPSS 28.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.). Un valor p inferior a 0.05 es va considerar estadísticament significatiu.

RESULTATS

Dels 53 i 48 pacients inclosos en el grup de tractament amb indapamida i hidroclorotiazida, respectivament, 12 del grup indapamida i 6 del grup hidroclorotiazida van presentar efectes adversos que van derivar en la suspensió del fàrmac o no van acudir als controls sense especificar el motiu. Dels 83 pacients que van completar el seguiment, el 90.24% i el 85.71% de

pacients tractats amb indapamida i hidroclorotiazida, respectivament, van presentar una calciúria dins dels límits de la normalitat, sense presentar un augment de la diüresi ni disminuir la tensió arterial als 18 mesos de seguiment. No es van evidenciar diferències en l'evolució de la citratúria, uricosúria, fosfatúria, magnesiúria, magnesèmia, natrèmia ni potassèmia entre fàrmacs, amb una evolució estable. Els dos tractaments van provocar un augment de l'urat sèric, sense trobar diferències entre ells. El tractament amb indapamida va provocar una disminució dels β -crosslaps, la qual cosa es podria correlacionar amb un efecte protector a nivell ossi. Aquest mateix fàrmac però va produir més efectes adversos en comparació amb la hidroclorotiazida, el que va comportar un percentatge més alt d'abandonament del tractament en aquest grup, i per consegüent, una disminució de l'adherència terapèutica. Per altra banda, l'únic efecte advers greu (hipopotassèmia moderada) que va derivar en la suspensió del fàrmac va ser objectivada amb la hidroclorotiazida. No es van evidenciar diferències en l'evolució dels episodis litiàtics entre ambdós grups de tractament durant els 18 mesos de seguiment.

CONCLUSIÓ

La indapamida 1.5 mg/dia i la hidroclorotiazida 25 mg/dia són fàrmacs segurs i eficaços pel tractament de pacients amb hipercalciúria idiopàtica. La indapamida 1.5 mg/dia provoca més efectes adversos que comporten una disminució en l'adherència terapèutica en els pacients tractats. Per altra banda, la hidroclorotiazida és l'únic fàrmac que va provocar un efecte advers greu que va derivar en la suspensió del mateix.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Idiopathic hypercalciuria is the most common genetic metabolic anomaly in patients with urinary stone disease characterized by and increased urinary calcium excretion. Its treatment can prevent the recurrence of kidney stones, but there are no comparative studies on the effects on urinary calcium excretion, adverse events and therapeutic adherence in patients with idiopathic hypercalciuria treated with hydrochlorothiazide 25 mg/day or indapamide 1.5 mg/day.

OBJECTIVES

To determine the adverse events of indapamide 1.5 mg/day and hydrochlorothiazide 25 mg/day in the treatment of idiopathic hypercalciuria. Furthermore, we want to know the therapeutic efficacy in reducing calciuria and compare the therapeutic adherence between both drugs to establish a recommendation for the treatment of these patients.

MATERIALS AND METHODS

A total of 101 patients with clinical history at the Urology Department of Son Espases University Hospital, aged between 18 and 65 years, with a previous history of kidney stones and the diagnosis of idiopathic hypercalciuria, were selected. The patients were consecutively enrolled and randomized into the indapamide 1.5 mg/day group or the hydrochlorothiazide 25 mg/day treatment group. Subsequently, they were prospectively followed up at 3, 6, 12, and 18 months, where a detailed history of clinical events, possible adverse effects, treatment adherence, and metabolic-biochemical analysis of 24-hour urine and requested blood samples were evaluated. Intragroup analysis was performed using the ANOVA test for repeated measures, with the LSD test as a post-hoc test to determine differences at different time points (0, 3, 6, 12, and 18 months) for quantitative variables. Baseline characteristics between groups were analyzed using the t-student test for independent samples or the Mann-Whitney U test for quantitative variables. Between-group analysis was conducted using the ANOVA test for repeated measures. For qualitative variables, the chi-square test or Fisher's exact test was used. Statistical analyses were performed using SPSS 28.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). A p-value less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Out of the 53 and 48 patients included in the indapamide and hydrochlorothiazide treatment groups, respectively, 12 in the indapamide group and 6 in the hydrochlorothiazide group experienced adverse effects leading to treatment discontinuation or missed appointments without specifying a reason. Out of the 83 patients who completed the follow-up, 90.24% and 85.71% of patients treated with indapamide and hydrochlorothiazide, respectively, presented calciuria within normal limits, without an increase in diuresis or a decrease in blood pressure at the 18-month follow-up. There were no significant differences in the evolution of citraturia, uricosuria, phosphaturia, magnesuria, magnesemia, natremia or kalemia between the two drugs, with their evolution remaining stable throughout the follow-up. Both treatments caused an increase in serum urate, with no differences between them. Treatment with indapamide 1.5 mg/day led to a significant decrease in β -crosslaps, which could correlate with a protective effect on bone health. However, this drug induced more adverse events compared to hydrochlorothiazide, resulting in a higher percentage of treatment discontinuations in this group and consequently reduced therapeutic adherence. On the other hand, the only severe adverse effect (moderate hypokalemia) leading to drug discontinuation was observed with hydrochlorothiazide. No differences in the evolution of kidney stone recurrence were observed between the two treatment groups over the 18-month follow-up.

CONCLUSION

Indapamide 1.5 mg/day and hydrochlorothiazide 25 mg/day are safe and effective drugs for the treatment of patients with idiopathic hypercalciuria. Indapamide 1.5 mg/day causes more adverse events leading treatment adherence. However, hydrochlorothiazide is the only drug that caused a severe adverse effect resulting in its discontinuation. A longer follow-up will allow us to observe the effects of both treatments on the recurrence of kidney stones in these patients.

ABREVIATURAS

AF: antecedentes familiares

ATRD: acidosis tubular renal distal

CaSR: receptor sensible al calcio

CEI-IB: Comité de Ética para la Investigación del Gobierno de las Islas Baleares

COD: oxalato cálcico dihidrato

COM: oxalato cálcico monohidrato

DE: desviación estándar

HAP: hidroxapatita

HI: hipercalciuria idiopática

IMC: índice de masa corporal

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

PTH: hormona paratiroidea

sAC: proteína SAC

TA: tensión arterial

TC: tomografía computarizada

TAD: tensión arterial diastólica

TAS: tensión arterial sistólica

UIB: Universitat de les Illes Balears

VDR: receptor de la vitamina D

***TRATAMIENTO CON INDAPAMIDA 1.5
MG/DÍA vs HIDROCLOROTIAZIDA 25 MG/DÍA
EN PACIENTES CON
HIPERCALCIURIA IDIOPÁTICA***

TESIS DOCTORAL

Maria Peraire Lores

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Epidemiología	2
1.1.1. Prevalencia e incidencia	2
1.1.2. Recurrencia	3
1.1.3. Diferencias epidemiológicas según edad	3
1.1.4. Diferencias epidemiológicas según el género	3
1.1.5. Diferencias epidemiológicas según la raza	4
1.1.6. Diferencias en la composición litiásica	4
1.2. Etiopatogenia de la litiasis urinaria	7
1.2.1. Litogénesis	7
1.2.2. Inhibidores de la litogénesis	9
1.2.3. Calcificaciones papilares	10
1.3. Hipercalciuria idiopática	14
1.3.1. Fisiopatología de la hipercalciuria idiopática	14
1.3.1.1. Factores genéticos de la hipercalciuria idiopática	18
1.3.1.2. Definición de la hipercalciuria idiopática	19
1.3.2. Tratamiento de la hipercalciuria idiopática	20
1.3.2.1. Ingesta hídrica	20
1.3.2.2. Dieta	22
1.3.2.2.1. Sal	22
1.3.2.2.2. Proteínas de origen animal	22
1.3.2.2.3. Frutas y vegetales	23
1.3.2.2.4. Lácteos	24
1.3.2.3. Tratamiento médico	24
1.3.2.3.1. Tiazidas	24
1.3.2.3.2. Indapamida	26
1.3.2.3.3. Citrato potásico	27
1.3.2.3.4. Fitato	27
2. HIPÓTESIS	29
3. OBJETIVOS	32
4. MATERIAL Y MÉTODOS	35
4.1. Muestra poblacional y criterios evaluados	36

4.2. Metodología del estudio.....	39
4.3. Cálculo del tamaño de la muestra.....	40
4.4. Brazos de tratamiento médico.....	41
4.5. Estudio metabólico-bioquímico de la orina y la sangre.....	41
4.6. Estudio cristalográfico de los cálculos urinarios.....	43
4.7. Estudios de imagen.....	44
4.8. Análisis estadístico.....	44
 5. RESULTADOS.....	 46
5.1. Análisis de las muestras poblacionales.....	47
5.2. Análisis del estudio metabólico.....	50
5.2.1. Análisis intragrupo.....	50
5.2.1.1. Indapamida.....	50
5.2.1.1.1. Orina 24 horas.....	50
5.2.1.1.2. Orina 2 horas.....	52
5.2.1.1.3. Sangre.....	53
5.2.1.2. Hidroclorotiazida.....	58
5.2.1.2.1. Orina 24 horas.....	58
5.2.1.2.2. Orina 2 horas.....	61
5.2.1.2.3. Sangre.....	62
5.2.2. Análisis entre grupos.....	67
5.2.2.1.1. Orina 24 horas.....	67
5.2.2.1.2. Orina 2 horas.....	71
5.2.2.1.3. Sangre.....	73
5.3. Análisis de la evolución de la tensión arterial.....	83
5.4. Análisis de los eventos adversos.....	84
5.5. Análisis de los eventos litíasicos.....	86
5.6. Análisis de la adherencia al tratamiento.....	86
 6. DISCUSIÓN.....	 89
6.1. Análisis de la población estudiada.....	91
6.2. Análisis de los estudios metabólicos.....	91
6.2.1. Volumen orina 24 horas.....	91
6.2.2. Calcio orina 24 horas.....	92
6.2.3. Citrato orina 24 horas.....	93

6.2.4.	Urato orina 24 horas.....	94
6.2.5.	Fosfato orina 24 horas.....	94
6.2.6.	Magnesio orina 24 horas.....	95
6.2.7.	pH orina 2 horas.....	95
6.2.8.	Calcio orina 2 horas.....	95
6.2.9.	Citrato orina 2 horas.....	96
6.2.10.	Glucosa suero.....	96
6.2.11.	Creatinina suero.....	96
6.2.12.	Calcio suero.....	96
6.2.13.	Urato suero.....	96
6.2.14.	Fosfato suero.....	97
6.2.15.	Magnesio suero.....	97
6.2.16.	Sodio suero.....	98
6.2.17.	Potasio suero.....	98
6.2.18.	Colesterol LDL suero.....	98
6.2.19.	Colesterol HDL suero.....	99
6.2.20.	Triglicéridos suero.....	99
6.2.21.	Calcifediol.....	99
6.2.22.	Hormona paratiroidea.....	99
6.2.23.	β -crosslaps suero.....	100
6.3.	Análisis de la evolución de la tensión arterial.....	101
6.4.	Análisis de los eventos adversos.....	101
6.5.	Análisis de los eventos litiásicos.....	102
6.6.	Análisis de la adherencia al tratamiento.....	103
6.7.	Limitaciones del estudio.....	104
6.8.	Traslación del estudio a la práctica clínica.....	105
7.	CONCLUSIONES.....	108
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	112
9.	ANEXOS.....	125

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Nucleación homogénea.....	8
Figura 2. Nucleación heterogénea.....	9
Figura 3. Calcificaciones papilares tipo I o placas de Randall.....	10
Figura 4. Calcificaciones papilares tipo II o tapones de Randall.....	11
Figura 5. Proceso de formación de las calcificaciones papilares tipo I o placas de Randall.....	12
Figura 6. Proceso de formación de las calcificaciones papilares tipo II o tapones de Randall.....	12
Figura 7. Taponamientos de los conductos de Bellini en pacientes formadores de litiasis de calcio. A: localización de los depósitos de cristales que forman los tapones en los conductos de Bellini, los cuales se extienden al espacio urinario. B: imagen endoscópica de un tapón (flecha grande) protruyendo de un conducto de Bellini dilatado (flechas pequeñas).....	13
Figura 8. Absorción intestinal de calcio y niveles de calcitriol (1,25(OH)2D3) en pacientes con HI y sujetos sanos. A: La absorción de calcio radiomarcado en pacientes con HI excede la de sujetos sanos en 7 estudios, como muestra la disposición de puntos. Cada punto compara los valores medios para pacientes con HI vs sujetos sanos en un mismo estudio. B: los mismo se corroboró para los valores de 1,25(OH)2D3: los pacientes con HI tenían valores aumentados de calcitriol respecto los sujetos sanos en 11 de 13 estudios.....	15
Figura 9. Estudios metabólicos de pacientes con HI. En cada uno de los 42 estudios metabólicos de pacientes con HI (los diferentes laboratorios que aportaron datos están representados con diferentes símbolos) se evidenció una mayor excreción urinaria de calcio (eje y) para cualquier valor de absorción neta del mismo (eje X) (Figura 9A) que la de los 203 sujetos sanos (representados por las curvas de los intervalos de confianza del 95%) (Figura 9B).....	16
Figura 10. Efecto del volumen de diuresis sobre la saturación de oxalato cálcico y fosfato cálcico. La saturación urinaria de oxalato cálcico y fosfato cálcico se modifica inversamente con el volumen de diuresis en los pacientes sanos (azul) y los pacientes con hipercalciuria idiopática (rojo) formadores de litiasis cálcicas con la misma dieta.....	21
Figura 11. Diseño del estudio.....	40
Figura 12. Diseño del estudio con los pacientes incluidos y las pérdidas de seguimiento por eventos adversos o no acudir a los controles.....	47
Figura 13. Evolución de la calciuria media en orina 24 horas de los pacientes tratados con indapamida. a: $p < 0.05$ vs valor correspondiente al pretratamiento; b: $p < 0.05$ vs valor correspondiente a los 3 meses.....	51
Figura 14. Evolución de la creatinina media de los pacientes tratados con indapamida. a: $p < 0.05$ vs valor correspondiente al pretratamiento; b: $p < 0.05$ vs valor correspondiente a los 3 meses; c:	

p<0.05 vs valor correspondiente a los 6 meses; d: p<0.05 vs valor correspondiente a los 12 meses.....	53
Figura 15. Evolución de la uricemia media de los pacientes tratados con indapamida. a: p<0.05 vs valor correspondiente al pretratamiento.....	54
Figura 16. Evolución de la fosfatemia media de los pacientes tratados con indapamida. a: p<0.05 vs valor correspondiente al pretratamiento.....	55
Figura 17. Evolución de la magnesemia media de los pacientes tratados con indapamida. a: p<0.05 vs valor correspondiente al pretratamiento.....	55
Figura 18. Evolución de la natremia media de los pacientes tratados con indapamida. a: p<0.05 vs valor correspondiente al pretratamiento; b: p<0.05 vs valor correspondiente a los 3 meses; c: p<0.05 vs valor correspondiente a los 6 meses; d: p<0.05 vs valor correspondiente a los 12 meses.....	56
Figura 19. Evolución de la media de los β -crosslaps de los pacientes tratados con indapamida. a: p<0.05 vs valor correspondiente al pretratamiento; b: p<0.05 vs valor correspondiente a los 3 meses; c: p<0.05 vs valor correspondiente a los 6 meses; d: p<0.05 vs valor correspondiente a los 12 meses.....	58
Figura 20. Evolución de la calciuria media en orina de 24 horas de los pacientes tratados con hidroclorotiazida. a: p<0.05 vs valor correspondiente al pretratamiento.....	59
Figura 21. Evolución de la fosfaturia media en orina de 24 horas de los pacientes tratados con hidroclorotiazida. a: p<0.05 vs valor correspondiente al pretratamiento; b: p<0.05 vs valor correspondiente a los 3 meses.....	60
Figura 22. Evolución de la magnesiuria media en orina de 24 horas de los pacientes tratados con hidroclorotiazida. a: p<0.05 vs valor correspondiente al pretratamiento.....	61
Figura 23. Evolución de la citraturia media en orina de 2 horas de los pacientes tratados con hidroclorotiazida. a: p<0.05 vs valor correspondiente al pretratamiento.....	62
Figura 24. Evolución de la uricemia media de los pacientes tratados con hidroclorotiazida. a: p<0.05 vs valor correspondiente al pretratamiento.....	63
Figura 25. Evolución de la media de potasemia de los pacientes tratados con hidroclorotiazida. a: p<0.05 vs valor correspondiente al pretratamiento; b: p<0.05 vs valor correspondiente a los 3 meses; c: p<0.05 vs valor correspondiente a los 6 meses; d: p<0.05 vs valor correspondiente a los 12 meses.....	64
Figura 26. Evolución de la media de colesterol LDL de los pacientes tratados con hidroclorotiazida. a: p<0.05 vs valor correspondiente al pretratamiento; b: p<0.05 vs valor correspondiente a los 3 meses.....	65

Figura 27. Evolución de la media de hormona paratiroidea de los pacientes tratados con hidroclorotiazida. a: $p<0.05$ vs valor correspondiente al pretratamiento; b: $p<0.05$ vs valor correspondiente a los 3 meses; c: $p<0.05$ vs valor correspondiente a los 6 meses.....	66
Figura 28. Evolución de la media de volumen de orina de 24 horas de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.....	67
Figura 29. Evolución de la calciuria en orina de 24 horas de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.....	68
Figura 30. Porcentaje de cambio de calcio en orina de 24 horas para cada grupo de tratamiento respecto la media de valores basales de la población estudiada.....	68
Figura 31. Evolución de la citraturia media en orina de 24 horas de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.....	69
Figura 32. Evolución de la uricosuria media en orina de 24 horas de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.....	70
Figura 33. Evolución de la fosfaturia media en orina de 24 horas de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.....	70
Figura 34. Evolución de la magnesiuria media en orina de 24 horas de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.....	71
Figura 35. Evolución de la media de pH en orina de 2 horas de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.....	72
Figura 36. Evolución de la calciuria media en orina de 2 horas de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.....	72
Figura 37. Evolución de la citraturia media en orina de 2 horas de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida. *: meses en los que la diferencia entre grupos de tratamiento fue <0.05	73
Figura 38. Evolución de la glucemia media de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.....	74
Figura 39. Evolución de la creatinina media de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.....	74
Figura 40. Evolución de la calcemia media de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.....	75
Figura 41. Evolución de la media de urato en suero de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.....	75
Figura 42. Evolución de la media de fosfato en suero de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.....	76

Figura 43. Evolución de la media de magnesio en suero de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.....	77
Figura 44. Evolución de la media de sodio en suero de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.....	77
Figura 45. Evolución de la media de potasio en suero de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.....	78
Figura 46. Evolución de la media de colesterol LDL en suero de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida. *: meses en los que la diferencia entre grupos de tratamiento fue <0.05.....	79
Figura 47. Porcentaje de cambio del colesterol LDL para cada grupo de tratamiento respecto la media de valores basales de la población estudiada.....	79
Figura 48. Evolución de la media de colesterol HDL en suero de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.....	80
Figura 49. Evolución de la media de triglicéridos en suero de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.....	80
Figura 50. Evolución de la media de calcifediol en suero de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.....	81
Figura 51. Evolución de la media de hormona paratiroidea en suero de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.....	82
Figura 52. Evolución de la media de β -crosslaps en suero de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.....	82
Figura 53. Evolución de la media de TAS y TAD de los pacientes tratados con indapamida. a: $p<0.05$ vs valor correspondiente al pretratamiento; b: $p<0.05$ vs valor correspondiente a los 3 meses; c: $p<0.05$ vs valor correspondiente a los 6 meses; d: $p<0.05$ vs valor correspondiente a los 12 meses.....	83
Figura 54. Evolución de la media de TAS y TAD de los pacientes tratados con hidroclorotiazida. a: $p<0.05$ vs valor correspondiente al pretratamiento; b: $p<0.05$ vs valor correspondiente a los 3 meses; c: $p<0.05$ vs valor correspondiente a los 6 meses; d: $p<0.05$ vs valor correspondiente a los 12 meses.....	84

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de cálculos urinarios según su composición química. Los cálculos de COD y COD + HAP se relacionan con la hipercalcemia.....	6
Tabla 2. Relación de las características químicas de la orina con el tipo de cálculo urinario. Los cálculos de COD y COD + HAP se relacionan con la hipercalcemia.....	7
Tabla 3. Valores de referencia del laboratorio del Hospital Universitario Son Espases.....	42
Tabla 4. Variables sociodemográficas de los grupos estudiados. IMC: índice de masa corporal.....	49
Tabla 5. Características y antecedentes litíacos de los grupos estudiados. AF: antecedentes familiares.....	49
Tabla 6. Eventos adversos y pérdidas de seguimiento objetivadas en ambos grupos de tratamiento.....	85
Tabla 7. Desglose de la adherencia terapéutica de la población estudiada.....	87

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. Epidemiología.

1.1.1. Prevalencia e incidencia.

La litiasis urinaria es un trastorno para la salud que afecta la calidad de vida de muchas personas en todo el mundo. Se trata de una enfermedad frecuente dentro de las patologías urológicas con tendencia a la recurrencia y cuya prevalencia e incidencia, además, está aumentando en los últimos años (1).

En 2005, según una revisión de los artículos publicados hasta entonces realizada por Sánchez-Martín FM et al, la incidencia media de urolitiasis en España era de 0.73%, 325079 casos/año, y la prevalencia media del 5.06%, 2233214 de habitantes (2). Sin embargo, en 2015 con el estudio PreLirenA se calculó una prevalencia en Andalucía para edades comprendidas entre los 40 y 65 años del 16.4% ([IC 95%] 14.8-17.8; n=2439) (3). Posteriormente, el estudio PreLirenE estimó una prevalencia general en España de urolitiasis del 14.6% (IC 95% 13.1-16.0) y una incidencia del 2.9% (IC 95% 2.2-3.6) (4). Sin embargo, ambos estudios se llevaron a cabo mediante entrevistas telefónicas, lo que puede suponer un sesgo a la hora de obtener la información con una infraestimación de los valores obtenidos. En las Islas Baleares, un estudio realizado en 1990 mediante entrevistas presenciales objetivó una prevalencia del 14.3% con una variabilidad de la misma en los diferentes grupos de edad: 18-30 años, 31-50 años y >50 años del 4.5%, 14.9% y 19.4%, respectivamente (5).

En Estados Unidos, a través de la encuesta NHANES (The National Health and Nutrition Examination Survey), se estableció una estimación de la prevalencia de la enfermedad litiásica en distintos periodos de tiempo, siendo en los adultos de 10 a 74 años del 3.2% entre los años 1976-1980 y del 5.2% entre 1988-1994 (6). Un análisis posterior mostró el aumento continuo de la prevalencia, situándose en los años 2007-2010 en el 8,8% (7). Finalmente, el análisis más actual, que comprende los años 2013-2014 sigue presentando ese aumento en la prevalencia, situándose en Estados Unidos en el 10.1% de la población (8).

En China, Wang W et al, también evidenció un aumento de la prevalencia de urolitiasis entre los periodos 1991-2000, 2001-2010 y 2011-2016, obteniendo cifras de 5.95%, 8.86%, y 10.63% respectivamente (9).

Vemos también esta tendencia al alza en las otras partes del mundo, como en oriente medio con una prevalencia entre los años 2004-2008 del 19.1% (10) o Japón pasando de una incidencia en el año 1965 de 54.2 a 114.3 por 100000 habitantes en el 2005 (11).

1.1.2. Recurrencia.

Por otro lado, también se debe tener en cuenta que esta enfermedad tiene una alta recurrencia, la cual muchas veces es difícil de definir por la dificultad de discriminación con la persistencia litiásica tras un tratamiento. Tras un primer episodio, entre el 30 y el 50% de los pacientes tendrán un segundo episodio dentro de los 5 y 10 años posteriores (12). En España la tasa de recurrencia se situó en el 52.8% en 2016 según el estudio PreLiRenE (4). Esto sitúa la litiasis urinaria como una de las patologías urológicas más frecuentes y con mayor coste económico, tal como evidencia un estudio realizado en Estados Unidos, con un coste anual para esta patología de 2100 millones de dólares en el año 2000, casi un 50% más que en el año 1994 (13).

1.1.3. Diferencias epidemiológicas según edad.

Existe una relación positiva entre la litiasis urinaria y la edad. En España la mayor incidencia se encuentra en varones entre los 60-65 años y en mujeres entre los 50-54 años según las encuestas telefónicas llevadas a cabo por el estudio PreLiRenA (3). Estos resultados también se han visto en estudios internacionales, donde se muestra un aumento progresivo de la incidencia de la litiasis con la edad (14).

1.1.4. Diferencias epidemiológicas según el género.

En cuanto a la distribución por sexos, históricamente la litiasis urinaria ha sido una patología con predominio en la población masculina (7). No obstante, la evidencia más reciente muestra como las diferencias entre géneros están disminuyendo debido al aumento en la incidencia en la población femenina (7) (8) (9). En el último periodo del estudio NHANES se objetivó un cambio en la tendencia entre géneros en el grupo de edad de 20-39 años, donde las mujeres presentaron una prevalencia más alta que los hombres 7,5% vs 4,5% (8). Sin embargo, en España el estudio PreLiRenE no encontró diferencias en cuanto a prevalencia entre géneros (14,3% en varones vs. 14,8% en mujeres) (4). Unas de las razones detrás de este cambio de tendencia son los cambios en el estilo de vida y los hábitos dietéticos. Consecuencia de estos, hay una mayor incidencia de obesidad, la cual se ha identificado como un factor cuyo riesgo relativo es mayor en mujeres que en hombres (15).

1.1.5. Diferencias epidemiológicas según la raza.

En cuanto a la raza, se han observado diferencias en la prevalencia de litiasis en función de esta. En Estados Unidos los pacientes blancos, no hispanos, presentan una mayor prevalencia de urolitiasis, seguidos de los hispanos y en último lugar los de raza negra (6) (7) (8). No obstante, no se han identificado diferencias en las alteraciones metabólicas entre las razas que justifiquen esta disparidad, por lo que se intuye que la presencia de otros factores externos como los ambientales o dietéticos influyen en la formación de litiasis (16).

1.1.6. Diferencias en la composición litiásica.

La composición de las litiasis urinarias ha variado en cuanto a su distribución geográfica. Esto se debe tanto a los cambios socioeconómicos como dietéticos experimentados, con un aumento progresivo de las litiasis cálcicas de forma global (17).

En Estados Unidos, Lieske et al, en un estudio realizado en 2006 evidenció una prevalencia del 74% de litiasis de oxalato de calcio, 20% de fosfato de calcio y 6% de ácido úrico, con una mayor tendencia para los cálculos de oxalato cálcico en los hombres (18). También se objetivó en este país un aumento de la incidencia de litiasis en el género femenino (de 9,8% en 1990 a 39,1% en 2010) con una disminución de las litiasis de estruvita y apatita, y un aumento de las litiasis de ácido úrico (19). En Alemania, un estudio realizado por Knoll T et al entre los años 1977 y 2006 en el que se analizaron 224085 litiasis evidenció un predominio de litiasis cálcicas, las cuales comprendían del 70% al 80% de todos los cálculos; seguidos por las litiasis de ácido úrico (5-10%), estruvita (1-5%) y cistina (<1%) (20). En Japón se observaron datos similares, donde Yasui et al demostraron que más del 90% de los análisis de cálculos presentaban calcio en su composición (11).

Por otro lado, Costa-Bauzá et al evaluaron el porcentaje de cada tipo de litiasis según la edad y el género analizando 2453 cálculos entre los años 1988–2004. Se objetivó que los cálculos de oxalato cálcico monohidrato (COM) no papilares y ácido úrico aumentaban con la edad tanto en varones como en mujeres, siendo estos últimos predominantes en varones (ratio hombres/mujeres de 3.85/1). Los cálculos mixtos de oxalato de calcio y ácido úrico también aumentaban con la edad, especialmente en el sexo masculino (ratio hombres/mujeres de 3.47/1). Por el contrario, las litiasis de oxalato cálcico dihidrato (COD) (solamente en varones y siendo predominante en estos), hidroxapatita (HAP) (predominante en mujeres), COD + HAP y COM papilar disminuían con la edad (21).

También se debe tener en cuenta que los climas secos y cálidos promueven una mayor pérdida de líquido por transpiración, lo que disminuye la diuresis y acidifica el pH urinario. Además, las

dietas ricas en proteínas de origen animal, las cuales disminuyen el pH urinario y aumentan la excreción urinaria de ácido úrico, junto con enfermedades como la obesidad y diabetes provocan un mayor riesgo de formación de litiasis de ácido úrico. Esta prevalencia al alza de las litiasis de ácido úrico fue demostrada en la revisión realizada por Trinchieri A y Montanari E en 2017 (22).

Finalmente, Grases et al en 2002 establecieron la prevalencia de cada tipo de cálculo urinario según su composición química y características estructurales con el análisis de 2443 litiasis urinarias en una población de 1799 pacientes, también relacionando las características químicas de la orina con el tipo de cálculo. En este estudio se objetivó que existía un predominio de litiasis de COD (33.8%), las cuales estaban asociadas con la hipercalciuria (60%) y un pH urinario > 6 cuando la HAP estaba presente (62%). El porcentaje de cálculos de COM era similar al de COD, pero estos fueron divididos en papilares (12,9%) y no papilares o de cavidad (16,4%). Estos cálculos fueron asociados con el déficit de inhibidores urinarios de la cristalización (hipocitraturia) y con un pH urinario superior a 6 cuando la HAP estaba presente (58%) o inferior a 5.5 cuando lo estaba el ácido úrico (82%). Los cálculos mixtos de HAP con COD suponían un 11.2%, estando estos relacionados con la hipercalciuria (69%), un pH urinario > 6 (68%) y la hipocitraturia (54%). En cambio, los cálculos de HAP puros (7.1%) estaban asociados con un pH urinario >6 (75%) y la hipocitraturia (70%). Por último, los cálculos de ácido úrico representaban el 8.2% (23). (Tabla 1 y 2)

Renal stone classification		
Type and main component	%	Other important structural characteristics
Calcium oxalate monohydrate papillary calculi 	12.9	core constituted by COM/OM (60.7%) core constituted by HAP/OM (39.2%) size ¹ : 2-7 mm
Calcium oxalate monohydrate unattached calculi (formed in renal cavities) 	16.4	core constituted by OM (63.3%) core constituted by HAP (29.9%) core constituted by uric acid (6.7%) size ¹ : 2-15 mm
Calcium oxalate dihydrate unattached calculi 	33.8	containing little amounts of HAP among COD crystals (55.2%) only COD and little amounts of OM (44.8%) can contain variable amounts of COM, even 100%, but it comes from the transformation of COD size ¹ : 2-15 mm
Calcium oxalate dihydrate/hydroxyapatite mixed unattached calculi 	11.2	alternative COD/HAP layers (39.6%) disordered COD/HAP deposits (60.4%) size ¹ : 3-15 mm
Hydroxyapatite unattached calculi 	7.1	containing minute amounts of COD (54.9%) containing only HAP and OM (45.1%) size ¹ : 2-15 mm
Struvite infectious calculi	4.1	also contain large amounts of HAP and OM size ¹ : 5-50 mm
Brushite unattached calculi 	0.6	frequently also contain little amounts of HAP size ¹ : 3-15 mm
Uric acid unattached calculi 	8.2	mainly anhydrous uric acid (40.7%) mainly dihydrate uric acid (49.0%) uric acid / urates mixed calculi (8.8%) size ¹ : 1-20 mm
Calcium oxalate/uric acid mixed calculi	2.6	papillary (12.7%) unattached (non papillary) (87.3%) size ¹ : 3-20 mm
Cystine unattached calculi	1.1	also contain minute amounts of OM size ¹ : 3-30 mm
Unfrequent calculi	1.9	OM as main component (32.6%) medicamentous (6.1%) post SWEL residues (10.2%) calcium carbonate (14.3%) artefacts (36.7%)

1: values of size approximately correspond to the range of the larger dimension of calculi.
COM: calcium oxalate monohydrate.
COD: calcium oxalate dihydrate.
OM: organic matter.
HAP: hydroxyapatite.
SWEL: shock waves extracorporeal lithotripsy.

Tabla 1. Clasificación de cálculos urinarios según su composición química. Los cálculos de COD y COD + HAP se relacionan con la hipercalcemia. Adaptada de: Grases F, Costa-Bauzá A, Ramis M, Montesinos V, Conte A. Simple classification of renal calculi closely related to their micromorphology and etiology. Clin Chim Acta. 2002;322(1-2):29-36.

Urinary etiologic factors and their relation with the calculus type (comparison with a healthy people control group)	
Type of calculi	Main urinary alterations more frequently found
Calcium oxalate monohydrate papillary	deficit of urinary crystallization inhibitors (citrate ^a , 36%)* urinary pH>6.0 (when HAP was present, 50%)* (the development of these calculi must imply also some damage of the papillary urothelium)
Calcium oxalate monohydrate unattached (formed in renal cavities)	deficit of urinary crystallization inhibitors (citrate ^a , 47%)* urinary pH>6.0 when HAP was present (58%)* or pH<5.5 when uric acid was present (82%) (obviously the existence of cavities with low urodynamic efficacy favours the formation of these calculi)
Calcium oxalate dihydrate	hypercalciuria (60%)* deficit of urinary crystallization inhibitors (citrate ^a , 50%)* urinary pH>6.0 (when HAP was present, 62%)* (the existence of cavities with low urodynamic efficacy favours the formation of these calculi)
Calcium oxalate dihydrate/hydroxyapatite mixed calculi	hypercalciuria (69%)* urinary pH>6.0 (68%)* hypocitraturia (54%)* (the existence of cavities with low urodynamic efficacy favours the formation of these calculi)
Hydroxyapatite	urinary pH>6.0 (75%)* hypocitraturia (70%)* (the existence of cavities with low urodynamic efficacy favours the formation of these calculi)
Struvite infectious	urinary infection ^b
Brushite	urinary pH>6.0 ^c deficit of urinary crystallization inhibitors ^c (the existence of cavities with low urodynamic efficacy favours the formation of these calculi)
Uric acid	urinary pH<5.5 (80%)* hyperuricuria (41%)* (the existence of cavities with low urodynamic efficacy favours the formation of these calculi)
Calcium oxalate/uric acid mixed calculi	deficit of urinary crystallization inhibitors (citrate, 54%)* urinary pH<5.5 (46%)* hyperuricuria (54%)*
Cystine	hypercystinuria ^c urinary pH<5.5 ^c (the existence of cavities with low urodynamic efficacy favours the formation of these calculi)
Healthy people control group	urinary pH<5.5 (60%) urinary pH>6.0 (26%) hypocitraturia (21%) hyperuricuria (16%) hypercalciuria (19%)

pH was measured in 2-h urine. The rest of parameters were determined in 24-h urine.

HAP: hydroxyapatite.

^a The only crystallization inhibitor evaluated was citrate.

^b In all cases.

^c Group too small for statistics.

* $p<0.05$.

** $p<0.005$.

*** $p<0.001$.

**** $p<0.0001$.

Tabla 2. Relación de las características químicas de la orina con el tipo de cálculo urinario. Los cálculos de COD y COD + HAP se relacionan con la hipercalciuria. Adaptada de: Grases F, Costa-Bauzá A, Ramis M, Montesinos V, Conte A. Simple classification of renal calculi closely related to their micromorphology and etiology. Clin Chim Acta. 2002;322(1-2):29-36.

1.2. Etiopatogenia de la litiasis urinaria.

1.2.1. Litogénesis.

La litogénesis es cada uno de los procesos que conducen al desarrollo de las litiasis en el tracto urinario. El primer paso necesario para la formación de cálculos urinarios es la formación de cristales urinarios o cristalización de sustancias que se encuentran en una concentración

excesiva en la orina; ya sea por una disminución de la diuresis, un aporte excesivo (alimentos, fármacos), un exceso de producción por parte del metabolismo (hiperoxaluria primaria), un exceso de excreción urinaria (cistinuria) o alteraciones del pH urinario que favorecen una disminución de la solubilidad de sustancias que se encuentran en concentraciones normales, como el ácido úrico o el fosfato de calcio (24). Existen diferentes factores implicados en cualquier proceso de cristalización:

- Sobresaturación: la sobresaturación es la principal fuerza termodinámica implicada en la cristalización. Esta refleja un exceso de concentración de una sustancia disuelta en la orina. En determinadas condiciones fisicoquímicas (presión, temperatura, pH) una sustancia puede disolverse en un disolvente hasta una determinada concentración, que representa el grado de solubilidad de la sustancia en el disolvente. En la orina, donde podemos considerar que la temperatura y la presión son estables, factores como el pH o inhibidores de la litogénesis, pueden modificar la solubilidad de estas sustancias. Cuando la concentración de una sustancia supera su grado de solubilidad decimos que está sobresaturada y es entonces cuando se forman los cristales (25).
- Etapas de nucleación: la nucleación implica la formación de una partícula cristalina mínima capaz de seguir creciendo. Esta es el primer paso en la formación de los cristales y el más importante. Existen dos tipos de nucleación: la nucleación homogénea y la nucleación heterogénea. En la nucleación homogénea, el núcleo se forma a partir de los iones de una misma sustancia en solución en la orina, siendo la composición del núcleo idéntica a la del futuro cristal (Figura 1). En la orina humana, debido a la presencia de múltiples elementos, este tipo de nucleación es infrecuente. En la nucleación heterogénea los núcleos se forman a partir de partículas sólidas preexistentes que atraen elementos que van a constituir el futuro cristal, siendo la composición del núcleo diferente a la del resto del cristal (Figura 2). Este es el mecanismo responsable de la mayor parte de cálculos urinarios, siendo la mayoría de composición mixta (26).

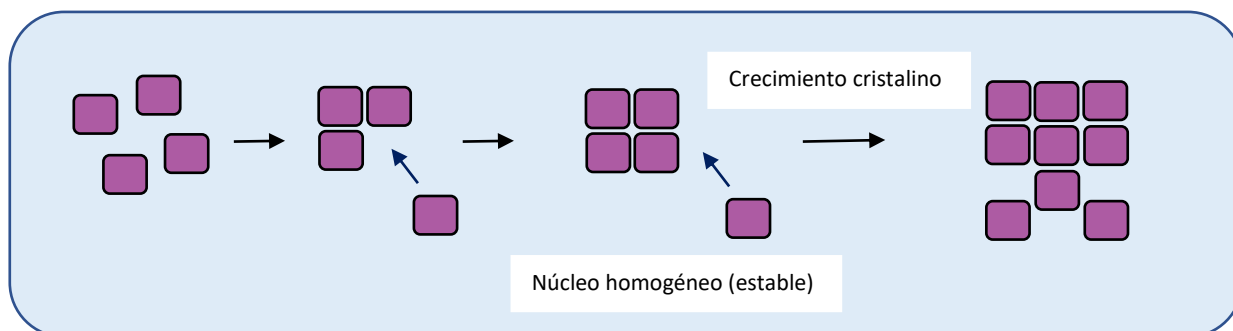


Figura 1. Nucleación homogénea.

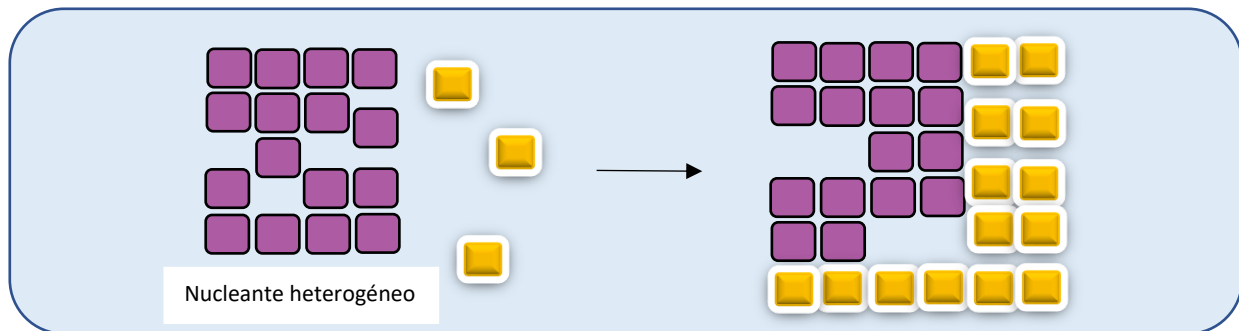


Figura 2. Nucleación heterogénea.

- Etapas de crecimiento cristalino: el crecimiento cristalino implica la agrupación gradual de las unidades que van a formar el futuro cristal. Este proceso se desarrolla con facilidad si la solución permanece sobresaturada, siendo dificultada por los inhibidores del crecimiento cristalino en caso de estar presentes.
- Agregación: la agregación de cristales es un proceso rápido que implica fenómenos de atracción entre cristales que dependen de la carga superficial de los mismos y de la tensión superficial del líquido en el que se encuentran. Este fenómeno puede generar partículas de gran tamaño en un tiempo corto, favoreciendo su depósito en el tracto urinario. Esta agregación se conoce como **agregación secundaria** y consiste en la unión de cristales ya formados mediante enlaces débiles o la presencia de sustancias que actúan como puente. Este proceso necesita la presencia de una concentración importante de cristales, como ocurre en las litiasis infecciosas o de fosfato cálcico. Sin embargo, en el caso de las litiasis de oxalato cálcico, donde la cristaluria es escasa, la contribución de este tipo de agregación es despreciable (26). Existe otro tipo de agregación que se conoce como **agregación primaria**, que implica la formación de nuevos cristales sobre las caras de los ya existentes, favoreciendo su crecimiento. Este tipo de agregación es muy favorable en el caso de cristales de oxalato cálcico tanto monohidrato como dihidrato (27).

1.2.2. Inhibidores de la litogénesis.

Los inhibidores de la litogénesis son todas aquellas sustancias que impiden o dificultan la formación de un determinado material cristalino al intervenir en una o varias de sus etapas de formación (26):

- Inhibidores de la nucleación: los inhibidores de la nucleación homogénea son aquellas sustancias capaces de unirse a partículas de tamaño inferior al mínimo impidiendo que

alcancen este tamaño crítico e inicien la formación de un cristal. Por otro lado, los inhibidores de la nucleación heterogénea son aquellas sustancias que impiden la formación de núcleos heterogéneos o la unión de nuevas unidades cristalinas que formarían el futuro cristal.

- Inhibidores del crecimiento: los inhibidores del crecimiento son sustancias que se adhieren a la superficie del cristal impidiendo la unión de nuevas unidades cristalinas.
- Inhibidores de la agregación: los inhibidores del crecimiento cristalino también actúan como inhibidores de la agregación primaria. Por otro lado, los inhibidores de la agregación secundaria son sustancias que adhiriéndose a la superficie de los cristales les dotan de una carga eléctrica del mismo signo que impide su agregación.

1.2.3. Calcificaciones papilares.

En 1937 Randall propuso que la formación de litiasis es secundaria a dos tipos de lesiones situadas en la papila renal (28). Depósitos intersticiales subepiteliales de fosfato cálcico o carbonato cálcico, secundarios a alteraciones patológicas de la papila renal, erosionan la superficie papilar y, al entrar en contacto con la orina, forman las calcificaciones papilares tipo I o placas de Randall (Figura 3).

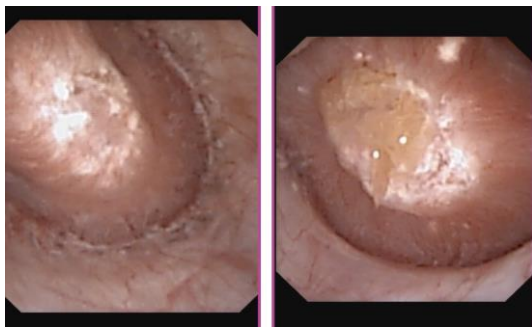


Figura 3. Calcificaciones papilares tipo I o placas de Randall. Imagen cedida por el Dr. Pieras Ayala.

Por otro lado, en el caso de una excesiva sobresaturación urinaria y necrosis de células tubulares epiteliales, las sales formadoras de litiasis cristalizan y se depositan en los conductos colectores formando las calcificaciones papilares tipo II o tapones de Randall (Figura 4). En ambos casos las lesiones actúan como depósitos de cristales que resultan en la formación de litiasis en la punta de la papila, a continuación de los conductos papilares (29).



Figura 4. Calcificaciones papilares tipo II o tapones de Randall. Imagen cedida por el Dr. Pieras Ayala.

La placa de Randall, compuesta de hidroxipatita, se forma en la membrana de la zona más estrecha del asa de Henle, extendiéndose hacia el intersticio medular y en íntimo contacto con los vasa recta y los conductos colectores. Esta placa secundaria a lesiones microscópicas de la arquitectura renal es un depósito de sales de fosfato de calcio, que a su vez estimula un aumento de la concentración de calcio en los vasa recta y un descenso en la reabsorción de agua en los conductos colectores, junto con un aumento del pH en el intersticio que hace que disminuya de forma considerable la solubilidad de los complejos de fosfato cálcico facilitando el depósito de material en esta zona, punto de partida para la formación de la litiasis (principalmente COM papilar). Esta placa formada en el intersticio es finalmente transferida hacia el urotelio a nivel de la papila renal. Posteriormente, se produce el depósito de diferentes sustancias (osteopontina, proteína de Tamm Horsfall, cristales) cuando la placa se expone al contacto con la orina a través del urotelio. Finalmente, el proceso de cristalización continúa influenciado fundamentalmente por la sobresaturación urinaria de sales como el oxalato cálcico (Figura 5) (30) (31).

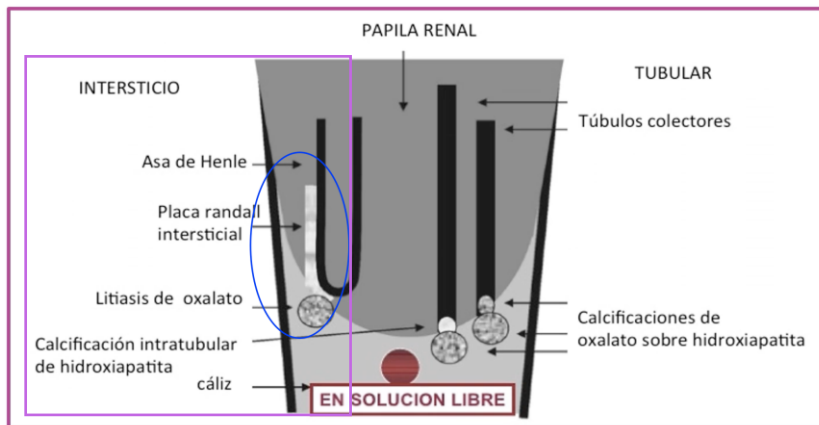


Figura 5. Proceso de formación de las calcificaciones papilares tipo I o placas de Randall. Adaptada de: Vezzoli G, Soldati L, Gambaro G. Update on primary hypercalciuria from a genetic perspective. J Urol. 2008;179(5):1676-82.

Por otro lado, las calcificaciones papilares tipo II, lesiones en los conductos de Bellini, también favorecen la formación de litiasis (principalmente COD e HAP). La alteración más característica en los conductos de Bellini es el taponamiento u obstrucción de los mismos. Estas calcificaciones son secundarias a una sobresaturación de partículas formadoras de cristales en la orina, las cuales se agregan y en última instancia forman las litiasis (Figura 6 y 7) (32).

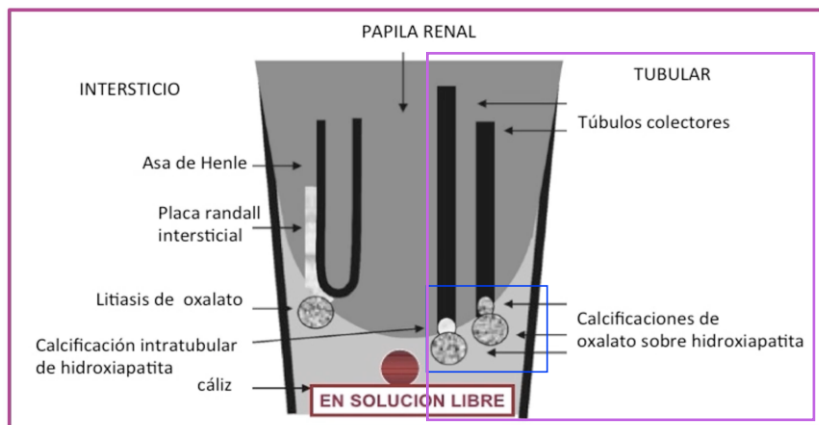


Figura 6. Proceso de formación de las calcificaciones papilares tipo II o tapones de Randall. Adaptada de: Vezzoli G, Soldati L, Gambaro G. Update on primary hypercalciuria from a genetic perspective. J Urol. 2008;179(5):1676-82.

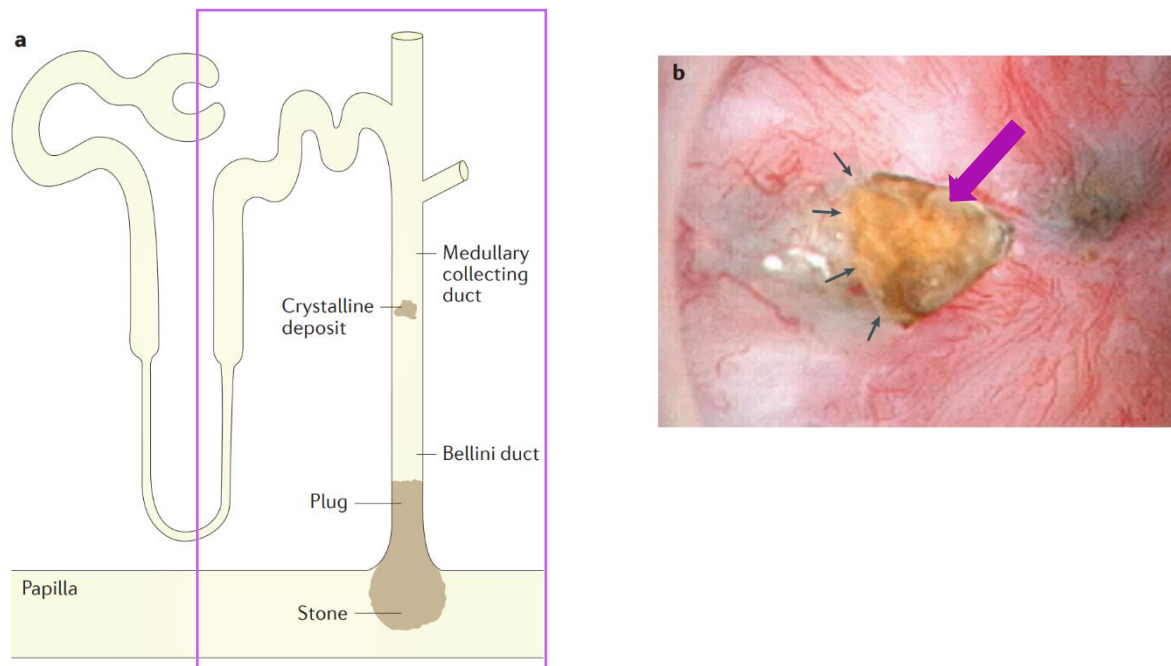


Figura 7. Taponamientos de los conductos de Bellini en pacientes formadores de litiasis de calcio. A: localización de los depósitos de cristales que forman los tapones en los conductos de Bellini, los cuales se extienden al espacio urinario. B: imagen endoscópica de un tapón (flecha grande) protruyendo de un conducto de Bellini dilatado (flechas pequeñas). Adaptada de: Coe FL, Worcester EM, Evan AP. Idiopathic hypercalciuria and formation of calcium renal stones. *Nat Rev Nephrol.* 2016; 12: p. 519-533.

Un estudio realizado en 2020 por Sabaté Arroyo XA et al relaciona las calcificaciones papilares tipo I y tipo II observadas endoscópicamente con el tipo de cálculo urinario y las características metabólicas del análisis de la orina de 24 horas. En este estudio los autores concluyen que las calcificaciones papilares tipo II eran más frecuentes en pacientes formadores de litiasis de fosfato cálcico y oxalato cálcico; las calcificaciones tipo II se asociaban con la hipercalcemia e hiperoxaluria, y las calcificaciones tipo I con la hipocitraturia (33).

Las calcificaciones papilares tipo II son objetivables mediante tomografía computarizada (TC) gracias a reconstrucciones coroneales y sagitales que permiten detectar calcificaciones menores de 5 mm con una sensibilidad y especificidad del 80% y 70% respectivamente. Sin embargo, las calcificaciones papilares tipo I solamente son detectables con micro-TC, el cual puede detectar espacios de 10-20 micras mediante cortes finos. Estos hallazgos tienen interés clínico, principalmente en pacientes con litiasis recidivantes para la toma de medidas preventivas que ayuden a evitar nuevos eventos litiásicos (34).

1.3. Hipercalciuria idiopática.

El calcio, el catión más abundante en los seres humanos, es importante en muchos procesos fisiológicos como la secreción hormonal, la contracción cardíaca, la coagulación sanguínea, procesos de neurotransmisión o crecimiento y reparación del esqueleto. Por ello, es fundamental un correcto aporte y mantenimiento de sus concentraciones extracelulares. La homeostasis del calcio es llevada a cabo por el intestino, el riñón y el hueso, bajo la influencia de la hormona paratiroidea y el calcitriol, las cuales regulan la síntesis y actividad de los transportadores de calcio en dichos órganos. En adultos sanos la absorción intestinal de calcio contrarrestada por su excreción urinaria favorece unos niveles de calcio suficientes para la conservación del esqueleto. La pérdida de esta homeostasis puede conllevar alteraciones en el calcio sérico, urinario o una pérdida de la masa mineral ósea (35).

La hipercalciuria idiopática (HI), descrita por Albright en 1953, se define como la situación clínica en la que se objetiva un incremento en la eliminación urinaria de calcio (>250 mg/día en mujeres, >300 mg/día en hombres, o bien mayor a 4 mg/kg peso en ambos géneros), en ausencia de hipercalcemia y de otras causas conocidas de hipercalciuria, como el hiperparatiroidismo primario, hipertiroidismo, mieloma, neoplasias, osteoporosis, sarcoidosis, enfermedad de Cushing, enfermedad de Paget, acidosis tubular renal o fármacos (corticoides, vitamina D) (36) (37).

Se trata de la anomalía metabólica de origen genético más frecuentemente encontrada en pacientes litiásicos. La HI es de probable herencia autosómica dominante, si bien en la actualidad se sabe que puede ser un proceso poligénico que requiere la interacción de factores genéticos y ambientales (38). Los pacientes con HI tienen una alta incidencia de litiasis urinarias. Por el contrario, un 40-50% de pacientes con urolitiasis tienen asociada una hipercalciuria idiopática (39). Un 35-40% de familiares de primer y segundo grado de pacientes litiásicos con HI presentan esta alteración (40). Pero en la población general, sin familiares afectados, la prevalencia es de un 5-10% (41). Los cálculos más frecuentes en la HI (85%) son los de oxalato cálcico dihidrato y la mezcla de oxalato y fosfato cálcicos. Son menos frecuentes los cálculos formados principalmente por fosfato cálcico (42).

1.3.1. Fisiopatología de la Hipercalciuria Idiopática.

La fisiopatología de la HI es compleja. El modelo patogénico clásico descrito por Pak et al clasifica la hipercalciuria como secundaria a una hiperabsorción intestinal de calcio o a una pérdida renal tubular del mismo (43). Otro modelo sugiere que la HI es una entidad

caracterizada por un incremento de la absorción intestinal de calcio, excreción urinaria y recambio óseo (44).

Tradicionalmente se han descrito los siguientes mecanismos:

- Aumento de la absorción intestinal de calcio: La absorción intestinal de calcio aumenta con su consumo en las personas con una excreción urinaria de calcio dentro de la normalidad. Alrededor de un 25% del calcio ingerido es absorbido tanto en hombres como en mujeres de forma habitual. Por el contrario, alrededor de un 30% del calcio de la dieta es absorbido en los pacientes con HI (45) (46) (47) (48). Los estudios que han valorado la absorción intestinal de calcio mediante calcio radiomarcado en pacientes con HI vs sujetos sanos objetivaron un aumento constante de la absorción intestinal de calcio en los pacientes con HI (Figura 8A). Este aumento en la absorción intestinal de calcio sugiere un incremento en el transporte intestinal del mismo, ya sea por un aumento de los niveles de calcitriol (Figura 8B), aumento de la expresión de receptores de vitamina D o una combinación de ambos (49) (50). El calcitriol, la forma activa de la vitamina D, aumenta la expresión de las proteínas transportadoras de calcio en las células intestinales (incluido el canal de calcio apical TRPV6), estando la absorción intestinal de calcio directamente relacionada con sus niveles séricos (51). Además, los niveles séricos de calcitriol en los pacientes con HI son más altos que los de los individuos con una excreción urinaria de calcio dentro de la normalidad (52), sugiriendo que la activación del sistema de la vitamina D forma parte de la fisiopatología de la HI (53).

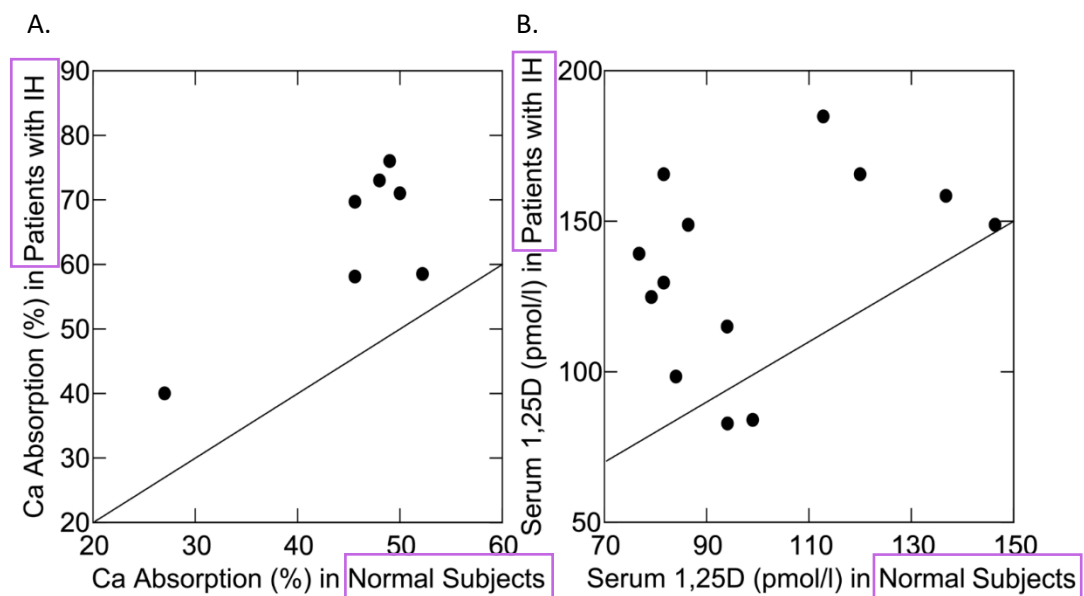


Figura 8. Absorción intestinal de calcio y niveles de calcitriol (1,25(OH)₂D₃) en pacientes con HI y sujetos sanos. A: La absorción de calcio radiomarcado en pacientes con HI excede la de sujetos sanos en 7 estudios,

como muestra la disposición de puntos. Cada punto compara los valores medios para pacientes con HI vs sujetos sanos en un mismo estudio. B: los mismo se corroboró para los valores de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$: los pacientes con HI tenían valores aumentados de calcitriol respecto los sujetos sanos en 11 de 13 estudios. Adaptada de: Coe FL, Parks JH, Evan AP, Worcester E. Pathogenesis and Treatment of Nephrolithiasis. Seldin and Giebisch's The Kidney. Chap. 68. Elsevier, Inc; 2007. p. 1945-1977.

También se ha objetivado que la excreción urinaria de calcio es mayor en los pacientes con HI respecto a los sujetos sanos para cualquier absorción neta de calcio (calculada como [calcio de la dieta – calcio fecal]) (Figura 9) (49). Mientras que un sujeto sano con una absorción neta de calcio de 200 mg/día excreta 150 mg de calcio en la orina, un paciente con HI con la misma absorción neta puede tener una excreción urinaria del mismo de 250-400 mg/día, lo que muestra una mayor pérdida de calcio a nivel renal que favorece la hipercalciuria (52).

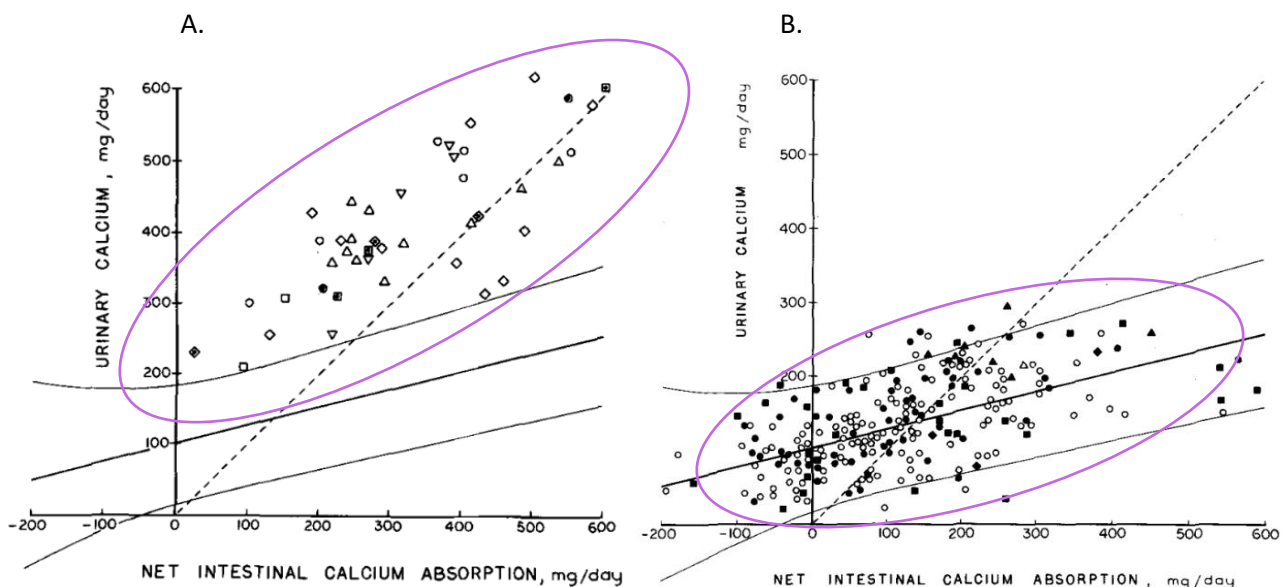


Figura 9. Estudios metabólicos de pacientes con HI. En cada uno de los 42 estudios metabólicos de pacientes con HI (los diferentes laboratorios que aportaron datos están representados con diferentes símbolos) se evidenció una mayor excreción urinaria de calcio (eje y) para cualquier valor de absorción neta del mismo (eje X) (Figura 9A) que la de los 203 sujetos sanos (representados por las curvas de los intervalos de confianza del 95%) (Figura 9B). Adaptada de: Coe, FL.; Favus, MJ.; Asplin, JR. Nephrolithiasis. In: Brenner, BM.; Rector, FC., Jr, editors. The Kidney. Chap. 39. Philadelphia: Elsevier; 2004. p. 1819-1866.

- Aumento de la excreción renal de calcio: Esta puede ser explicada tanto por el aumento de la filtración de calcio o la disminución de la reabsorción tubular del mismo. El aumento de la excreción urinaria de calcio conlleva a un aumento de la supersaturación urinaria del oxalato cálcico y fosfato cálcico con la consiguiente tendencia a la formación de cálculos urinarios (54). En condiciones de dieta controlada, las concentraciones

séricas de calcio en pacientes con o sin HI coinciden tanto en las comidas como en ayunas (55). Sin embargo, la excreción de calcio urinario en los pacientes con HI es mayor a los pacientes sanos en ayunas y aumenta significativamente por encima de los niveles dentro de la normalidad con las comidas (56). Este aumento es debido a la disminución de la reabsorción de calcio a nivel tubular renal (55). A pesar de que los niveles de insulina y hormona paratiroidea varían con las comidas y podrían diferir entre los pacientes con o sin hipercalcemia, la disminución de la reabsorción de calcio en los pacientes con HI tiene lugar con los mismos niveles de estas hormonas en ambos grupos (57). De la misma manera, los niveles de reabsorción de sodio son los mismos en los pacientes con o sin hipercalcemia (55). Por lo que se puede concluir que los niveles de reabsorción tubular de calcio en los pacientes con HI e individuos con una excreción urinaria de calcio dentro de la normalidad difiere independientemente de los niveles de insulina, hormona paratiroidea y sodio (57) (58).

- Aumento de la resorción ósea: Se debe a un desorden óseo intrínseco independiente de hormonas, existiendo una descompensación de la remodelación ósea favorable a los fenómenos de resorción (59) (60). Es habitual encontrar en estos pacientes osteopenia (T-score entre -1 y -2.5 DE) u osteoporosis (T-score <-2.5), junto con una elevación de los marcadores de resorción ósea (β -crosslaps) (61) (62).

La tendencia actual es dividir la hipercalcemia en dos tipos: absorbiva (aumento de absorción intestinal) y de ayunas (aumento de la excreción renal o aumento de resorción ósea), en función del cociente calcio/creatinina en orina tras un ayuno de 8 horas. De esta forma, se categorizaría la hipercalcemia como de ayunas si el cociente calcio/creatinina en orina es >0.11 , o hipercalcemia absorbiva si este es < 0.11 (63).

Esta clasificación de la hipercalcemia en absorbiva o de ayunas es un factor importante en pacientes con litiasis cálcicas recurrentes. En un estudio publicado en 2011 con pacientes formadores de litiasis cálcicas un cociente calcio/creatinina en ayunas $>0.25\text{mmol/mmol}$ se asoció con 3.8 veces más riesgo de pérdida de masa mineral ósea (64). Además, el cociente calcio/creatinina en ayunas está inversamente relacionado con el T-score de la densitometría ósea a nivel de la cadera y de la columna lumbar en pacientes formadores de litiasis cálcicas. Por lo que a mayor cociente calcio/creatinina en ayunas, menor es el T-score y mayor la pérdida de masa mineral ósea en la densitometría (65).

Además de estos mecanismos, también se han descrito la alta ingesta de sodio como causa de la hipercalcemia. Un aumento en la ingesta de sodio favorece un aumento de la excreción

urinaria del mismo con la consiguiente disminución de la reabsorción de calcio. En personas sanas, la excreción urinaria de calcio aumenta alrededor de 0.6 mmol/día (20–40 mg/ día) por cada 100 mmol (2300 mg) de incremento de ingesta de sodio (66) (67). Por otro lado, también se ha visto que la alta ingesta de proteínas vista en pacientes con urolitiasis aumenta la carga ácida estimulando la liberación de calcio de los huesos e inhibiendo la reabsorción renal del mismo (68) (69). Aumentando la ingesta de proteínas de 0.5 a 2 mg/kg/día se puede duplicar la excreción urinaria de calcio (70).

1.3.1.1. Factores genéticos en la hipercalcemia idiopática.

La HI se considera un trastorno multifactorial que requiere la interacción de factores genéticos y ambientales. Coe et al observó la presencia de HI en el 43% de familiares de primer grado y 36% de todos los familiares de pacientes con hipercalcemia de 9 familias diferentes. Dado que este rasgo estaba presente en cada generación y no se relacionaba con el género, sugirió que la hipercalcemia tenía un patrón de transmisión autosómico dominante (40). Este mismo hecho fue también objetivado por Pak et al, Nicolaidou et al, Lerolle N et al y Harangi F y Méhes K, considerando la HI como un rasgo monogénico con una transmisión Mendeliana (71) (72) (73) (74). Pero en la actualidad sabemos que este no puede ser el caso de rasgos cuantitativos, como lo es la excreción urinaria de calcio, los cuales son determinados por múltiples genes y la interacción de estos genes con los factores ambientales (75). Datos de diferentes estudios de diversas áreas geográficas afirman que la HI tiene un trasfondo genético en el 50% de los casos (76) (77).

Se han sugerido algunos genes (sAC, VDR, CaSR) por su potencial relevancia fisiopatológica, siendo sus polimorfismos estudiados como una potencial fuente de variabilidad fenotípica que predisponen a la enfermedad. Estudios genéticos han sugerido que estos genes (sAC, VDR, CaSR) contribuyen al desarrollo de la hipercalcemia primaria, influyendo también en el fenotipo de los pacientes con este trastorno favoreciendo la aparición de complicaciones como las litiasis urinarias, osteoporosis y enuresis nocturna (78). Los sujetos con mutaciones en el gen sAC (gen que codifica la proteína SAC) son formadores de litiasis con hipercalcemia y osteopenia. Su fenotipo afecta al riñón, hueso e intestino, donde este gen se expresa, aunque todavía no se conoce su mecanismo de acción (79). El gen VDR (receptor de la vitamina D) se expresa en los tejidos sensibles a la vitamina D. Los polimorfismos de este gen favorecen la excreción urinaria de calcio incrementando su absorción intestinal, lo cual favorece la formación de litiasis (80). Bushinsky et al confirmó la actividad litogénica del gen VDR en ratas con hipercalcemia y

formadoras de litiasis en las que se confirmó una mayor expresión de este gen (81). Finalmente, el gen CaSR (receptor sensible al calcio) se ha sugerido como causante de osteoporosis e hipercalcemia. Este gen se expresa en las células del asa de Henle y conductos colectores, donde su activación inhibe la reabsorción de agua y calcio (82). Este mecanismo de acción crea un determinado medio intersticial o tubular en las papilas que favorece la precipitación de sales de apatita. Estos depósitos pueden formar las placas de Randall o nódulos dentro de los conductos colectores de Bellini, favoreciendo la precipitación de oxalato de calcio en contacto con la orina (30). Además, el gen CaSR inhibe la expresión de la acuaporina 2 en la membrana de los conductos colectores, inhibiendo la reabsorción de agua. Este papel en la regulación de la reabsorción de agua a nivel tubular sugiere que el gen CaSR está también implicado en la enuresis nocturna (83).

Sin embargo, tras una década de investigación ningún gen ha sido identificado con la suficiente certeza como causante de la hipercalcemia, teniendo la mayoría de los estudios resultados contradictorios (75). Los genes VDR, sAC y CaSR, expresados en el intestino, riñón y hueso, pueden contribuir a la aparición de la hipercalcemia primaria, tal y como hemos señalado anteriormente; pero la excreción de calcio está también influenciada por los nutrientes como el sodio y proteínas de origen animal o los depósitos de vitamina D (que dependen del aporte, factores ambientales y función renal), entre otros (84). Teniendo esto en cuenta, la clasificación clásica de Pak et al que diferencia la hipercalcemia por absorción secundaria a una hiperabsorción intestinal de calcio, hipercalcemia renal secundaria a una excreción tubular renal de calcio aumentada e hipercalcemia resorptiva secundaria a la liberación de calcio desde el hueso, no es suficiente para explicar el continuo de modificaciones celulares y tisulares que favorecen el aumento de la excreción de calcio (43). Por todo ello, podemos concluir que la HI es un trastorno caracterizado por una alteración en el transporte de calcio en el intestino, riñón y hueso, favorecida por la combinación de múltiples alteraciones genéticas y dietéticas.

1.3.1.2. Definición de la hipercalcemia idiopática.

Teniendo en cuenta todo lo comentado anteriormente en este apartado, la HI no es estrictamente idiopática cuando se analizan las posibles etiologías con detalle. Como hemos visto, la hipercalcemia objetivada en estos pacientes puede ser secundaria a una excesiva absorción de calcio a nivel intestinal (absorptiva), un aumento de su excreción a nivel renal, un incremento de la resorción ósea (de ayunas), o incluso a una combinación de estos; además de ser favorecida por factores dietéticos y genéticos que pueden estar involucrados en su desarrollo.

Por otro lado, estos diferentes mecanismos son muchas veces difíciles de identificar en la práctica clínica, por lo que la hipercalciuria, en ausencia de hipercalcemia, no secundaria a enfermedades u otras causas conocidas de hipercalciuria (hiperparatiroidismo primario, hipertiroidismo, mieloma, neoplasias, osteoporosis, sarcoidosis, enfermedad de Cushing, enfermedad de Paget, acidosis tubular renal o fármacos) es clasificada como idiopática y se trata como tal.

1.3.2. Tratamiento de la hipercalciuria idiopática.

1.3.2.1. Ingesta hídrica.

Uno de los supuestos predominantes en la literatura es que el aumento de la ingesta hídrica, y por consiguiente del volumen de diuresis, disminuye la incidencia de litiasis urinarias en los pacientes predispuestos a esta enfermedad. El incremento de diuresis diaria favorece una menor saturación de factores litogénicos en la misma, lo que favorece una menor incidencia de litiasis (85).

Bergsland KJ et al evaluó la variación de las concentraciones de oxalato cálcico y fosfato cálcico según el volumen de diuresis en pacientes con HI y sujetos sin esta anormalidad con la misma dieta durante el transcurso de un día. Se objetivó que en ayunas, las concentraciones de ambos componentes aumentaban a medida que el volumen de diuresis disminuía por debajo de 100 ml/hora. Por otro lado, durante las comidas las concentraciones de oxalato cálcico y fosfato cálcico aumentaban cuando el volumen de diuresis disminuía por debajo de 125 ml/hora, tal y como se muestra en la Figura 10. (86).

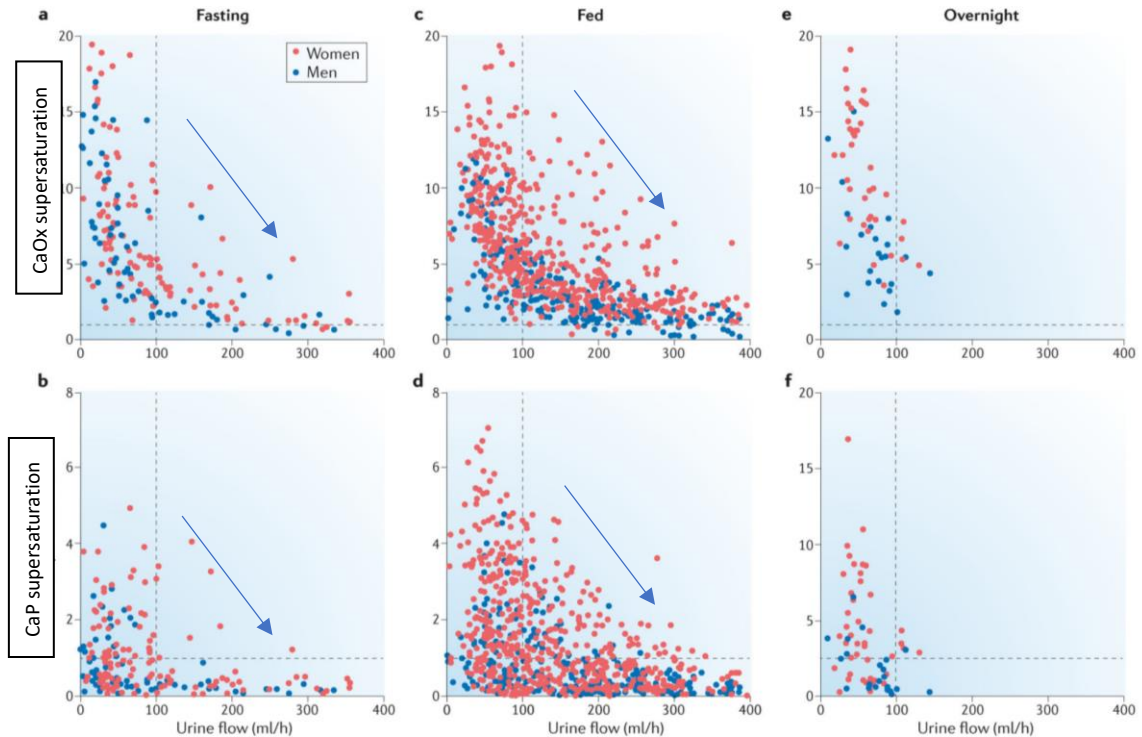


Figura 10. Efecto del volumen de diuresis sobre la saturación de oxalato cálcico y fosfato cálcico. La saturación urinaria de oxalato cálcico y fosfato cálcico se modifica inversamente con el volumen de diuresis en los pacientes sanos (azul) y los pacientes con hipercalciuria idiopática (rojo) formadores de litiasis cálcicas con la misma dieta. Adaptada de: Bergsland KJ, Coe FL, Gillen DL, Worcester EM. A test of the hypothesis that the collecting duct calcium-sensing receptor limits rise of urine calcium molarity in hypercalciuric calcium kidney stone formers. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009; 297: F1017–F1023.

Por otro lado Borghi et al llevó a cabo un estudio prospectivo randomizado donde se analizó la ingesta hídrica y su relación con la recurrencia de eventos litíasicos. En este estudio se analizaron dos grupos de pacientes formadores de litiasis de oxalato cálcico o fosfato cálcico, los cuales se dividieron en dos grupos; grupo 1 en el que se indicaba una alta ingesta hídrica que asegurara una diuresis >2 litros, y grupo 2 en el que no se aplicaba ninguna indicación. Durante los 5 años de seguimiento, el 12% de pacientes del grupo 1, que pasaron de una ingesta de 1068 ± 240 ml a 2621 ± 443 ml, vs el 27% del grupo 2, que se mantuvieron con una ingesta hídrica alrededor de 1008 ml, sufrieron un nuevo evento litíásico ($p=0.008$). Así mismo, la sobresaturación urinaria de oxalato cálcico y fosfato cálcico disminuyó en el grupo de pacientes con aumento de ingesta hídrica (87).

Mientras que el aumento de ingesta hídrica es importante tanto en la prevención primaria como secundaria de litiasis urinarias, todavía existen dudas sobre si la dureza del agua influye en esta ecuación (88).

1.3.2.2. Dieta.

1.3.2.2.1. Sal.

Una dieta alta en sal (cloruro sódico) se ha relacionado con un aumento del riesgo de desarrollo de hipercalcemia y litiasis, ya que aumenta la excreción renal de calcio (89). Este mecanismo se debe a que el sodio y el calcio comparten un mismo mecanismo de transporte en el túbulo renal proximal. Por ello, un aumento de los niveles de sodio en la orina impide una correcta reabsorción tubular de calcio (90).

Varios estudios han objetivado que el aumento en la ingesta de sal aumenta invariablemente la excreción urinaria de calcio. De la mayoría de estos, se puede estimar que un aumento en la ingesta de sal a 6 g (100 mmol) genera un aumento de 40 mg en la calciuria (1 mmol) en adultos sanos y 80 mg (2 mmol) en pacientes con hipercalcemia (91).

Por otro lado, el aumento de consumo de sal en la dieta disminuye los niveles de citrato en orina, lo que conlleva un aumento del riesgo litogénico. A pesar de que el mecanismo exacto de este fenómeno no es conocido, está probablemente relacionado con el descenso de pH plasmático secundario a la expansión de volumen extracelular causada por el cloruro sódico (92).

1.3.2.2.2. Proteínas de origen animal.

Las dietas con alto contenido de proteína animal (carne, pescado, aves) tienen efectos negativos en los pacientes con hipercalcemia al inducir una sobrecarga de ácido, inhibir la reabsorción renal de calcio y aumentar su excreción urinaria. Estas favorecen la formación de litiasis urinarias, ya que aumentan la calciuria, uricosuria y fosfaturia, mientras que disminuyen el pH y citratos en orina (93). Se estima que cada 25 g de proteína animal en la dieta, se produce un aumento de la calciuria de 32 mg (0.8 mmol) (94).

El aumento de la uricosuria y fosfaturia está directamente relacionado con el alto contenido en fósforo y purinas de las proteínas animales. Por otro lado, el aumento de calciuria y descenso de citraturia y pH se atribuyen al efecto acidificante de los aminoácidos sulfurados metionina y cisteína de las proteínas animales. Estos interfieren en la reabsorción tubular de calcio y aumentan la reabsorción de citratos. Finalmente, el aumento de oxalato urinario se atribuye al posible estímulo endógeno de sus precursores tirosina, triptófano, fenilalanina e hidroxiprolina (95).

Sin embargo, las proteínas de origen vegetal tienen un menor potencial litogénico tal y como se demuestra en el estudio realizado por Breslau et al. En este, sujetos sanos en los que se había aplicado una dieta con 75 g/día de proteína animal pasaron a una dieta con 75 g/día de proteína

exclusivamente vegetal objetivando una menor calciuria (con una reducción del 50%), fosfaturia y uricosuria, y una mayor citraturia (95).

Borghi L et al comparó dos grupos de pacientes con HI y formadores de litiasis de oxalato cálcico con diferentes dietas; el grupo 1 con una dieta baja en calcio (10 mmol/día) y el grupo 2 con una dieta normal en calcio (30 mmol/día) pero baja en proteínas de origen animal (52 g/día) y baja en sal (50 mmol/día). Tras 5 años de seguimiento, el grupo 2 presentó un menor número de recurrencias (20% vs 40%, $p=0.04$) y una menor excreción urinaria de oxalato; pero ambas dietas consiguieron un descenso en la excreción urinaria de calcio de unos 170 mg/ día (4.4 mmol/día) (96).

1.3.2.2.3. Frutas y vegetales.

Las frutas y vegetales son la fuente más importante de oxalatos de la dieta, parte de los cuales se absorben y se excretan en la orina. Sin embargo, los vegetarianos tienen la mitad de prevalencia de litiasis urinaria que los omnívoros (97). Esto se explica por los siguientes motivos:

- Tan solo pocos vegetales (espinacas, remolacha, nueces, chocolate, te, salvado de trigo, fresas y ruibarbo) aumentan la oxaluria de forma significativa (98).
- La absorción intestinal del oxalato de la dieta es de alrededor del 6% de forma habitual. Esta absorción aumenta de forma muy escasa a pesar de un aumento de la ingesta debido a la saturación de los mecanismos de transporte de oxalato en la luz intestinal (99).
- Solamente el 8-10% de sujetos formadores de litiasis presentan hiperoxaluria (100) (101), en un tercio de los cuales secundaria a una mayor absorción intestinal de oxalato. Por lo tanto, podemos concluir que menos de un 4% de pacientes litiásicos presentan una absorción intestinal de oxalato aumentada (99).
- La absorción del oxalato de la dieta está influenciada por la ingesta de calcio. De esta forma, la hiperoxaluria secundaria a una alta ingesta de alimentos ricos en oxalatos puede ser reducida con el consumo de lácteos (102) (103).

Por otro lado, las frutas y vegetales aumentan el volumen de diuresis, el potasio, citrato, magnesio y pH en orina, con el consiguiente efecto antilítogénico (104). Por el contrario, si se eliminan las frutas y vegetales de la dieta se aumenta la saturación de oxalato de calcio y fosfato de calcio (104). Esto es debido a que estos alimentos tienen:

- Alto contenido en agua, potasio y magnesio.
- Alto potencial alcalinizante derivado de aniones como el bicarbonato y citrato.

- Bajo contenido en proteínas y cloruro de sodio.

Varios estudios han demostrado que dietas con alto contenido de potasio y magnesio, como las dietas ricas en frutas y vegetales, disminuyen un 30-50% el riesgo de litiasis (105) (106).

1.3.2.2.4. Lácteos.

Tradicionalmente se ha recomendado una restricción del consumo de productos lácteos en pacientes formadores de litiasis cálcicas ya que se considera la hipercalciuria como el mayor factor de riesgo para la formación de litiasis (107). Sin embargo, esta restricción, con la consiguiente reducción de calciuria, no siempre se acompaña de una disminución de la recurrencia de eventos litiásicos (108). Esto es debido a que la reducción de calcio de la dieta aumenta la absorción intestinal de oxalato, aumentando a su vez su excreción urinaria (109). Una concentración alta de calcio favorece la formación de oxalato de calcio, el cual no se absorbe en el intestino. Por el contrario, una concentración baja de calcio favorece la formación de oxalato potásico o sódico, los cuales se absorben fácilmente. Se estima que por cada incremento de 100 mg (2.5 mmol) de calcio de la dieta, disminuye 1.9 mg (0.021 mmol) la excreción urinaria de oxalato (109). Curhan et al realizó en 1993 un estudio prospectivo observacional con 45619 pacientes en el que objetivó que una ingesta de calcio inferior a 720 mg/día (18 mmol/día) aumentaba la prevalencia de litiasis urinarias. Por otro lado, evidenció que no había un aumento significativo en la prevalencia de litiasis urinarias al aumentar la ingesta de calcio por encima de 1000 mg/día (25 mmol/día) (110).

1.3.2.3. Tratamiento médico.

El manejo de los pacientes con HI es importante en la prevención de la recurrencia de nuevos eventos litiásicos. La disminución de la supersaturación urinaria requiere de múltiples intervenciones, las cuales incluyen el aumento de la ingesta hídrica, asesoramiento dietético y tratamiento farmacológico.

Numerosos tratamientos farmacológicos han sido descritos para disminuir los niveles de calciuria o su índice de cristalización urinaria; como las tiazidas, otros diuréticos tiazida-like como la indapamida e inhibidores de la cristalización como el citrato potásico.

1.3.2.3.1. Tiazidas.

Los diuréticos tiazídicos han sido los fármacos utilizados tradicionalmente para el tratamiento de la HI. Estos agentes reducen la excreción urinaria de calcio dado que disminuyen la reabsorción

de cloruro de sodio, inducen la natriuresis y reducen el volumen extracelular. Dado que la depleción de volumen extracelular disminuye la tasa de filtrado glomerular a nivel de las nefronas y aumenta la reabsorción a nivel del túbulo contorneado proximal, se reduce el suministro de cloruro de sodio, agua y calcio a nivel de la nefrona distal (111). En definitiva, estos fármacos reducen la excreción urinaria de calcio pero aumentan la de sodio, cloruro y agua, aumentando así la diuresis y ejerciendo también un efecto antihipertensivo. Por otro lado, las tiazidas pueden causar hipopotasemia, lo que favorece la acidosis metabólica intracelular, e hipocitraturia.

La hidroclorotiazida ha sido el fármaco tiazídico más estudiado en la prevención de la recurrencia de eventos litíasicos demostrando una disminución significativa en la excreción urinaria de calcio (112) (113) (114). En todos estos estudios iniciales la dosis de hidroclorotiazida utilizada era alta (50-100 mg/día). En 1980 hubo un cambio de paradigma en relación con el uso de dosis bajas de hidroclorotiazida (12.5-25 mg/día) en el tratamiento de la hipertensión arterial (115) (116). Si bien se observó que los efectos secundarios dependían de la dosis administrada de fármaco, los efectos antihipertensivos se mantenían estables, incluso con dosis bajas de hidroclorotiazida (117) (118). Esto llevó a la tendencia actual de administrar dosis bajas de hidroclorotiazida en pacientes con episodios litíasicos recurrentes. Sin embargo, Martins MC et al evidenció un efecto dosis-respuesta entre dosis ascendentes de hidroclorotiazida (12.5 mg, 25 mg, 50 mg) y la excreción urinaria de calcio en pacientes sanos no litíasicos y sin ninguna alteración metabólica, siendo menor la excreción urinaria de calcio a mayores dosis de fármaco (119). Por otro lado, también se ha visto que a dosis mayores de fármaco (≥ 50 mg/día), aparecen más efectos secundarios y se aumenta el ritmo de diuresis nocturna, lo que afecta al cumplimiento terapéutico (119) (120).

Un estudio realizado por Vigen R et al reveló que los diuréticos tiazídicos a menudo no eran utilizados a dosis basadas en la evidencia científica para la prevención de la recurrencia de cálculos urinarios; ya que, hasta el momento, no existían estudios randomizados que evaluaran la eficacia del tratamiento con dosis bajas de hidroclorotiazida en la prevención de la recurrencia de eventos litíasicos (121). Sin embargo, en marzo de 2023 se publicaron los resultados de un estudio prospectivo, multicéntrico, randomizado, doble-ciego y controlado con placebo (NOSTONE trial) que evaluó la eficacia del tratamiento con dosis estándar (50 mg) y dosis bajas (25 mg y 12.5 mg) de hidroclorotiazida en la prevención de la recurrencia de litiasis cálcicas; los resultados del cual mostraron una ausencia de relación entre la dosis administrada y la recurrencia sintomática o radiológica de litiasis urinarias (122).

En cuanto a los efectos adversos, éstos son poco frecuentes (<10%) y están relacionados con la dosis administrada del fármaco. Las reacciones adversas más frecuentes son la hipopotasemia, aumento de lípidos en sangre, hiponatremia, hipomagnesemia, hiperuricemia, náuseas o vómitos, erupciones cutáneas o la hipotensión ortostática. Por otro lado, el uso continuo y prolongado en el tiempo de la hidroclorotiazida podría aumentar el riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico (Anexo I).

1.3.2.3.2. Indapamida.

La indapamida es un fármaco diurético que fue desarrollado inicialmente para el tratamiento de la hipertensión arterial (123). Este es un derivado de la sulfonamida con un anillo indol. La estructura química de esta sustancia difiere de la del grupo tiazídico. Sin embargo, ambos fármacos pueden ser utilizados como tratamiento de la HI por su mecanismo de acción, inhibiendo el sistema de transporte $\text{Na}^+ + \text{Cl}^-$ en el túbulo distal renal, disminuyendo la reabsorción de Na^+ , aumentando su excreción y disminuyendo la excreción urinaria de calcio (124) (125) (126) (127). Los primeros autores en observar un descenso en la excreción urinaria de calcio en pacientes tratados con indapamida por hipertensión arterial fueron Lemieux et al en 1983 (128). En una investigación adicional, publicada en 1986 se evaluó el efecto de la indapamida a una dosis de 2.5 mg/día en pacientes con HI, constatando un descenso del 52% en la excreción urinaria de calcio. Este descenso en la calciuria no fue significativamente diferente a los pacientes tratados previamente con hidroclorotiazida a una dosis de 100 mg/día (125). Efectos similares con la misma dosis de indapamida se obtuvieron por Borghi L et al en diferentes estudios (124) (127). Un estudio realizado en 1996 comparó los efectos sobre la excreción urinaria de calcio de la hidroclorotiazida e indapamida, concluyendo que una dosis diaria de indapamida 2.5 mg era tan efectiva como 50 mg/día de hidroclorotiazida. Sin embargo, este último aumentaba significativamente los niveles de urato en plasma y disminuía la excreción urinaria de citrato (119). En un estudio realizado en el servicio de Urología del Hospital Universitario Son Espases se evaluaron los efectos a corto y largo plazo de la indapamida (1.5 mg/día) sobre la excreción urinaria de calcio en pacientes con litiasis de oxalato cálcico dihidrato, objetivando una reducción del 48% en la excreción urinaria del mismo en ausencia de efectos adversos. Por lo que se concluyó que este fármaco es un buen candidato para el control de la hipercalciuria y prevención de los eventos litiasicos asociados a esta condición (129). Ceylan K et al también evaluó la respuesta al tratamiento con indapamida 1.5 mg en pacientes con HI, obteniendo efectos similares a los pacientes tratados con diuréticos tiazídicos o indapamida 2.5 mg (126).

En cuanto a las reacciones adversas de la indapamida más frecuentes encontramos la hipopotasemia o las erupciones cutáneas (Anexo II).

1.3.2.3.3. Citrato potásico.

El citrato potásico es uno de los inhibidores de la cristalización más utilizados. Este fármaco alcaliniza el medio y aumenta el pH urinario. A medida que la acidosis metabólica secundaria a la dieta disminuye, aumenta la reabsorción de sodio a nivel del túbulo renal proximal, lo que disminuye a su vez la excreción urinaria de calcio (130). Por otro lado, el citrato potásico se une al calcio iónico disminuyendo así la concentración del mismo para interactuar con el oxalato y el fosfato, inhibiendo la formación de litiasis (131).

1.3.2.3.4. Fitato.

El fitato o myo-inositol-1,2,3,4,5,6-hexakis dihidrogenofosfato (InsP6) es un compuesto fosforado de origen natural que está presente en numerosos alimentos como los cereales integrales, legumbres y frutos secos. El fitato urinario puede inhibir la cristalización del fosfato de calcio y oxalato de calcio (132), además de haber demostrado inhibir la actividad de los osteoclastos y la resorción ósea en modelos animales (133) y prevenir el desarrollo de la osteoporosis en mujeres menopáusicas (134).

La acción del fitato sobre el metabolismo óseo disminuyendo la actividad de los osteoclastos, evitando la resorción ósea y, en consecuencia, reduciendo la excreción urinaria de calcio puede tener un papel en los pacientes con HI ligada a un aumento de resorción ósea. Un estudio publicado recientemente por Guimerà J et al en el que se evaluó el efecto de la suplementación con fitato sobre la calciuria en pacientes con litiasis urinarias y un aumento de la resorción ósea (β -crosslaps >0.4 ng/ml) evidenció que el fitato reducía la calciuria en estos pacientes. Sin embargo, el fitato no ha demostrado actuar sobre los niveles de calciuria en pacientes con HI, por lo que nuevos estudios tendrán que investigar con más profundidad el efecto del fitato en estos pacientes (135).

HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS.

La premisa de partida de esta tesis es que tanto la hidroclorotiazida como la indapamida son fármacos descritos para el tratamiento de la HI, ya que reducen la excreción urinaria de calcio y consecuentemente, pueden prevenir la recurrencia de nuevos eventos litiásicos. Sin embargo, no existen estudios que comparen la reducción de la calciuria entre la indapamida 1.5 mg/día y la hidroclorotiazida 25 mg/día.

Por otro lado, sabemos que el porcentaje de eventos adversos esperados de ambos fármacos difieren (Anexo I y II). Estudios previos con dosis mayores de indapamida e hidroclorotiazida han evidenciado diferencias en los efectos secundarios con una eficacia terapéutica similar. Por lo que a igual descenso de calciuria, este factor podría determinar el fármaco de elección para el tratamiento de los pacientes con HI.

Atendiendo a estas premisas, las hipótesis que se formulan en este trabajo son las siguientes:

1. La indapamida 1.5 mg y la hidroclorotiazida 25 mg son igualmente eficaces para el tratamiento de la HI.
2. La indapamida 1.5 mg tiene menos eventos adversos que la hidroclorotiazida 25 mg en el tratamiento de la HI.
3. En relación con la hipótesis anterior, es posible que existan diferencias en la adherencia terapéutica entre ambos fármacos.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS.

Los objetivos de esta Tesis Doctoral se enmarcan en los objetivos generales del laboratorio de Investigación en Litiasis renal de la Universitat de les Illes Balears (UIB) en el sentido de conocer los principales factores moleculares y etiológicos implicados en la formación de los cálculos renales y la prevención de los mismos. La profundización en estos conocimientos puede aportar más argumentos para el tratamiento y sobretodo la prevención de esta enfermedad.

El objetivo fundamental de este trabajo es conocer si existen diferencias en los eventos adversos entre la indapamida 1.5 mg y la hidroclorotiazida 25 mg en el tratamiento de la HI.

Como objetivos secundarios se pretende comparar la eficacia terapéutica (reducción de la calciuria) entre ambos fármacos, describiendo la evolución del estudio metabólico de orina de 24 horas durante 18 meses, así como comparar la adherencia al tratamiento.

La diferencias observadas entre la indapamida 1.5 g y la hidroclorotiazida 25 mg nos ayudarán a identificar qué fármaco es más conveniente para el tratamiento de los pacientes con HI.

MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS.

El estudio se ha realizado con la aprobación del Comité de Investigación del Hospital Universitario Son Espases (CI-374-20) y el Comité de Ética para la Investigación del Gobierno de las Islas Baleares (CEI-IB) (IB 4273/20 EPA).

Se trata de un estudio experimental prospectivo realizado a partir de pacientes diagnosticados de HI en el servicio de Urología del Hospital Universitario Son Espases de Palma de Mallorca (Illes Balears) entre 2020 y 2023.

4.1. Muestra poblacional y criterios evaluados.

Se seleccionaron 101 pacientes con historia clínica en el servicio de Urología del Hospital Universitario Son Espases, entre 18 y 65 años, con antecedentes de litiasis urinarias y diagnosticados de HI.

Los criterios de inclusión y exclusión fueron los siguientes:

Criterios de inclusión:

- Pacientes entre 18 y 65 años.
- Pacientes con al menos un evento litiásico.
- Presencia de hipercalcemia: >250 mg/día (> 4.1 mg/kg/día) en mujeres o >300 mg/día (> 5.0 mg/kg/día) en hombres.
- Ausencia de hipercalcemia (calcio sérico < 10.2 mg/dl).
- Valores de PTH, calcitriol y fósforo dentro de la normalidad (Tabla 3).
- Disponibilidad de un análisis de sangre y orina de 24 horas en los 6 meses previos a la valoración para la inclusión de los pacientes en el estudio.
- Consentimiento informado firmado.

Criterios de exclusión:

- Mujeres embarazadas o lactantes.
- Infección del tracto urinario activa.
- Creatinina > 1.5 mg/dl o filtrado glomerular <60 mL/min/1.73 m².
- Hiperparatiroidismo (PTH >128 pg/ml) o hipertiroidismo (TSH < 0.4 mU/L con T3 y T4 altas o dentro de la normalidad (subclínico)).
- Hipotensión arterial (tensión arterial sistólica (TAS) < 90 mmHg, tensión arterial diastólica (TAD) < 60 mmHg).

- Pacientes tratados con diuréticos de asa, inhibidores de la anhidrasa carbónica (topiramato), inhibidores de la xantina oxidasa (alopurinol o febuxostat), AINEs, ciclosporina, corticoides.
- Pacientes con tratamiento antihipertensivo i/o antiarrítmico.
- Pacientes con tratamiento con vitamina D o suplementos de calcio, bifosfonatos, denosumab.
- Pacientes con tratamiento con citrato potásico o bicarbonato de sodio.
- Pacientes con enfermedad ósea conocida: enfermedad de Paget, β -crosslaps > 0.8 ng/ml y/o densitometría ósea con osteopenia (T-Score entre -1 y -2,5 DE para su edad y sexo) y/u osteoporosis (T-Score < -2.5 DS para su edad y sexo).
*En los pacientes con β -crosslaps > 0.4 ng/ml se realizó una densitometría ósea para descartar una hipercalcemia resorptiva.
- Pacientes con acidosis tubular renal distal (ATRD) conocida.
*Los pacientes que podían ser tributarios de tener una ATRD (hipercalcemia y pH > 6) fueron sometidos al test de furosemina y se comprobó su resultado negativo.
- Pacientes con otras enfermedades conocidas relacionadas con la hipercalcemia: mieloma, neoplasias, sarcoidosis, enfermedad de Cushing.
- Contraindicaciones al tratamiento con indapamida o tiazidas.

Una vez detectados los pacientes tributarios a formar parte del estudio, los datos de los mismos se obtuvieron de su historia clínica y entrevista dirigida y, posteriormente, los datos analíticos y eventos clínicos de forma prospectiva a lo largo del estudio.

Para el estudio se recopiló la información sobre las siguientes variables:

- Edad.
- Sexo.
- Talla.
- Peso.
- Índice de Masa Corporal (IMC).
- Ingesta hídrica: se evaluó el nivel de ingesta hídrica de los pacientes mediante entrevista dirigida en el momento de la inclusión en el estudio.
- Antecedentes personales: diabetes, dislipemia, obesidad, antecedentes quirúrgicos.
- Edad de debut de la enfermedad litiasica.
- Número de eventos litiasicos: se analizó el número de eventos litiasicos previo al inicio del tratamiento y durante el transcurso del estudio (dolor, requerimiento de intervención quirúrgica, necesidad de derivación urinaria o tratamiento médico).

- Recurrencia: se define como recurrencia uno o más episodios de cólico renal una vez superado o tratado el primer episodio de cólico renal en la historia natural del paciente (recurrencia pretratamiento) o una vez iniciado el tratamiento específico del estudio (recurrencia post tratamiento). Para recoger esta variable se llevó a cabo una entrevista clínica dirigida en cada visita de control y se analizaron los resultados de las pruebas de imagen (radiografía, ecografía y/o tomografía computarizada) de la historia clínica en el caso de haber sido realizadas.
- Lateralidad de enfermedad litiásica: se registró la presencia de enfermedad litiásica, unilateral o bilateral, en el momento de la entrada en el estudio. Para recoger esta variable se analizaron los resultados de las pruebas de imagen (radiografía, ecografía y/o tomografía computarizada) en la historia clínica hasta los 6 meses previos a la inclusión en el estudio.
- Tamaño de cálculos urinarios: se registró el tamaño de los cálculos urinarios en el momento de la entrada en el estudio. Para recoger esta variable se analizaron los resultados de las pruebas de imagen (radiografía, ecografía y/o tomografía computarizada) en la historia clínica de hasta 6 meses previos a la inclusión del paciente en el estudio.
- Historial de la composición de los cálculos urinarios analizados en la historia clínica del paciente.
- Características de la orina de 24 horas pre (de hasta 6 meses antes al inicio del estudio) y post tratamiento (a los 3, 6, 12 y 18 meses): se registró el volumen, calcio orina 2h, citratos orina 2h, creatinina orina 2h, pH orina 2h, calcio orina 24h, citratos orina 24h, creatinina orina 24h, fosfato orina 24h, magnesio orina 24h, oxalato orina 24h, urato orina 24h.
- Composición sérica del plasma (creatinina, glucosa, urato, urea, calcio, fosfato, sodio, potasio, magnesio, PTH, 25 hidroxivitamina D, β -crosslaps, enzimas hepáticos (GOT, GPT, GGT), fosfatasa alcalina, colesterol (LDL, HDL, colesterol total), triglicéridos pre (de hasta 6 meses antes al inicio del estudio) y post tratamiento (a los 3, 6, 12 y 18 meses).
- Sedimento de orina pre (de hasta 6 meses antes al inicio del estudio) y post tratamiento (a los 3, 6, 12 y 18 meses).
- Urocultivo pre (de hasta 6 meses antes al inicio del estudio) y post tratamiento (a los 3, 6, 12 y 18 meses).
- Tensión arterial pre y post tratamiento (a los 3, 6, 12 y 18 meses).
- Eventos adversos: se tuvo en cuenta cualquier signo (incluyendo hallazgos de laboratorio alterados), síntoma o enfermedad no deseado o negativo de aparición

posterior o simultánea al uso del medicamento. Además, se tuvieron en cuenta los siguientes eventos adversos descritos:

- Hipotensión arterial (TAS < 90 mmHg, TAD < 60 mmHg).
 - Hipopotasemia (< 3.5 mmol/L).
 - Hiponatremia (< 135 mmol/L).
 - Hipomagnesemia (< 1.6 mg/dl).
 - Hipercolesterolemia (LDL > 116 mg/dl, colesterol total >200 mg/dl).
 - Hipertrigliceridemia (>150 mg/dl).
 - Hipercalcemia (>10.2 mg/dl).
 - Hiperuricemia (> 7.2 mg/dl).
 - Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado.
 - Reacciones de hipersensibilidad.
- Adherencia al tratamiento: descrita como el número o porcentaje de pacientes que finalizaron el seguimiento con la toma del medicamento respecto al total. Para ello, se analizaron los registros de dispensación del fármaco en la farmacia a través de la tarjeta sanitaria electrónica, además de la entrevista dirigida con los pacientes.

4.2. Metodología de estudio.

Los pacientes tributarios a ser incluidos en el estudio se citaron en una consulta específica con el investigador principal para proponer la entrada al mismo, ofreciendo una explicación detallada de los diferentes aspectos del proyecto; incluyendo los beneficios esperados, posibles eventos adversos y metodología de seguimiento. En la misma visita, los pacientes recibieron una hoja informativa específica del estudio y firmaron el consentimiento informado. Así mismo, se realizó un resumen de su historia clínica, con valoración de pruebas de imagen previas, y se llevó a cabo una exploración física que incluyó medidas de peso, altura y constantes vitales (tensión arterial y frecuencia cardíaca). Finalmente, los pacientes que reunían los requisitos para entrar en el proyecto fueron introducidos en el estudio consecutivamente y aleatorizados en cada uno de los brazos de tratamiento mediante una hoja de aleatorización de Microsoft Excel en bloques de 4. Se recomendó la toma del medicamento por las mañanas, con o sin alimentos.

Posteriormente, los pacientes fueron seguidos prospectivamente con visitas a los 3, 6, 12 y 18 meses. En cada una de estas visitas se realizó una historia detallada de los eventos clínicos ocurridos y posibles eventos adversos, además de una evaluación de la adherencia terapéutica. Así mismo, se llevó a cabo una exploración física con medida de constantes vitales (tensión

arterial y frecuencia cardíaca) y evaluación del estudio metabólico-bioquímico de orina de 24 horas, sangre y urocultivo solicitados. La dieta de los pacientes incluidos en el estudio no fue controlada, si bien se recomendó una ingesta hídrica ≥ 2 litros al día y evitar la sal en las comidas.

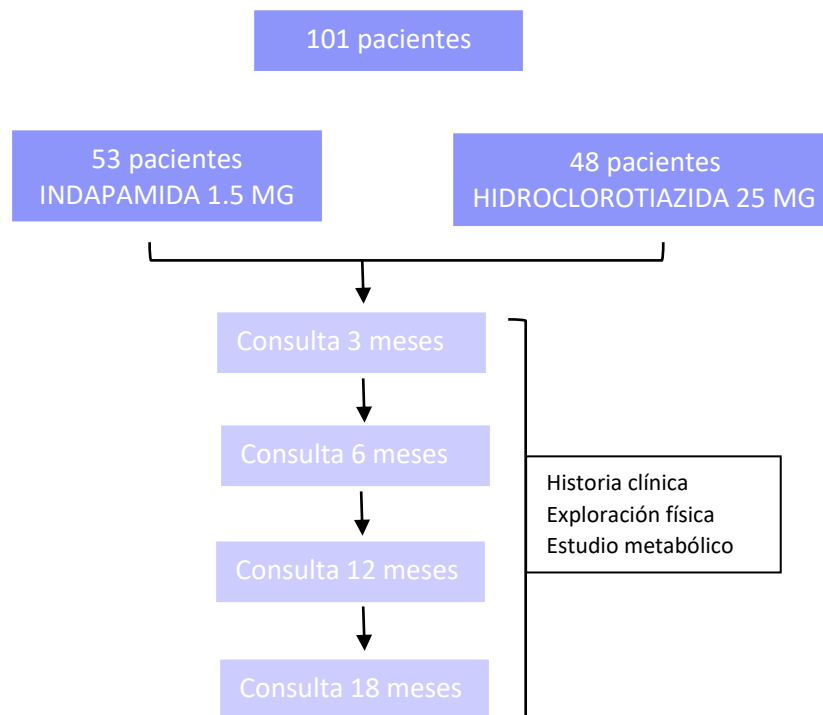


Figura 11. Diseño del estudio.

4.3. Cálculo del tamaño de la muestra.

Aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 en un contraste bilateral, se calculó que se precisaban 40 sujetos en el primer grupo (sujetos tratados con indapamida 1.5 mg) y 40 en el segundo (sujetos tratados con hidroclorotiazida 25 mg) para poder detectar una diferencia esperada del 24% en los eventos adversos entre los dos tratamientos. Se estimó una tasa de pérdidas de seguimiento del 10%.

4.4. Brazos de tratamiento médico.

HIDROCLOROTIAZIDA

La hidroclorotiazida forma parte del grupo de diuréticos tiazídicos que reducen la excreción urinaria de calcio previniendo la recurrencia de nuevos eventos litíasicos. Los pacientes aleatorizados en este brazo del estudio recibieron hidroclorotiazida 25 g al día durante los 18 meses de tratamiento.

INDAPAMIDA

La indapamida es un fármaco diurético que inhibe el sistema de transporte Na + Cl - en el túbulo distal renal, disminuyendo la reabsorción de Na +, aumentando su excreción y disminuyendo la excreción urinaria de calcio. Los pacientes aleatorizados en este brazo del estudio recibieron indapamida 1.5 mg al día durante los 18 meses de tratamiento.

4.5. Estudio metabólico-bioquímico de la orina y la sangre.

Se analizaron los estudios metabólico-bioquímicos de sangre y orina de los pacientes en seguimiento en las consultas externas de litiasis del servicio de Urología del Hospital Universitario Son Espases de hasta 6 meses antes al inicio del estudio. Los análisis de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y entraron en el estudio fueron considerados los valores basales de los mismos.

Posteriormente, una vez en el estudio y siendo aleatorizados en uno de los tratamientos médicos, se realizó el estudio metabólico-bioquímico de la orina de 24 horas y la sangre a los 3, 6, 12 y 18 meses de tratamiento. Todos los pacientes estuvieron consumiendo su dieta habitual (no regulada) en el momento de recoger la orina, si bien se recomendó una ingesta hídrica ≥ 2 litros al día y evitar la sal en las comidas.

La orina de 24 horas se recogió en un recipiente estéril con timol para preservar la muestra e inmediatamente ser refrigerada. Se valoró el volumen total de la muestra y se conservó a -20°C hasta que fue analizada. Para determinar el pH urinario, con pH-metro con electrodo de vidrio (Crison pHmeter; Crison, Barcelona, Spain), y evitar los cambios de pH debidos al proceso de precipitación (sales de calcio) que pueden ocurrir durante las primeras 24 horas de almacenamiento se instruyó a los pacientes para recoger una muestra de orina 2 horas después de la primera micción de la mañana el mismo día de la entrega de la orina de 24 horas. En esta analítica de orina de dos horas, dado que es la que menos influencia de la dieta presenta, además del pH, se estudiaron el calcio, la creatinina y el citrato.

El calcio, el magnesio y fósforo urinarios se determinaron mediante espectroscopia de emisión atómica en espectrofotómetro. El ácido úrico y la creatinina en orina se midieron con el análisis modular Roche con reactivos 11875426216 y 11875663216, respectivamente. El citrato y el oxalato se midieron mediante la prueba enzimática R-Biopharm con los kits 10139076035 y 10755699035, respectivamente.

En el mismo momento de la entrega de la orina de 24 horas se realizó una analítica de sangre de los parámetros descritos anteriormente. Este análisis se realizó siguiendo los procedimientos habituales del servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Son Espases.

Los valores de referencia usados en el análisis metabólico y bioquímico de la orina de 24 horas y la sangre, siguiendo los valores de referencia del laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Son Espases, están detallados en la Tabla 3. Según los valores de referencia indicados, se categorizó cada parámetro en alterado o no.

Valores de referencia del estudio metabólico-bioquímico			
SANGRE		ORINA	
Glucosa	70-110 mg/dl	pH orina 2h	4.5-6.5
Urea	18-55 mg/dl	Citratos orina 2h	300-700 mg/L
Creatinina	0.72-1-25 mg/dl	Creatinina orina 2h	<1.2 mg/dl mujeres <1.3 mg/dl hombres
Urato	3.5-7.2 mg/dl	Creatinina orina 24h	950-2490 mg/24h
AST/GOT	5-34 U/L	Urato orina 24h	250-750 mg/24h
ALT/GPT	0-55 U/L	Sodio orina 24h	40-220 mmol/24h
GGT	12-64 U/L	Potasio orina 24h	25-125 mmol/24h
Fosfatasa alcalina	40-150 U/L	Cloro orina 24h	110-250 mmol/24h
Calcio	8.4-10.2 mg/dl	Calcio orina 24h	<250 mg/24h mujeres <300 mg/24h hombres
Fosfato	2.3-4.7 mg/dl	Fosfato orina 24h	400-1300 mg/24h
Magnesio	1.6-2.6 mg/dl	Magnesio orina 24h	73-122 mg/24h
Sodio	136-145 mEq/L	Citratos orina 24h	116-924 mg/24h
Potasio	3.6-5.3 mEq/L		
Triglicéridos	<150 mg/dl		
Colesterol total	<200 mg/dl		
Colesterol LDL	<116 mg/dl		
Colesterol HDL	>40 mg/dl		
PTH	30-128 pg/ml		
Vitamina D (25-OH)	<10 ng/ml: deficiencia 10-30 ng/ml: insuficiencia		
β-crosslaps	0.016-0.854 ng/ml		

Tabla 3. Valores de referencia del laboratorio del Hospital Universitario Son Espases.

4.6. Estudio cristalográfico de los cálculos urinarios.

Se analizaron 58 cálculos expulsados por los 101 pacientes previa a la entrada del estudio. Se categorizó cada uno según el resultado del estudio cristalográfico siguiendo la clasificación descrita por Grases F et al (23) (Tabla 1).

Los cálculos fueron analizados en el Laboratorio de Investigación en Litiasis Renal mediante técnicas macroscópicas, microscópicas y físicas. El estudio de los mismos se inició con un análisis macroscópico mediante una lupa binocular (microscópico estereoscópico Optomic PZO, Poland). Posteriormente cada cálculo fue seccionado en dos mitades, con la línea de fractura lo más cercana a su centro geométrico para determinar la estructura macroscópica interna, objetivando el nido, la estructura cristalina y el orden de disposición de los componentes del cálculo. En función de los hallazgos, se decidió proseguir con:

- Análisis por espectroscopia infrarroja (Bruker IFS66 infrared spectroscope, Karlsruhe, Germany) de una o varias zonas del cálculo. Si se observaron capas de diferente aspecto se procedió al estudio infrarrojo de cada una de ellas mediante pastillas de bromuro potásico. En su preparación se partió 1 mg aproximadamente de muestra y unos 100 mg de bromuro potásico que se trituraron y mezclaron en un mortero de ágata hasta obtener polvo. Posteriormente la mezcla se comprimió en un molde utilizando una prensa a suficiente presión (10-15 Tn) para producir una pastilla transparente que se colocó en un portamuestras para la obtención del espectro infrarrojo en el rango 4000-400 cm⁻¹.
- Microscopía electrónica de barrido con microanálisis por energía dispersiva de rayos X para determinar la microestructura del cálculo e identificar las sustancias en pequeñas cantidades que pueden ayudar en la clasificación de la etiología del cálculo (Hitachi S-3400N PC-Based Variable Pressure Scanning Electron Microscope, Japan y Bruker EDX analyzer, USA). Para esta técnica el cálculo seccionado se colocó sobre una platina a la que se fijó con pintura de plata. Posteriormente, fue recubierto durante dos minutos por una capa de oro de un espesor de 300 Å en una polvorización catódica (sputtering) con una corriente de argón con un voltaje de 1,4 kV y 16-18 mA de intensidad. Seguidamente, se ubicó la platina en el portamuestras del microscopio, se llevó la cámara del portamuestras al vacío elevando el voltaje a 15 kV y se ajustó el filamento. La observación de la sección del cálculo se realizó entre 30 y 20000 aumentos, permitiendo identificar las fases cristalinas presentes en función de su hábito cristalino, así como el tamaño de los cristales y su estado de agregación. Por otro lado, también se pudo detectar la presencia de materia orgánica. Todo el proceso fue realizado por personal especializado en este tipo de análisis, lo cual es fundamental para

la determinación de los compuestos en cantidades muy minoritarias y su posible papel en la etiología y desarrollo del cálculo.

4.7. Estudios de imagen.

Se valoraron las pruebas de imagen (radiografía, ecografía urológica y/o tomografía computarizada) de hasta 6 meses previos a la inclusión del paciente en el estudio para tener una referencia del estado litiásico basal previo al inicio del tratamiento con indapamida o hidroclorotiazida. Además, se valoraron las pruebas de imagen realizadas cuando los pacientes presentaban dolor tipo cólico durante el transcurso del tratamiento.

4.8. Análisis estadístico.

Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar; y las variables cualitativas como frecuencia (porcentaje).

El análisis intragrupo se realizó mediante ANOVA de un factor para medidas repetidas utilizando la prueba de LSD como prueba post-hoc para determinar las diferencias a los distintos tiempos (0, 3, 6, 12 y 18 meses) en cada grupo para las variables cuantitativas.

El análisis entre grupos (indapamida vs hidroclorotiazida) de las características basales se realizó con la prueba t-student para muestras independientes o el test U de Mann Whitney para las variables cuantitativas. El análisis entre grupos (indapamida vs hidroclorotiazida) se realizó con la prueba ANOVA de dos factores para medidas repetidas. Para las variables cualitativas, se utilizó la prueba chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher.

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa SPSS 28.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.). Un valor p inferior a 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

5. RESULTADOS.

5.1. Análisis de las muestras poblacionales.

De los 101 pacientes incluidos en el estudio, 18 pacientes no completaron el seguimiento debido a diferentes motivos, como se muestra en la Figura 12.

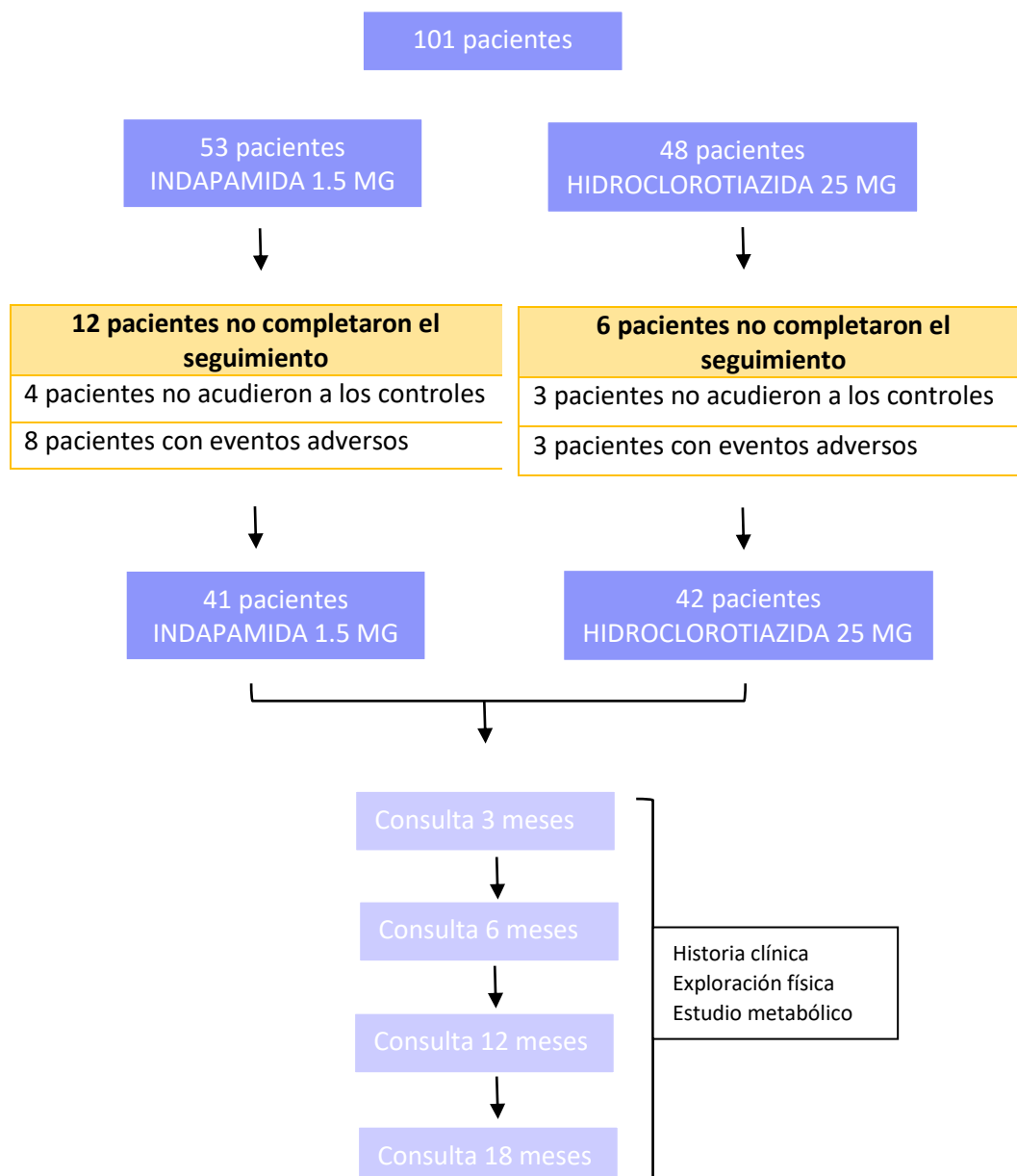


Figura 12. Diseño del estudio con los pacientes incluidos y las pérdidas de seguimiento por eventos adversos o no acudir a los controles.

De los 53 pacientes incluidos en el grupo de tratamiento con indapamida 1.5 mg, 12 pacientes no completaron el seguimiento:

- 4 pacientes varones no acudieron a los controles presenciales ni realizaron las pruebas.
- 8 pacientes abandonaron el tratamiento por los siguientes motivos:
 - 2 pacientes (1 hombre y 1 mujer) presentaron prurito cutáneo autolimitado.
 - 3 pacientes (2 hombres, 1 mujer) presentaron mareo, sin ser objetivada la tensión arterial en el momento del suceso.
 - 1 paciente mujer refirió poliuria.
 - 2 pacientes (1 hombre y 1 mujer) presentaron malestar general inespecífico.

De los 48 pacientes incluidos en el grupo de tratamiento con hidroclorotiazida 25 mg, 6 no completaron el seguimiento:

- 3 pacientes (1 hombre y 2 mujeres) no acudieron a los controles presenciales ni realizaron las pruebas solicitadas.
- 2 pacientes abandonaron el tratamiento por los siguientes motivos:
 - 1 paciente varón presentó malestar general inespecífico.
 - 1 paciente varón presentó prurito cutáneo autolimitado.
- A 1 paciente mujer se le suspendió el tratamiento por presentar una hipopotasemia moderada de 2.6 mEq/L con repercusión en el electrocardiograma.

No se objetivaron diferencias entre grupos en relación con los pacientes que no completaron el seguimiento por eventos adversos ($p=0.154$) o no acudir a los controles ($p=0.798$). Finalmente se analizaron los estudios metabólicos de los 83 pacientes que completaron el seguimiento.

Analizando las características sociodemográficas y antecedentes litiásicos de nuestra muestra de 101 pacientes objetivamos que 57 (56.4%) eran hombres (31 (58.5%) en el grupo indapamida y 26 (54.2%) en el grupo hidroclorotiazida). La edad media de los pacientes incluidos en ambos grupos fue de 46 años, con un rango de 20 a 65 años, y una desviación estándar (DE) de 10 años. Ambos grupos presentaron una media de índice de masa corporal de 25.7 kg/m^2 con una DE de 4.1 kg/m^2 , así como una ingesta hídrica media de 1.77 litros/día con una DE de 0.48 litros. Un 34% de pacientes eran fumadores en el grupo tratado con indapamida vs un 29.2% de pacientes del grupo tratado con hidroclorotiazida. En cuanto a los antecedentes personales, ambos grupos resultaron comparables sin diferencias significativas en la distribución de pacientes diabéticos, dislipémicos, obesos o con VIH. Las características sociodemográficas de ambas muestras se describen en la Tabla 4.

	Indapamida (n=53)	Tiazida (n=48)	p
Edad (años)	46 ± 10	46 ± 10	0,176
Género (mujer)	22 (41.5%)	22 (45.8%)	0,826
IMC (kg/m ²)	25.7 ± 4.1	25.7 ± 4.1	0,233
Ingesta hídrica (litros)	1.77 ± 0.48	1.77 ± 0.48	0,306
Fumadores	18 (34%)	14 (29.2%)	0,641
Antecedentes personales			
Diabetes Mellitus II	3 (5.7%)	1 (2.1%)	0,616
Dislipemia	6 (11.3%)	7 (14.6%)	1,000
Obesidad	5 (9.4%)	8 (16.7%)	0,520
VIH	3 (5.7%)	0	0,494

Tabla 4. Variables sociodemográficas de los grupos estudiados. IMC: índice de masa corporal.

En cuanto a los antecedentes litíasicos de los pacientes incluidos en las dos muestras poblacionales, ambos grupos tenían una edad media de debut de la enfermedad litíásica de 32 años con una DE de 10 años. Un 64.2% de pacientes tratados con indapamida vs un 47.9% de pacientes tratados con hidroclorotiazida tenían antecedentes familiares de litiasis, siendo 1 la media de familiares afectos de primer grado en ambos grupos con una DE de 1.1. Un 73.6% de pacientes del grupo indapamida y un 83.3% del grupo hidroclorotiazida presentaban litiasis al inicio del tratamiento, siendo el tamaño medio de la litiasis de mayor tamaño en ambos grupos de 5.5 mm con una DE de 2.6 mm. Las características y antecedentes litíasicos de ambos grupos de tratamiento se describen en la Tabla 5.

	Indapamida (n=53)	Tiazida (n=48)	p
Edad de debut de la enfermedad litíásica	32 ± 10	32 ± 10	0,603
Pacientes con AF de litiasis	34 (64.2%)	23 (47.9%)	0,175
Nº de familiares afectos de 1º grado	1.0 ± 1.1	1.0 ± 1.1	0,411
Pacientes con litiasis al inicio del tto	39 (73.6%)	40 (83.3%)	0,443
Tamaño de la litiasis mayor	5.5 ± 2.6	5.5 ± 2.6	0,968
Lateralidad			0,034
Derecha	12 (22.6%)	7 (14.6%)	
Izquierda	14 (26.4%)	28 (58.3%)	
Bilateral	27 (50.9%)	13 (27%)	
Número			0,130
Única	16 (30.2%)	24 (50%)	
Múltiple	37 (69.8%)	24 (50%)	
Composición cálculos urinarios			0,229
Oxalato cálcico dihidrato + hidroxapatita	14 (26.4%)	4 (8.3%)	
Oxalato cálcico dihidrato	9 (17%)	7 (14.6%)	
Oxalato cálcico monohidrato	9 (17%)	4 (8.3%)	
Oxalato cálcico dihidrato + monohidrato	7 (13.2%)	6 (12.5%)	
Oxalato cálcico monohidrato + dihidrato	4 (7.5%)	0	
Hidroxapatita	5 (9.4%)	0	
Brushita + hidroxapatita + COD	0	3 (6.3%)	
Brushita + hidroxapatita	0	1 (2.1%)	

Tabla 5. Características y antecedentes litíasicos de los grupos estudiados. AF: antecedentes familiares.

5.2. Análisis del estudio metabólico.

Se analizó la media de los valores en el estudio metabólico pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses post-tratamiento de los 83 pacientes que completaron el seguimiento, tal y como se muestra en la Figura 12.

5.2.1. Análisis intragrupo.

5.2.1.1. Indapamida.

5.2.1.1.1. Orina 24 horas.

5.2.1.1.1.1. Volumen.

La media de diuresis de 24 horas de los pacientes del grupo indapamida pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses fue de 1999 ml/24h (DE 578), 1941 ml/24h (DE 605), 1983 ml/24h (DE 682), 1899 ml/24h (DE 702) y 1958 ml/24h (DE 671), respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el volumen de diuresis durante el seguimiento de los pacientes tratados con indapamida ($p=0.822$).

5.2.1.1.1.2. Calcio.

La excreción media de calcio en orina de 24 horas en los estudios metabólicos pre-tratamiento, a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes tratados con indapamida fue de 357 mg/24h (DE 82), 271 mg/24h (DE 122), 230 mg/24h (DE 107), 241 mg/24h (DE 115) y 214 mg/24h (DE 66), respectivamente. Se encontraron diferencias significativas en la evolución de la calciuria durante el tratamiento con indapamida ($p<0.001$).

De todos los pacientes tratados, 31 (75.6%), 35 (85.37%), 35 (85.37%) y 38 (92.68%) presentaron un descenso de la calciuria a los 3, 6, 12 y 18 meses, respectivamente, respecto al valor basal.

De los 41 pacientes (17 mujeres y 24 hombres) incluidos en el grupo de tratamiento con indapamida, 37 pacientes (90.24%) presentaban una calciuria dentro de los límites de la normalidad a los 18 meses de tratamiento (14 mujeres con un nivel de calciuria <250 mg/24h y 23 hombres con un nivel de calciuria <300 mg/24h).

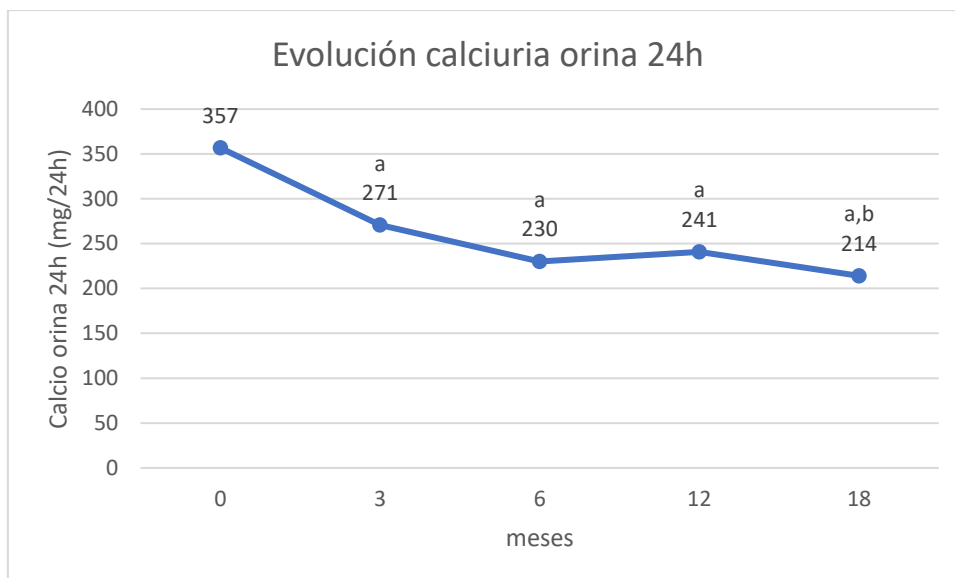


Figura 13. Evolución de la calciuria media en orina 24 horas de los pacientes tratados con indapamida. a: $p < 0.05$ vs valor correspondiente al pretratamiento; b: $p < 0.05$ vs valor correspondiente a los 3 meses.

5.2.1.1.1.3. Citrato.

La excreción media de citrato en orina de 24 horas en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes del grupo indapamida fue de 772 mg/24h (DE 914), 664 mg/24h (DE 436), 647 mg/24h (DE 339), 605 mg/24h (DE 252) y 746 mg/24h (DE 368), respectivamente. No se encontraron diferencias en la citraturia durante el seguimiento de los pacientes tratados con indapamida ($p = 0.399$).

5.2.1.1.1.4. Urato.

La media de uricosuria en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes tratados con indapamida fue de 702 mg/24h (DE 199), 683 mg/24h (DE 218), 660 mg/24h (DE 209), 680 mg/24h (DE 191) y 653 mg/24h (DE 174), respectivamente. No se encontraron diferencias en los valores de urato en orina de 24 horas durante el seguimiento de los pacientes tratados con indapamida ($p = 0.371$).

5.2.1.1.1.5. Fosfato.

Los valores de excreción de fosfato en orina de 24 horas en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes del grupo indapamida tuvieron una media de 1062 mg/24h (DE 241), 996 mg/24h (DE 342), 974 mg/24h (DE 302), 962 mg/24h (DE 316) y 985 mg/24h (DE 317), respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en la evolución de la fosfaturia durante el tratamiento con indapamida ($p = 0.326$).

5.2.1.1.1.6. Magnesio.

La excreción media de magnesio en orina de 24 horas en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes tratados con indapamida fue de 132 mg/24h (DE 48), 128 mg/24h (DE 50), 116 mg/24h (DE 41), 123 mg/24h (DE 60) y 121 mg/24h (DE 43), respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en la evolución de la excreción urinaria de magnesio durante el tratamiento con indapamida ($p=0.130$).

5.2.1.1.2. Orina 2 horas.

5.2.1.1.2.1. pH.

La media de pH en orina de 2 horas en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes incluidos en el grupo de tratamiento con indapamida fue de 5.8 (DE 0.5), 6 (DE 0.7), 6 (DE 0.7), 6 (DE 0.7) y 6 (DE 0.7), respectivamente. No se encontraron diferencias en el pH de orina de 2h durante el seguimiento de los pacientes tratados con indapamida ($p= 0.380$).

5.2.1.1.2.2. Calcio.

La concentración media de calcio en orina de 2 horas en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes tratados con indapamida fue de 18.3 mg/L (DE 7.7), 15.2 mg/L (DE 9.4), 17.4 mg/L (DE 18.9), 14.8 mg/L (DE 9.2) y 15 mg/L (DE 8.9), respectivamente. No se encontraron diferencias en el calcio de orina de 2 horas durante el seguimiento de los pacientes tratados con indapamida ($p= 0.355$).

5.2.1.1.2.3. Citrato.

Los valores de concentración de citratos en orina de 2 horas en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes tratados con indapamida tuvieron una media de 388 mg/L (DE 200), 473 mg/L (DE 270), 456 mg/L (DE 245), 438 mg/L (DE 226) y 431 mg/L (DE 219), respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en la evolución de la concentración de citrato en orina de 2 horas durante el tratamiento con indapamida ($p=0.117$).

5.2.1.1.3. Sangre.

5.2.1.1.3.1. Glucosa.

La concentración media de glucosa en sangre en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes tratados con indapamida fue de 102 mg/dl (DE 22), 103 mg/dl (DE 23), 106 mg/dl (DE 36), 101 mg/dl (DE 32) y 100 mg/dl (DE 27), respectivamente. No se encontraron diferencias en la concentración media de glucosa en sangre en el seguimiento de los pacientes tratados con indapamida ($p=0.143$).

5.2.1.1.3.2. Creatinina.

La concentración media de creatinina en sangre en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes tratados con indapamida fue de 0.85 mg/dl (DE 0.19), 0.84 mg/dl (DE 0.17), 0.86 mg/dl (DE 0.18), 0.85 mg/dl (DE 0.17) y 0.82 mg/dl (DE 0.15), respectivamente. Se encontraron diferencias significativas en la concentración media de creatinina en sangre en el seguimiento de los pacientes tratados con indapamida ($p=0.032$).

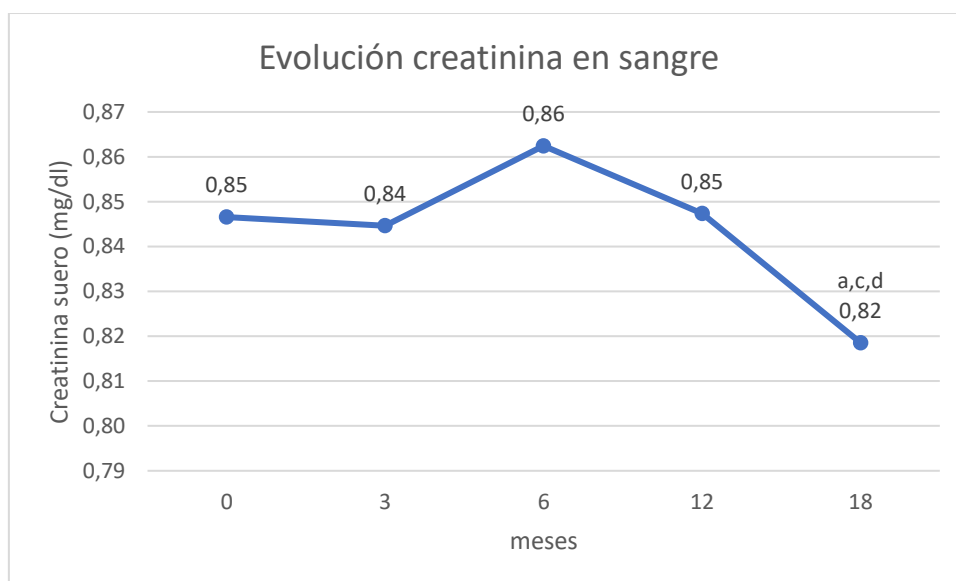


Figura 14. Evolución de la creatinina media de los pacientes tratados con indapamida. a: $p<0.05$ vs valor correspondiente al pretratamiento; b: $p<0.05$ vs valor correspondiente a los 3 meses; c: $p<0.05$ vs valor correspondiente a los 6 meses; d: $p<0.05$ vs valor correspondiente a los 12 meses.

5.2.1.1.3.3. Calcio.

La concentración media de calcio en sangre en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes tratados con indapamida fue de 9.52 mg/dl (DE 0.40), 9.48 mg/dl (DE 0.39), 9.47 mg/dl (DE 0.38), 9.48 mg/dl (DE 0.38) y 9.41 mg/dl (DE 0.41),

respectivamente. No se encontraron diferencias en la concentración media de calcio en sangre en el seguimiento de los pacientes tratados con indapamida ($p=0.558$).

5.2.1.1.3.4. Urato.

La concentración media de urato en sangre en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes tratados con indapamida fue de 5.3 mg/dl (DE 1.2), 5.7 mg/dl (DE 1.2), 5.7 mg/dl (DE 1.3), 5.8 mg/dl (DE 1.2) y 5.6 mg/dl (DE 1.3), respectivamente. Se encontraron diferencias significativas en la evolución de la concentración sérica media de urato durante el tratamiento con indapamida ($p=0.003$).

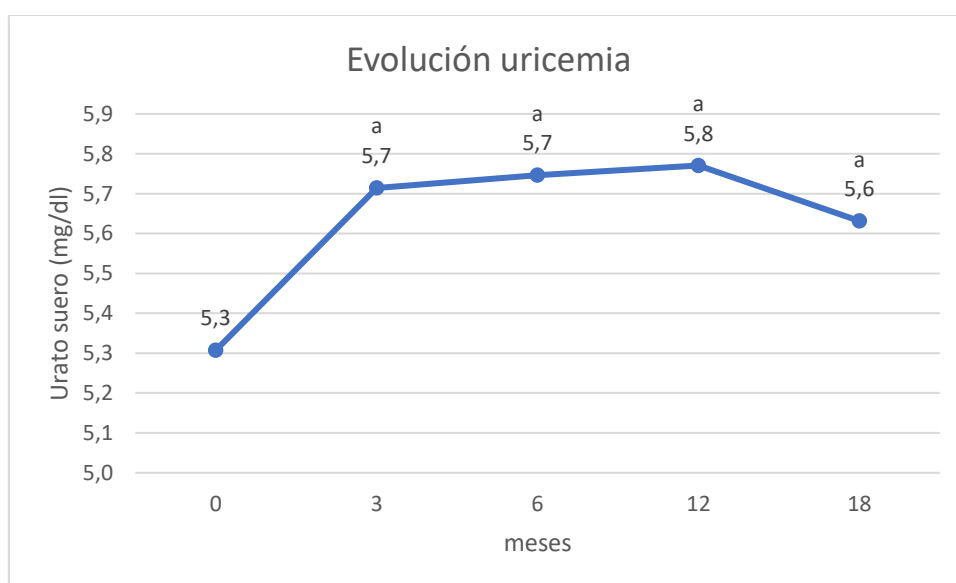


Figura 15. Evolución de la uricemia media de los pacientes tratados con indapamida. a: $p<0.05$ vs valor correspondiente al pretratamiento.

5.2.1.1.3.5. Fosfato.

La concentración media de fosfato en sangre en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes tratados con indapamida fue de 3.47 mg/dl (DE 0.57), 3.25 mg/dl (DE 0.55), 3.15 mg/dl (DE 0.57), 3.15 mg/dl (DE 0.51) y 3.19 mg/dl (DE 0.56), respectivamente. Se encontraron diferencias significativas en la evolución de la concentración sérica de fosfato durante el tratamiento con indapamida ($p<0.001$).

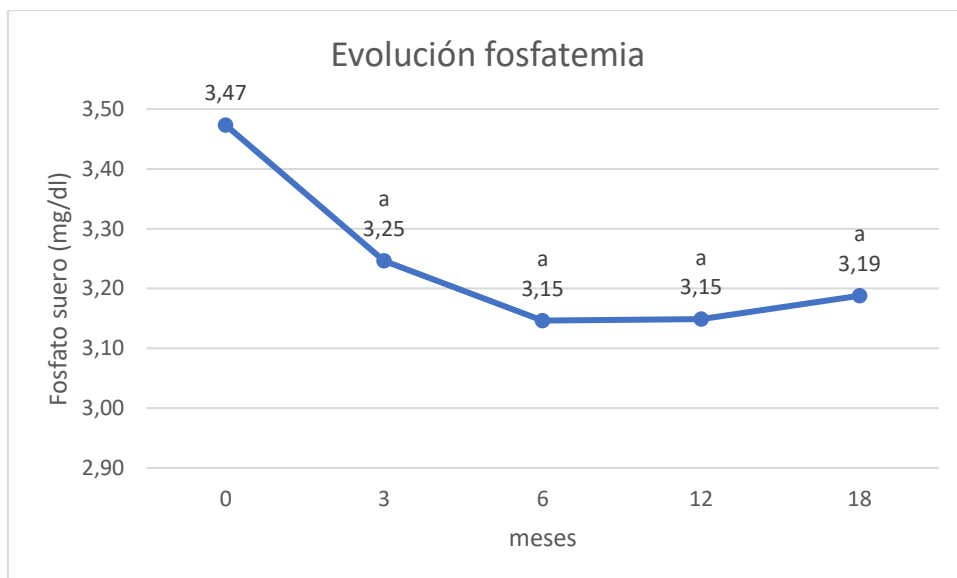


Figura 16. Evolución de la fosfatemia media de los pacientes tratados con indapamida. a: $p < 0.05$ vs valor correspondiente al pretratamiento.

5.2.1.1.3.6. Magnesio.

La concentración media de magnesio en sangre en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes tratados con indapamida fue de 2.03 mg/dl (DE 0.18), 1.97 mg/dl (DE 0.12), 1.97 mg/dl (DE 0.15), 1.96 mg/dl (DE 0.16) y 1.95 mg/dl (DE 0.16), respectivamente. Se encontraron diferencias significativas en la evolución de la concentración sérica de magnesio durante el tratamiento con indapamida ($p=0.003$).

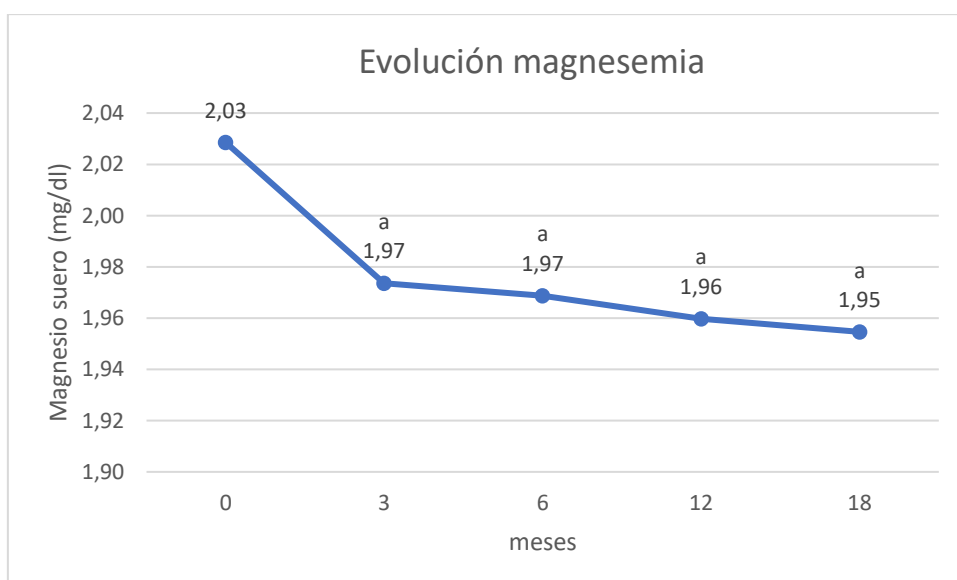


Figura 17. Evolución de la magnesemia media de los pacientes tratados con indapamida. a: $p < 0.05$ vs valor correspondiente al pretratamiento.

5.2.1.1.3.7. Sodio.

La concentración media de sodio en sangre en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes tratados con indapamida fue de 139.8 mEq/L (DE 2), 139.8 mEq/L (DE 1.9), 139.1 mEq/L (DE 2.3), 139 mEq/L (DE 2.1) y 139.9 mEq/L (DE 1.9), respectivamente. Se encontraron diferencias significativas en la evolución de la concentración sérica de sodio durante el tratamiento con indapamida ($p=0.024$).

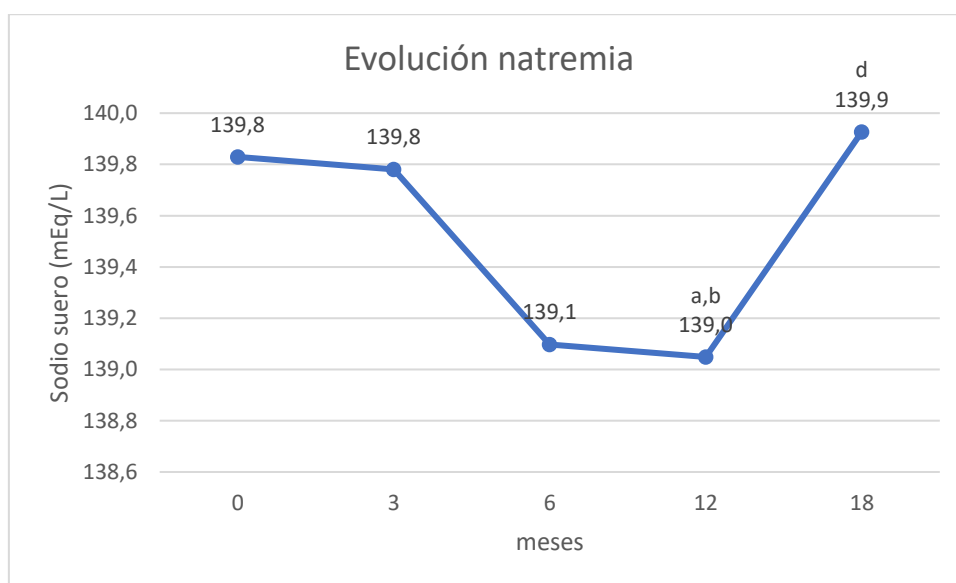


Figura 18. Evolución de la natremia media de los pacientes tratados con indapamida. a: $p<0.05$ vs valor correspondiente al pretratamiento; b: $p<0.05$ vs valor correspondiente a los 3 meses; c: $p<0.05$ vs valor correspondiente a los 6 meses; d: $p<0.05$ vs valor correspondiente a los 12 meses.

5.2.1.1.3.8. Potasio.

La concentración media de potasio en sangre en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes tratados con indapamida fue de 4.22 (DE 0.4), 4.93 (DE 0.79), 4.09 (DE 0.4), 4.04 (DE 0.39) y 4.11 (DE 0.3), respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en la evolución de la concentración sérica media de potasio durante el tratamiento con indapamida ($p=0.369$).

5.2.1.1.3.9. Colesterol LDL.

La concentración media de colesterol LDL en sangre en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes tratados con indapamida fue de 135 mg/dl (DE 40), 130 mg/dl (DE 31), 133 mg/dl (DE 34), 131 mg/dl (DE 34) y 123 mg/dl (DE 37), respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en la evolución de la concentración sérica media de colesterol LDL durante el tratamiento con indapamida ($p=0.083$).

5.2.1.1.3.10. Colesterol HDL.

La concentración media de colesterol HDL en sangre en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes tratados con indapamida fue de 50 mg/dl (DE 10), 51 mg/dl (DE 10), 51 mg/dl (DE 12), 52 mg/dl (DE 11) y 51 mg/dl (DE 9), respectivamente. No se encontraron diferencias en la concentración sérica media de colesterol HDL en el seguimiento de los pacientes tratados con indapamida ($p= 0.56$).

5.2.1.1.3.11. Triglicéridos.

La concentración media de triglicéridos en sangre en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes tratados con indapamida fue de 119 mg/dl (DE 58), 118 mg/dl (DE 60), 121 mg/dl (DE 66), 154 mg/dl (DE 170) y 132 mg/dl (DE 133), respectivamente. No se encontraron diferencias en la concentración sérica media de triglicéridos en el seguimiento de los pacientes tratados con indapamida ($p= 0.229$).

5.2.1.1.3.12. Calcifediol (25-hidroxi vitamina D).

La concentración media de calcifediol en sangre en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes tratados con indapamida fue de 28 ng/ml (DE 11), 29 ng/ml (DE 12), 29 ng/ml (DE 11), 29 ng/ml (DE 14) y 28 ng/ml (DE 10), respectivamente. No se encontraron diferencias en la concentración sérica media de calcifediol en el seguimiento de los pacientes tratados con indapamida ($p= 0.651$).

5.2.1.1.3.13. Hormona paratiroidea.

La concentración media de hormona paratiroidea (PTH) en sangre en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes tratados con indapamida fue de 46 pg/ml (DE 19), 50 pg/ml (DE 23), 45 pg/ml (DE 16), 48 pg/ml (DE 19) y 50 pg/ml (DE 22), respectivamente. No se encontraron diferencias en la concentración sérica media de PTH en el seguimiento de los pacientes tratados con indapamida ($p= 0.281$).

5.2.1.1.3.14. β -crosslaps.

La concentración media de β -crosslaps en sangre en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes tratados con indapamida fue de 0.47 ng/ml (DE 0.21), 0.44 ng/ml (DE 0.21), 0.46 ng/ml (DE 0.23), 0.44 ng/ml (DE 0.21) y 0.41 ng/ml (DE 0.2), respectivamente. Se encontraron diferencias significativas en la evolución de la concentración sérica media de β -crosslaps durante el tratamiento con indapamida ($p=0.049$).

De todos los pacientes tratados, 12 (29.26%), 14 (34.15%), 20 (48.78%) y 23 (56.1%) presentaron un descenso de los β -crosslaps a los 3, 6, 12 y 18 meses, respectivamente, respecto al valor basal.

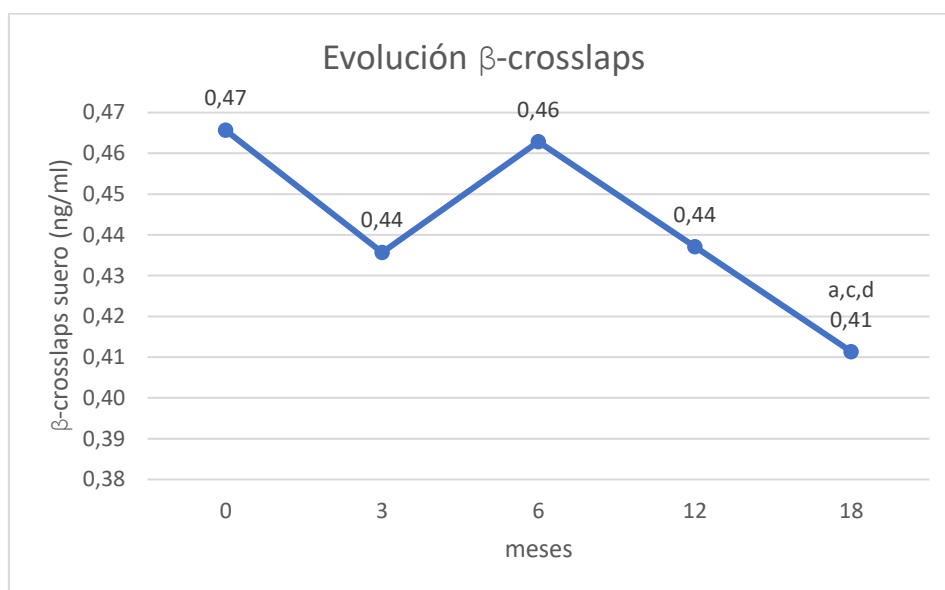


Figura 19. Evolución de la media de los β -crosslaps de los pacientes tratados con indapamida. a: $p < 0.05$ vs valor correspondiente al pretratamiento; b: $p < 0.05$ vs valor correspondiente a los 3 meses; c: $p < 0.05$ vs valor correspondiente a los 6 meses; d: $p < 0.05$ vs valor correspondiente a los 12 meses.

5.2.1.2. Hidroclorotiazida.

5.2.1.2.1. Orina 24 horas.

5.2.1.2.1.1. Volumen.

La media de diuresis de 24 horas de los pacientes del grupo hidroclorotiazida pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses fue de 2146 ml/24h (DE 765), 2211 ml/24h (DE 799), 2071 ml/24h (DE 712), 2086 ml/24h (DE 796) y 2000 ml/24h (DE 796), respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el volumen de diuresis durante el seguimiento de los pacientes tratados con hidroclorotiazida ($p = 0.238$).

5.2.1.2.1.2. Calcio.

La concentración media de calcio en orina de 24 horas pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes tratados con hidroclorotiazida fue de 333 mg/24h (DE 61), 235 mg/24h (DE 90), 236 mg/24h (DE 84), 232 mg/24h (DE 86) y 214 mg/24h (DE 58), respectivamente. Se encontraron diferencias significativas en la evolución de la calciuria durante el tratamiento con hidroclorotiazida ($p < 0.001$).

De todos los pacientes tratados, 36 (85.71%), 36 (85.71%), 35 (83.33%) y 40 (95.23%) presentaron un descenso de la calciuria a los 3, 6, 12 y 18 meses, respectivamente, respecto al valor basal.

De los 42 pacientes (19 mujeres y 23 hombres) incluidos en el grupo de tratamiento con hidroclorotiazida, 36 pacientes (85.71%) presentaban una calciuria dentro de los límites de la normalidad a los 18 meses de tratamiento (14 mujeres con un nivel de calciuria <250 mg/24h y 22 hombres con un nivel de calciuria <300 mg/24h).

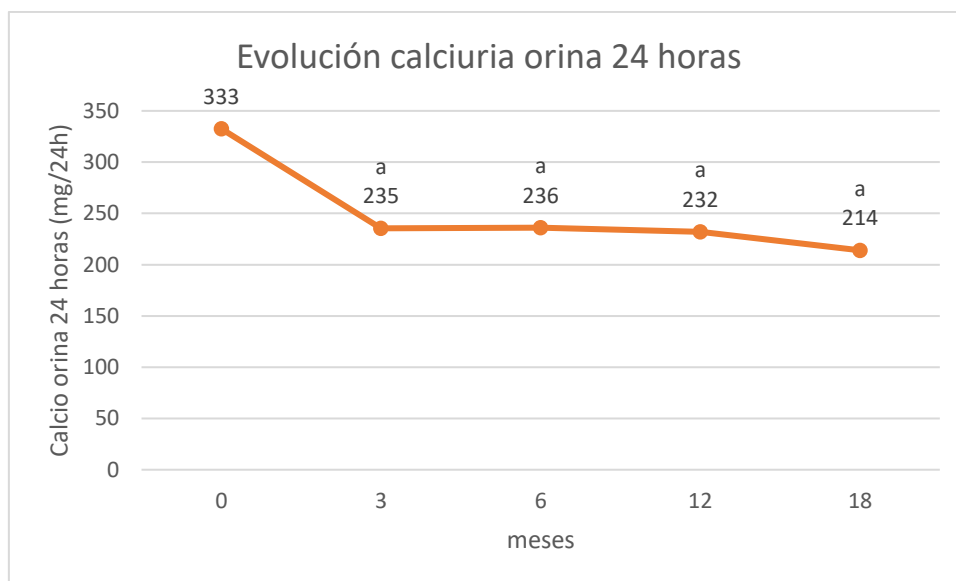


Figura 20. Evolución de la calciuria media en orina de 24 horas de los pacientes tratados con hidroclorotiazida.
a: $p < 0.05$ vs valor correspondiente al pretratamiento.

5.2.1.2.1.3. Citrato.

La excreción media de citrato en orina de 24 horas pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes del grupo hidroclorotiazida fue de 725 (DE 352), 638 (DE 378), 678 (DE 345), 666 (DE 364) y 722 (DE 372), respectivamente. No se encontraron diferencias en la citraturia durante el seguimiento de los pacientes tratados con hidroclorotiazida ($p = 0.222$).

5.2.1.2.1.4. Urato.

La media de urato en orina de 24 horas pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes incluidos en el grupo hidroclorotiazida fue de 646 mg/24h (DE 201), 590 mg/24h (DE 178), 573 mg/24h (DE 161), 616 mg/24h (DE 179) y 634 mg/24h (DE 195), respectivamente. No se encontraron diferencias en los valores de urato en orina de 24 horas durante el seguimiento de los pacientes tratados con hidroclorotiazida ($p = 0.058$).

5.2.1.2.1.5. Fosfato.

La concentración media de fosfato en orina de 24 horas pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes tratados con hidroclorotiazida fue de 1031 mg/24h (DE 289), 862 mg/24h (DE 286), 895 mg/24h (DE 315), 949 mg/24h (DE 272) y 943 mg/24h (DE 273), respectivamente. Se encontraron diferencias significativas en la evolución de la fosfaturia durante el seguimiento del tratamiento con hidroclorotiazida ($p=0.007$).

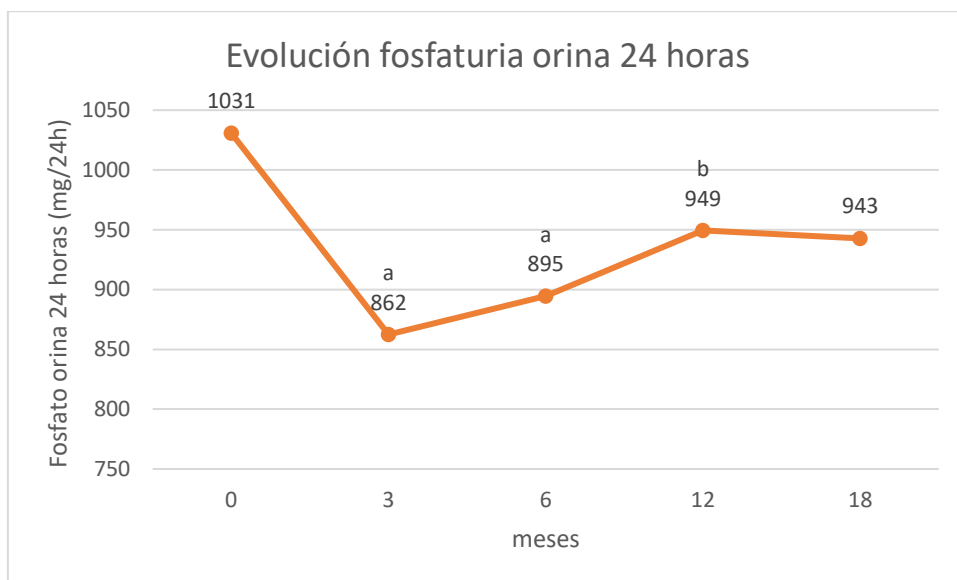


Figura 21. Evolución de la fosfaturia media en orina de 24 horas de los pacientes tratados con hidroclorotiazida. a: $p<0.05$ vs valor correspondiente al pretratamiento; b: $p<0.05$ vs valor correspondiente a los 3 meses.

5.2.1.2.1.6. Magnesio.

La excreción media de magnesio en orina de 24 horas pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes tratados con hidroclorotiazida fue de 130 (DE 55), 116 (DE 41), 117 (DE 37), 111 (DE 38) y 116 (DE 38), respectivamente. Se encontraron diferencias significativas en la evolución de la excreción de magnesio durante el tratamiento con hidroclorotiazida ($p=0.033$).

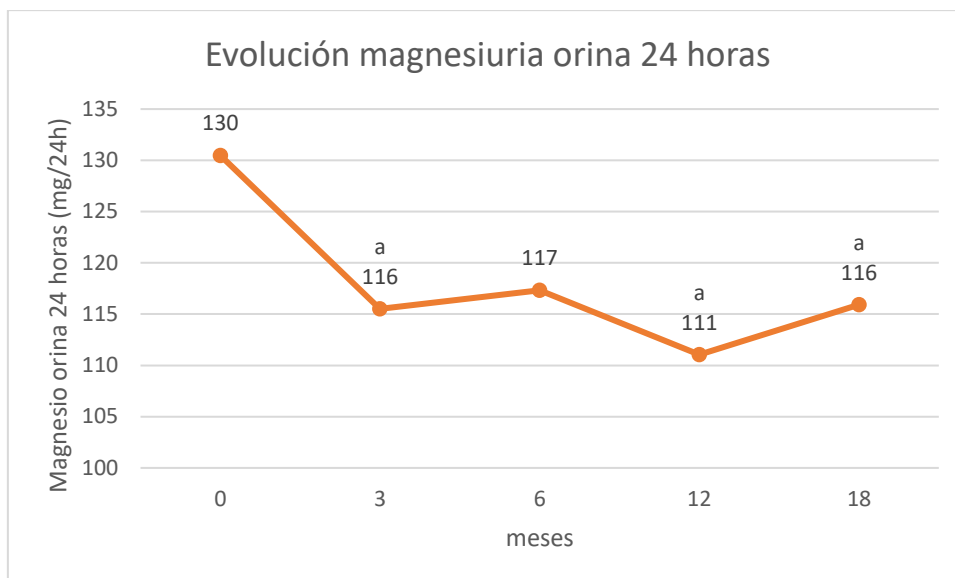


Figura 22. Evolución de la magnesiuria media en orina de 24 horas de los pacientes tratados con hidroclorotiazida. a: $p < 0.05$ vs valor correspondiente al pretratamiento.

5.2.1.2.2. Orina 2 horas.

5.2.1.2.2.1. pH.

En los pacientes tratados con hidroclorotiazida la media de pH en orina de 2 horas pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses fue de 6 (DE 0.7), 5.9 (DE 0.6), 5.9 (DE 0.6), 6.1 (DE 0.7) y 5.9 (DE 0.7), respectivamente. No se encontraron diferencias en el pH de orina de 2h durante el seguimiento de los pacientes tratados con hidroclorotiazida ($p = 0.356$).

5.2.1.2.2.2. Calcio.

La concentración media de calcio en orina de 2 horas pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes tratados con hidroclorotiazida fue de 16.1 mg/L (DE 6.9), 17.6 mg/L (DE 9.9), 15.8 mg/L (DE 8.4), 15.9 mg/L (DE 9.4) y 15.6 mg/L (DE 8.5), respectivamente. No se encontraron diferencias en el calcio de orina de 2 horas durante el seguimiento de los pacientes tratados con hidroclorotiazida ($p = 0.672$).

5.2.1.2.2.3. Citrato.

La concentración media de citratos en orina de 2 horas pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes del grupo hidroclorotiazida fue de 482 mg/L (DE 290), 623 mg/L (DE 435), 683 mg/L (DE 417), 656 mg/L (DE 406) y 635 mg/L (DE 358), respectivamente. En este caso, se

encontraron diferencias significativas en la evolución de la concentración de citratos en orina de 2 horas durante el tratamiento con hidroclorotiazida ($p=0.002$).

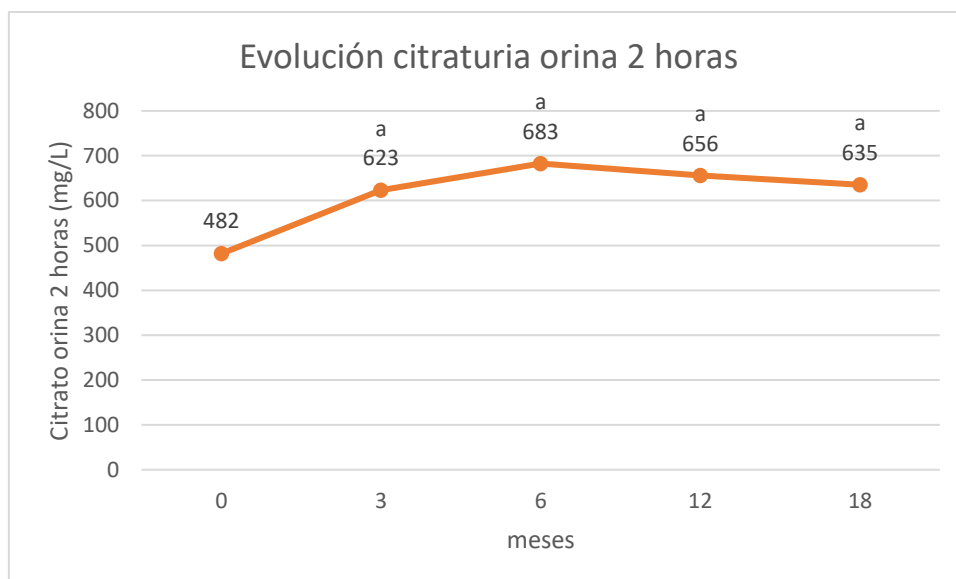


Figura 23. Evolución de la citraturia media en orina de 2 horas de los pacientes tratados con hidroclorotiazida. a: $p<0.05$ vs valor correspondiente al pretratamiento.

5.2.1.2.3. Sangre.

5.2.1.2.3.1. Glucosa.

La concentración media de glucosa en sangre en los en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes tratados con hidroclorotiazida fue de 103 mg/dl (DE 23), 108 mg/dl (DE 41), 107 mg/dl (DE 49), 101 mg/dl (DE 28) y 101 mg/dl (DE 33), respectivamente. No se encontraron diferencias en la concentración media de glucosa en sangre en el seguimiento de los pacientes tratados con hidroclorotiazida ($p= 0.342$).

5.2.1.2.3.2. Creatinina.

La concentración media de creatinina en sangre en los en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes tratados con hidroclorotiazida fue de 0.84 mg/dl (DE 19), 0.87 mg/dl (DE 0.18), 0.87 mg/dl (DE 0.18), 0.86 mg/dl (DE 0.19) y 0.82 mg/dl (DE 0.17), respectivamente. No se encontraron diferencias en la concentración media de creatinina en sangre en el seguimiento de los pacientes tratados con hidroclorotiazida ($p= 0.327$).

5.2.1.2.3.3. Calcio.

La concentración media de calcio en sangre en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes tratados con hidroclorotiazida fue de 9.51 mg/dl (DE 0.44), 9.50 mg/dl (DE 0.47), 9.44 mg/dl (DE 0.44), 9.35 mg/dl (DE 0.44) y 9.38 mg/dl (DE 0.41), respectivamente. No se encontraron diferencias en la concentración media de calcio en sangre en el seguimiento de los pacientes tratados con hidroclorotiazida ($p=0.061$).

5.2.1.2.3.4. Urato.

La concentración media de urato en sangre en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes tratados con hidroclorotiazida fue de 5.4 mg/dl (DE 1.3), 6 mg/dl (DE 1.4), 5.7 mg/dl (DE 1.2), 5.9 mg/dl (DE 1.4) y 5.8 mg/dl (1.3), respectivamente. Se encontraron diferencias significativas en la evolución de la concentración sérica media de urato durante el tratamiento con hidroclorotiazida ($p=0.001$).

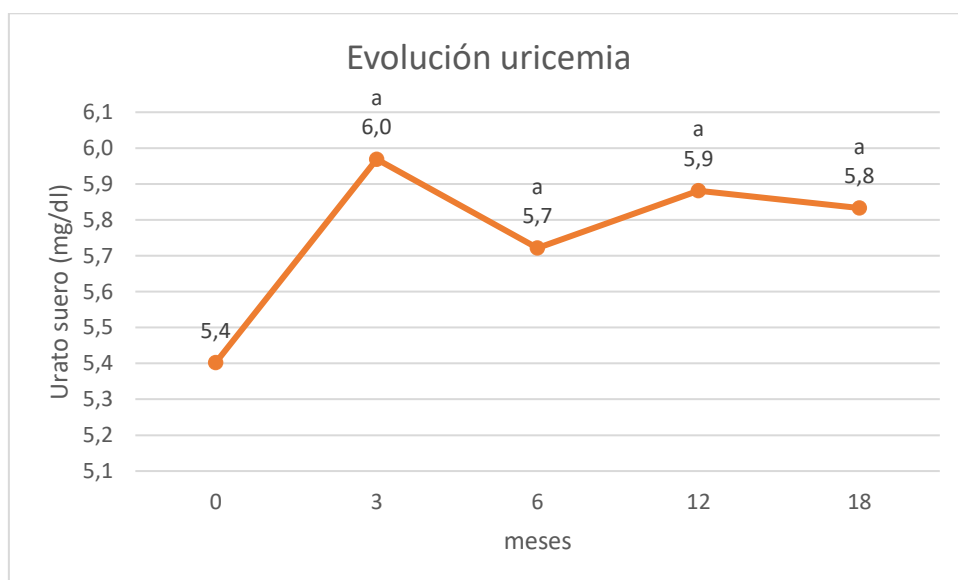


Figura 24. Evolución de la uricemia media de los pacientes tratados con hidroclorotiazida. a: $p<0.05$ vs valor correspondiente al pretratamiento.

5.2.1.2.3.5. Fosfato.

La concentración media de fosfato en sangre en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes tratados con hidroclorotiazida fue de 3.25 mg/dl (DE 0.47), 3.25 mg/dl (DE 0.68), 3.13 mg/dl (DE 0.67), 3.09 mg/dl (DE 0.61) y 3.22 mg/dl (DE 0.62), respectivamente. No se encontraron diferencias significativas durante el seguimiento de los pacientes tratados con hidroclorotiazida ($p=0.178$).

5.2.1.2.3.6. Magnesio.

La concentración media de magnesio en sangre en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes tratados con hidroclorotiazida fue de 1.95 mg/dl (DE 0.13), 1.94 mg/dl (DE 0.16), 1.96 mg/dl (DE 0.2), 1.95 mg/dl (DE 0.17) y 1.95 mg/dl (DE 0.16), respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en la concentración sérica media de magnesio durante el seguimiento de los pacientes tratados con hidroclorotiazida ($p=0.914$).

5.2.1.2.3.7. Sodio.

La concentración media de sodio en sangre en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes tratados con hidroclorotiazida fue de 139.7 mEq/L (DE 1.7), 139.6 mEq/L (DE 1.5), 139.5 mEq/L (DE 1.7), 139.6 mEq/L (DE 2.1) y 139.7 mEq/L (DE 1.9), respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en la concentración sérica media de sodio durante el seguimiento de los pacientes tratados con hidroclorotiazida ($p=0.943$).

5.2.1.2.3.8. Potasio.

La concentración media de potasio en sangre en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes tratados con hidroclorotiazida fue de 4.3 mEq/L (DE 0.43), 4.13 mEq/L (DE 0.37), 4.08 mEq/L (DE 0.34), 4.05 mEq/L (DE 0.27) y 4.16 mEq/L (DE 0.29), respectivamente. Se encontraron diferencias significativas en la evolución de la concentración sérica media de potasio durante el tratamiento con hidroclorotiazida ($p=0.001$).

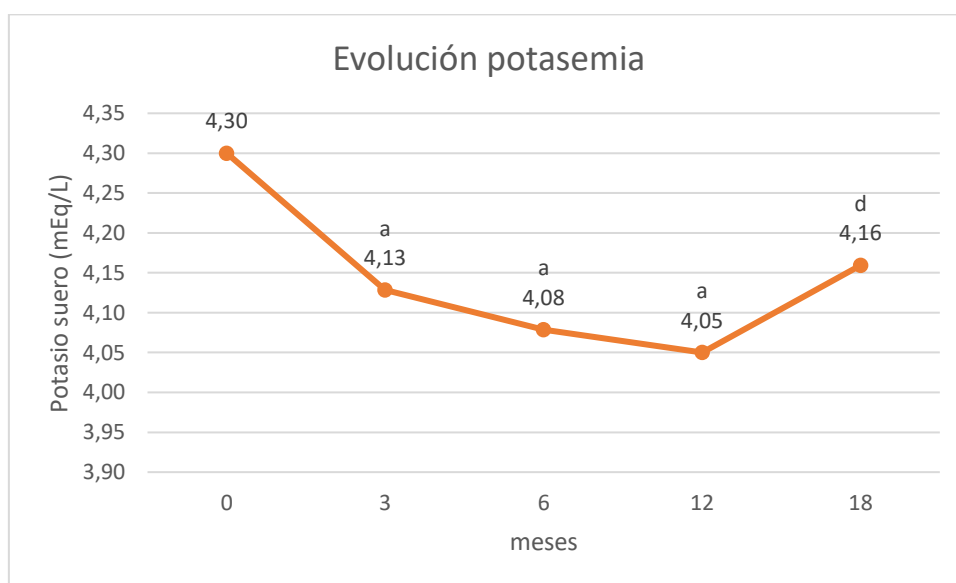


Figura 25. Evolución de la media de potasemia de los pacientes tratados con hidroclorotiazida. a: $p<0.05$ vs valor correspondiente al pretratamiento; b: $p<0.05$ vs valor correspondiente a los 3 meses; c: $p<0.05$ vs valor correspondiente a los 6 meses; d: $p<0.05$ vs valor correspondiente a los 12 meses.

5.2.1.2.3.9. Colesterol LDL.

La concentración media de colesterol LDL en sangre en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes tratados con hidroclorotiazida fue de 122 mg/dl (DE 27), 120 mg/dl (DE 28), 116 mg/dl (DE 23), 115 mg/dl (DE 23) y 109 mg/dl (DE 27), respectivamente. Se encontraron diferencias significativas en la evolución de la concentración sérica media de colesterol LDL durante el tratamiento con hidroclorotiazida ($p=0.005$).

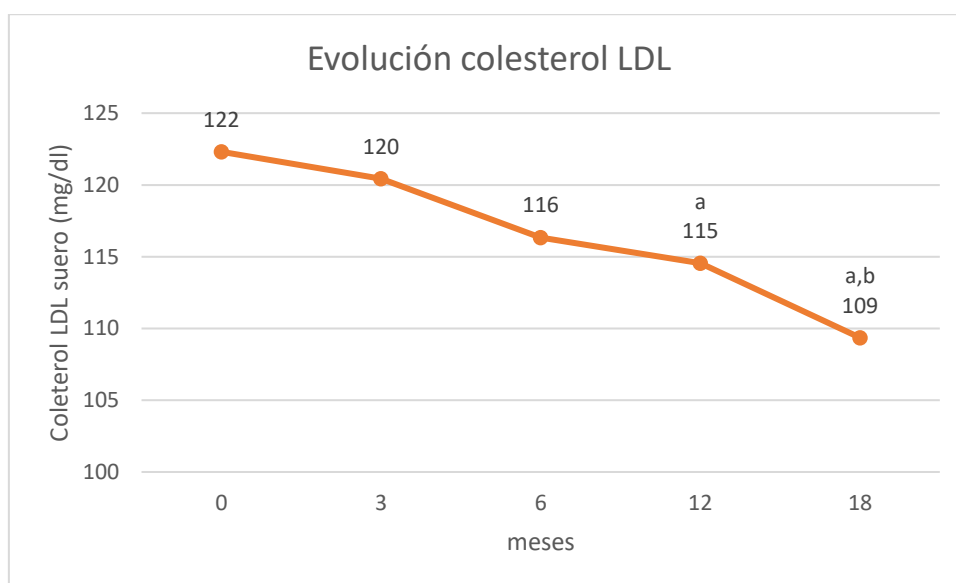


Figura 26. Evolución de la media de colesterol LDL de los pacientes tratados con hidroclorotiazida. a: $p<0.05$ vs valor correspondiente al pretratamiento; b: $p<0.05$ vs valor correspondiente a los 3 meses.

5.2.1.2.3.10. Colesterol HDL.

La concentración media de colesterol HDL en sangre en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes tratados con hidroclorotiazida fue de 48 mg/dl (DE 12), 48 mg/dl (DE 12), 47 mg/dl (DE 13), 48 mg/dl (DE 12) y 49 mg/dl (DE 13), respectivamente. No se encontraron diferencias en la concentración sérica media de colesterol HDL en el seguimiento de los pacientes tratados con hidroclorotiazida ($p= 0.342$).

5.2.1.2.3.11. Triglicéridos.

La concentración media de triglicéridos en sangre en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes tratados con hidroclorotiazida fue de 127 mg/dl (DE 70), 144 mg/dl (DE 97), 141 mg/dl (DE 105), 119 mg/dl (DE 80) y 122 mg/dl (DE 75), respectivamente. No se encontraron diferencias en la concentración sérica media de triglicéridos en el seguimiento de los pacientes tratados con hidroclorotiazida ($p= 0.072$).

5.2.1.2.3.12. Calcifediol (25-hidroxi vitamina D).

La concentración media de calcifediol en sangre en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes tratados con hidroclorotiazida fue de 29 ng/ml (DE 13), 27 ng/ml (DE 10), 28 ng/ml (DE 11), 27 ng/ml (DE 13) y 30 ng/ml (DE 11), respectivamente. No se encontraron diferencias en la concentración sérica media de calcifediol en el seguimiento de los pacientes tratados con hidroclorotiazida ($p=0.217$).

5.2.1.2.3.13. Hormona paratiroidea.

La concentración media de PTH en sangre en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes tratados con hidroclorotiazida fue de 45 pg/ml (DE 17), 47 pg/ml (DE 19), 47 pg/ml (DE 17), 49 pg/ml (DE 20) y 54 pg/ml (DE 25), respectivamente. Se encontraron diferencias significativas en la evolución de la concentración sérica media de PTH de los pacientes tratados con hidroclorotiazida ($p=0.003$).

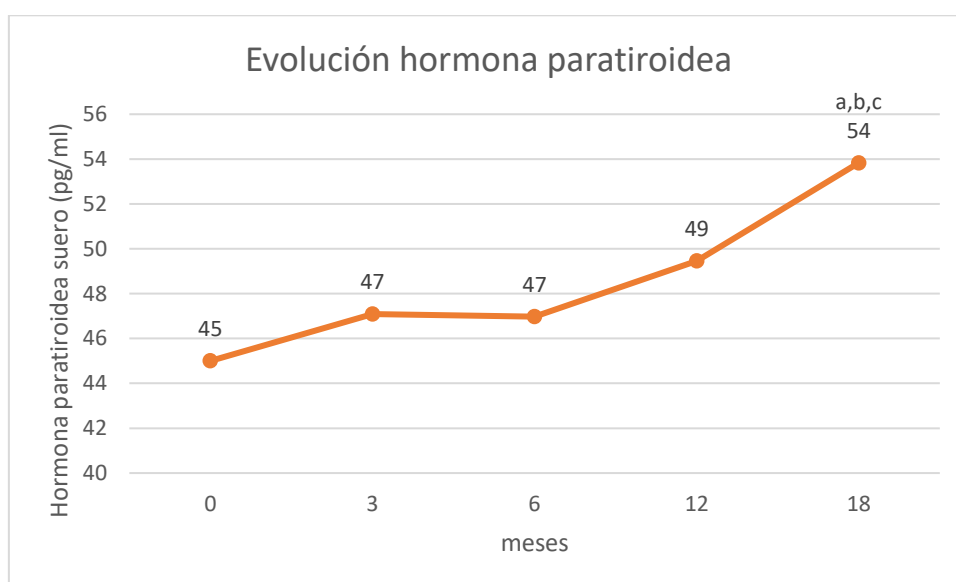


Figura 27. Evolución de la media de hormona paratiroidea de los pacientes tratados con hidroclorotiazida. a: $p<0.05$ vs valor correspondiente al pretratamiento; b: $p<0.05$ vs valor correspondiente a los 3 meses; c: $p<0.05$ vs valor correspondiente a los 6 meses.

5.2.1.2.3.14. β -crosslaps.

La concentración media de β -crosslaps en sangre en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes tratados con hidroclorotiazida fue de 0.46 ng/ml (DE 0.22), 0.46 ng/ml (DE 0.24), 0.43 ng/ml (DE 0.22), 0.43 ng/ml (DE 0.22) y 0.44 ng/ml (DE 0.22), respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en la evolución de la concentración sérica media de β -crosslaps durante el tratamiento con hidroclorotiazida ($p=0.376$).

De todos los pacientes tratados, 11 (26.19%), 17 (40.47%), 17 (40.47%) y 16 (38.1%) presentaron un descenso de los β -crosslaps a los 3, 6, 12 y 18 meses, respectivamente, respecto al valor basal.

5.2.2. Análisis entre grupos.

5.2.2.1.1. Orina 24 horas.

5.2.2.1.1.1. Volumen.

Cuando se comparó la media de diuresis de 24 horas entre ambos grupos de tratamiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.254$).

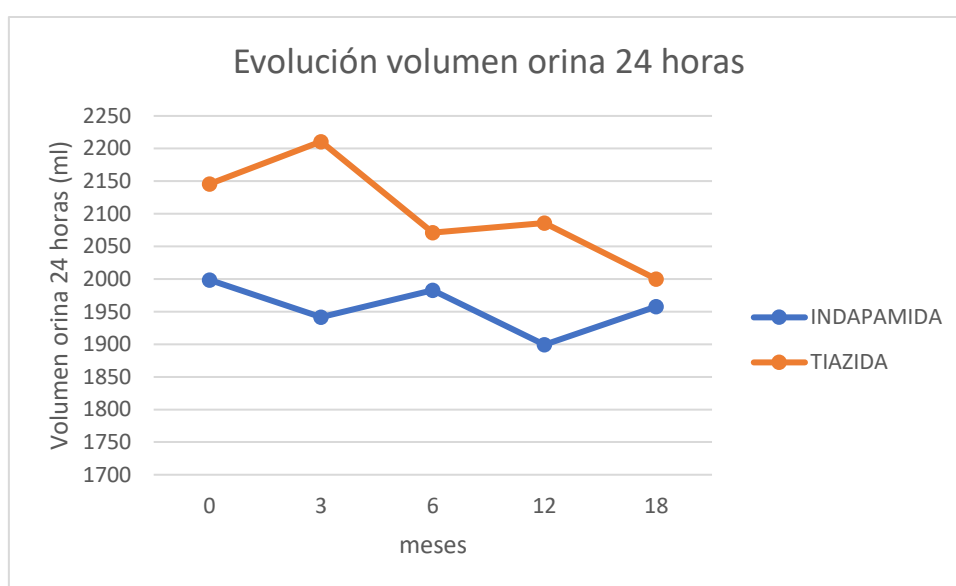


Figura 28. Evolución de la media de volumen de orina de 24 horas de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.

5.2.2.1.1.2. Calcio.

En cuanto a la excreción media de calcio en orina de 24 horas en los estudios metabólicos pre-tratamiento, a los 3, 6, 12 y 18 meses entre ambos grupos de tratamiento no se encontraron diferencias significativas ($p=0.368$).

La Figura 30 muestra el porcentaje de cambio del calcio en orina de 24 horas para cada grupo de tratamiento respecto la media de valores basales de la población estudiada. Durante el tratamiento con indapamida hubo una disminución media de la concentración del calcio urinario del 38.41% (DE 19.89) a los 18 meses de tratamiento, mientras que el tratamiento con

hidroclorotiazida disminuyó la calciuria un 33.87% (DE 20.24), sin haber de nuevo diferencias significativas en la evolución de ambos grupos de tratamiento ($p=0.145$).

Sin embargo, un mayor porcentaje de pacientes tratados con indapamida (90.24% vs 85.71% en el grupo hidroclorotiazida) presentaron una calciuria dentro de los límites de la normalidad a los 18 meses de tratamiento, sin ser esta diferencia significativa ($p=0.5262$).

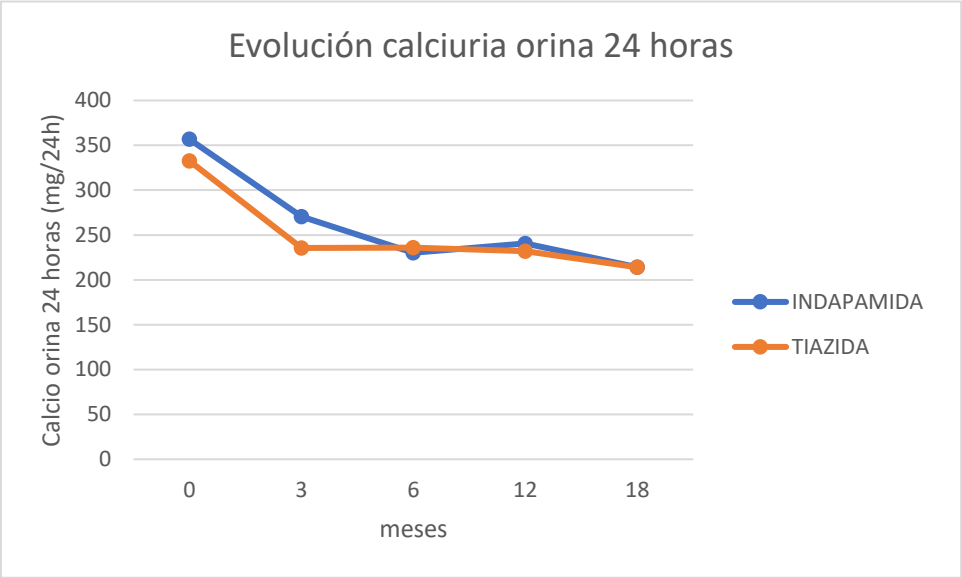


Figura 29. Evolución de la calciuria en orina de 24 horas de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.

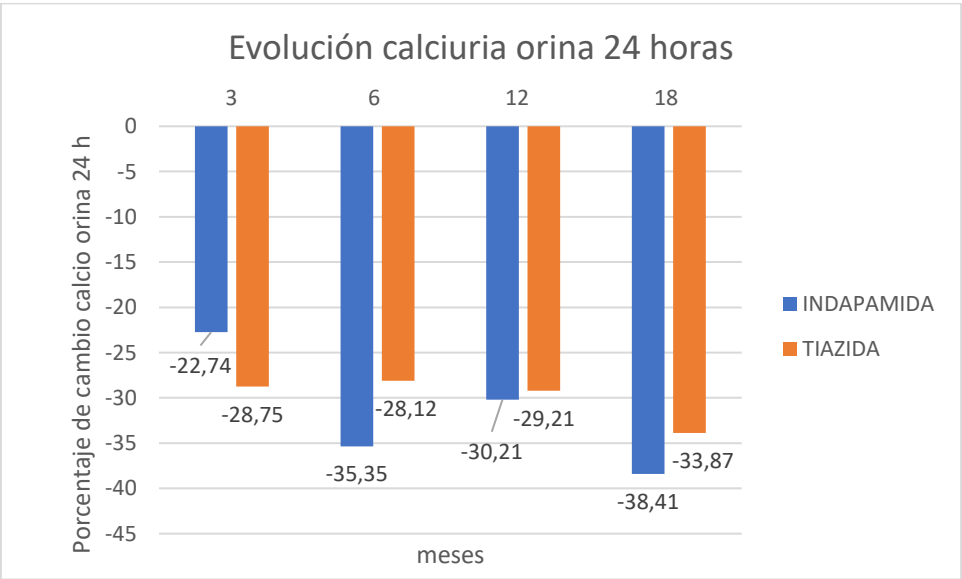


Figura 30. Porcentaje de cambio de calcio en orina de 24 horas para cada grupo de tratamiento respecto la media de valores basales de la población estudiada.

5.2.2.1.1.3. Citrato.

Cuando se comparó la excreción media de citrato en orina de 24 horas en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses entre ambos grupos de tratamiento no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.874$).

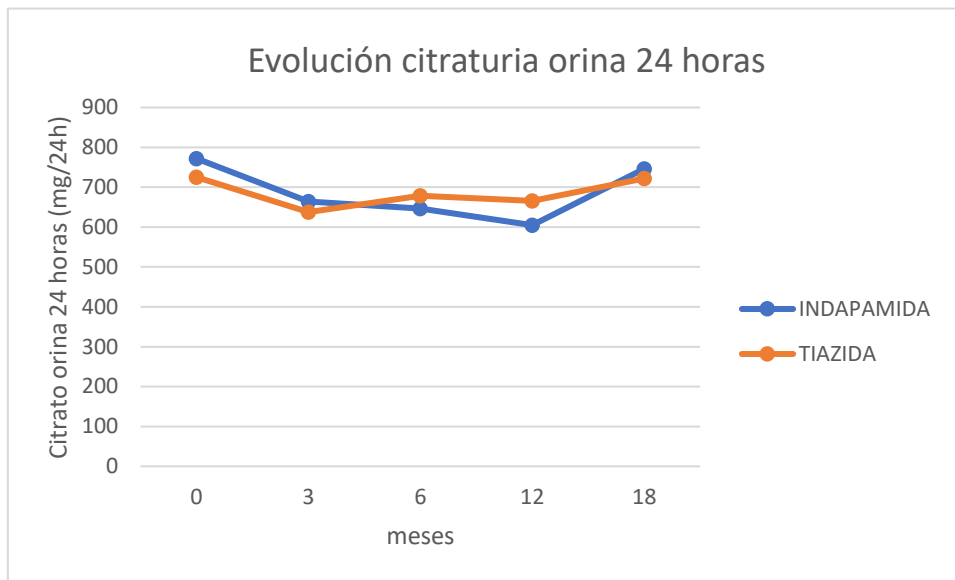


Figura 31. Evolución de la citraturia media en orina de 24 horas de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.

5.2.2.1.1.4. Urato.

En cuanto a la excreción media de urato en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses entre ambos grupos de tratamiento no se encontraron diferencias significativas ($p= 0.068$).

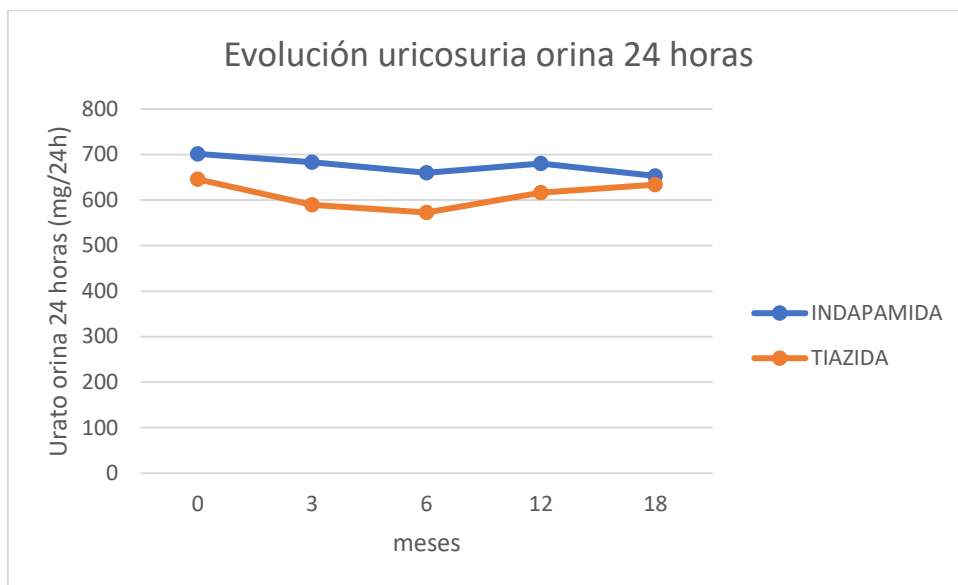


Figura 32. Evolución de la uricosuria media en orina de 24 horas de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.

5.2.2.1.1.5. Fosfato.

Cuando se comparó la excreción media de fosfato en orina de 24 horas en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses entre ambos grupos de tratamiento no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.223$).

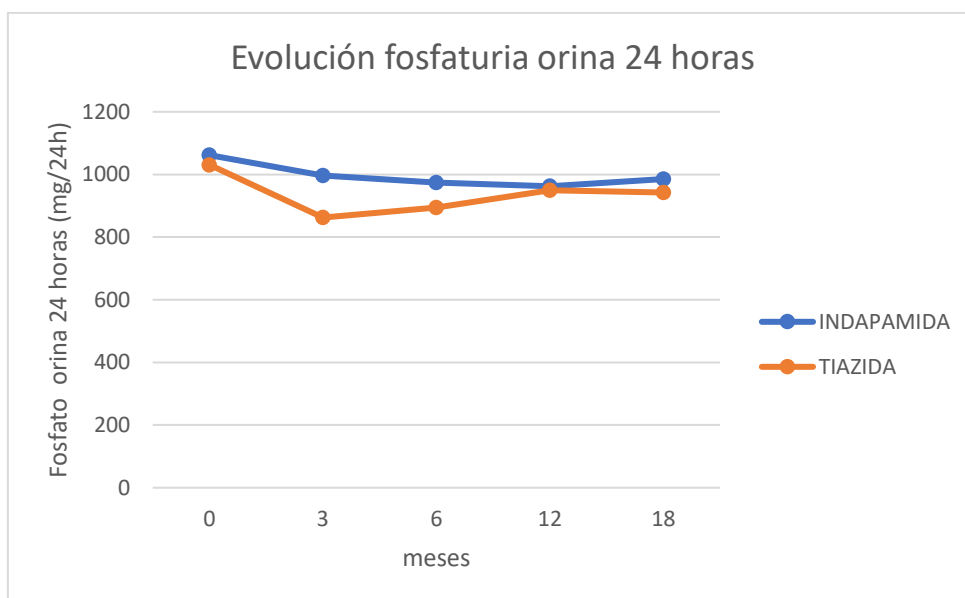


Figura 33. Evolución de la fosfaturia media en orina de 24 horas de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.

5.2.2.1.1.6. Magnesio.

Cuando se comparó la excreción media de magnesio en orina de 24 horas en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses entre ambos grupos de tratamiento no se encontraron diferencias significativas ($p=0.478$).

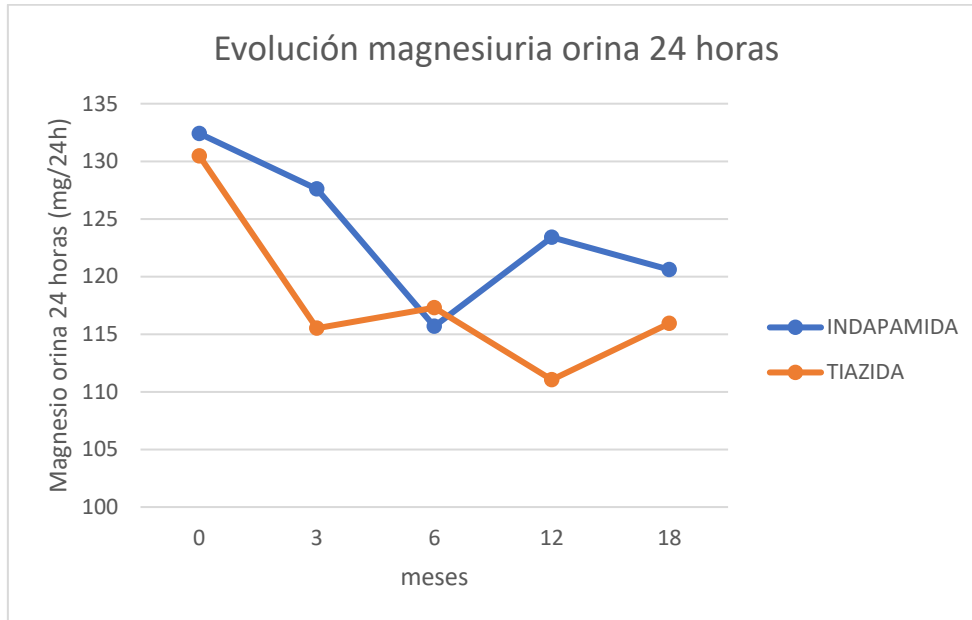


Figura 34. Evolución de la magnesiuria media en orina de 24 horas de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.

5.2.2.1.2. Orina 2 horas.

5.2.2.1.2.1. pH.

En cuanto a la media de pH en orina de 2 horas en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses entre ambos grupos de tratamiento no se encontraron diferencias significativas ($p= 0.988$).

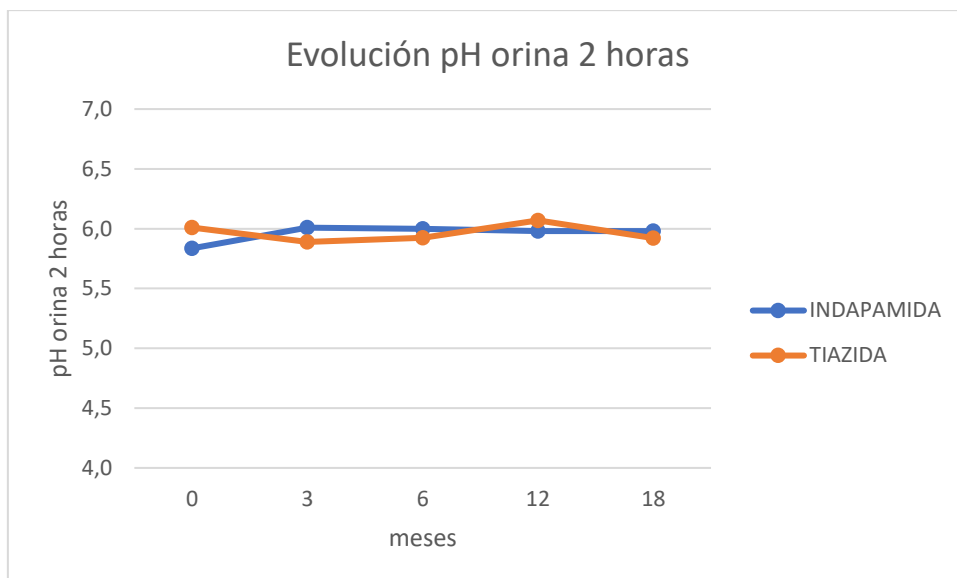


Figura 35. Evolución de la media de pH en orina de 2 horas de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.

5.2.2.1.2.2. Calcio.

Cuando se comparó la concentración media de calcio en orina de 2 horas en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses entre los dos grupos de tratamiento no se encontraron diferencias significativas ($p=0.975$).

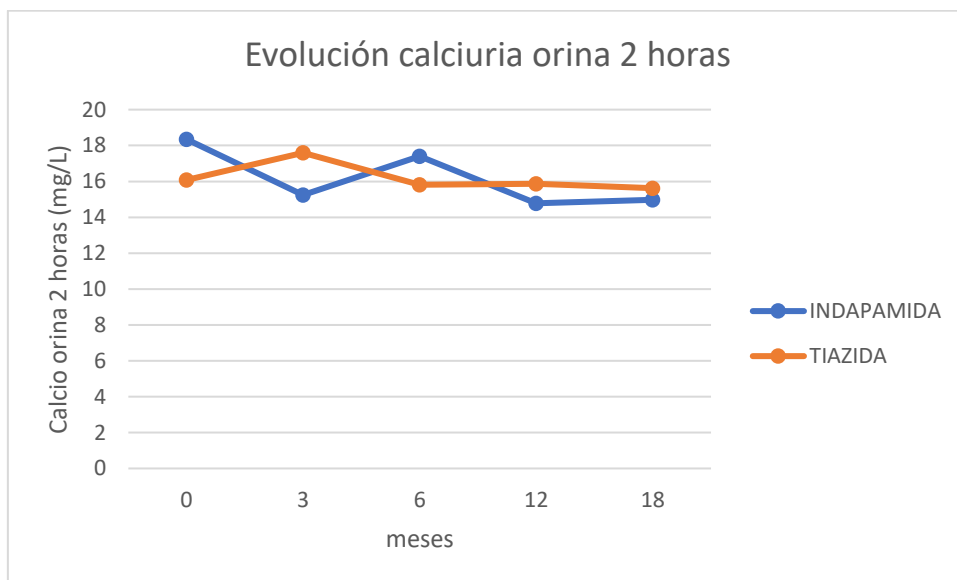


Figura 36. Evolución de la calciuria media en orina de 2 horas de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.

5.2.2.1.2.3. Citrato.

Cuando se comparó la evolución de la concentración media de citrato en orina de 2 horas en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses entre los dos grupos de tratamiento se encontraron diferencias significativas ($p=0.003$).

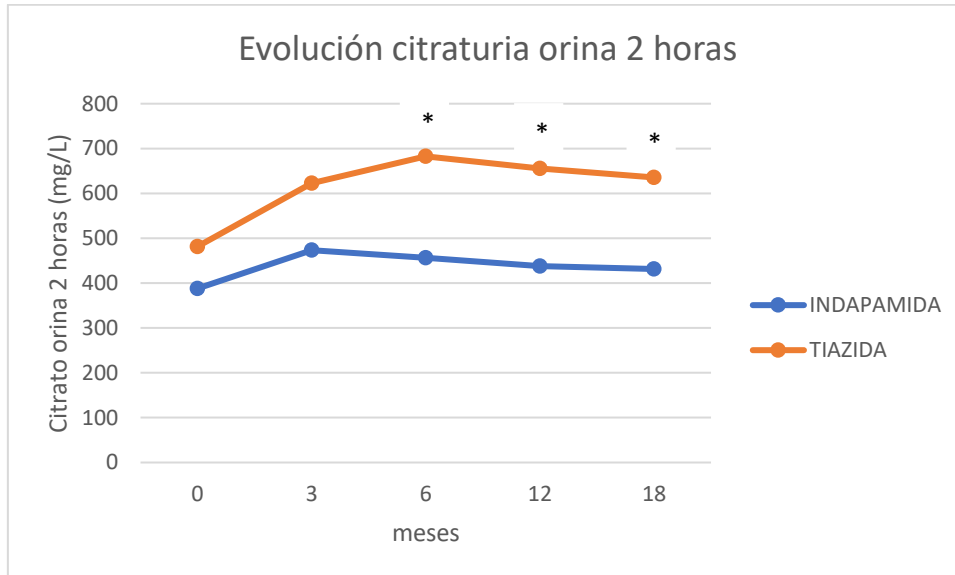


Figura 37. Evolución de la citraturia media en orina de 2 horas de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida. *: meses en los que la diferencia entre grupos de tratamiento fue <0.05 .

5.2.2.1.3. Sangre.

5.2.2.1.3.1. Glucosa.

Cuando se comparó la concentración media de glucosa en sangre en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses entre los dos grupos de tratamiento no se encontraron diferencias significativas ($p=0.815$).

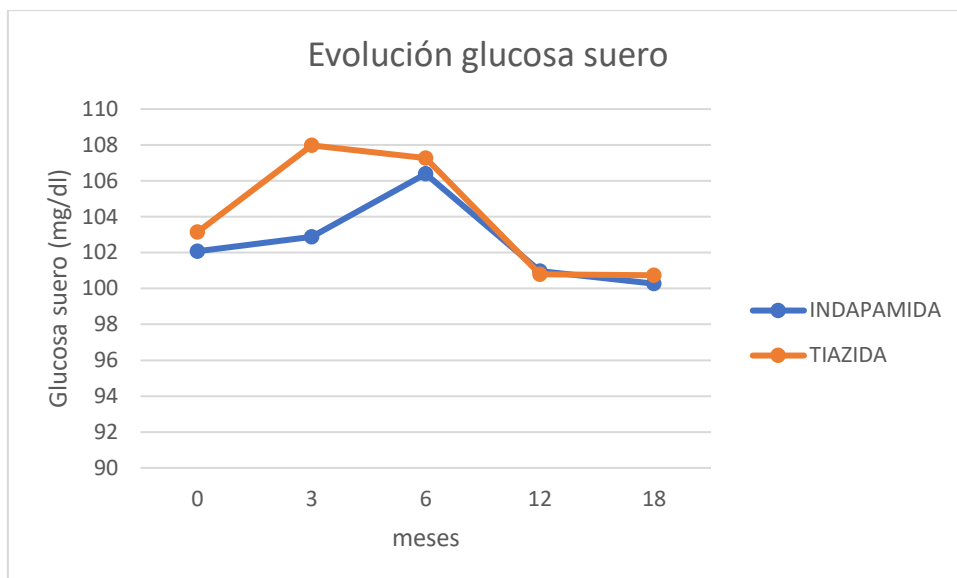


Figura 38. Evolución de la glucemia media de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.

5.2.2.1.3.2. Creatinina.

En cuanto a la evolución de la concentración media de creatinina en suero en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses entre ambos grupos de tratamiento no se encontraron diferencias significativas ($p=0.319$).

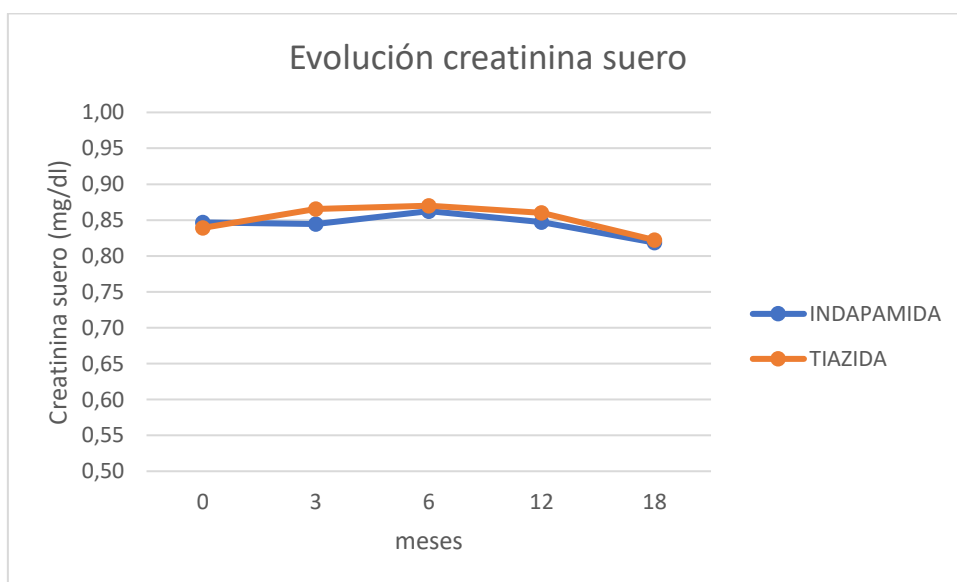


Figura 39. Evolución de la creatinina media de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.

5.2.2.1.3.3. Calcio.

En cuanto a la evolución de la concentración media de calcio en sangre en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses entre ambos grupos de tratamiento no se encontraron diferencias significativas ($p=0.600$).

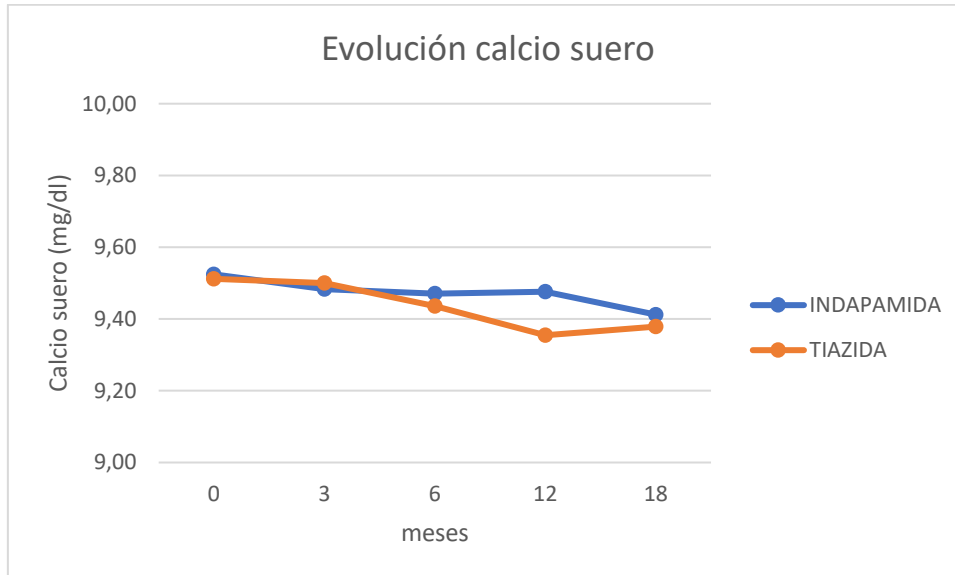


Figura 40. Evolución de la calcemia media de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.

5.2.2.1.3.4. Urato.

Cuando se comparó la concentración media de urato en sangre en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses entre los dos grupos de tratamientos no se encontraron diferencias significativas ($p=0.618$).

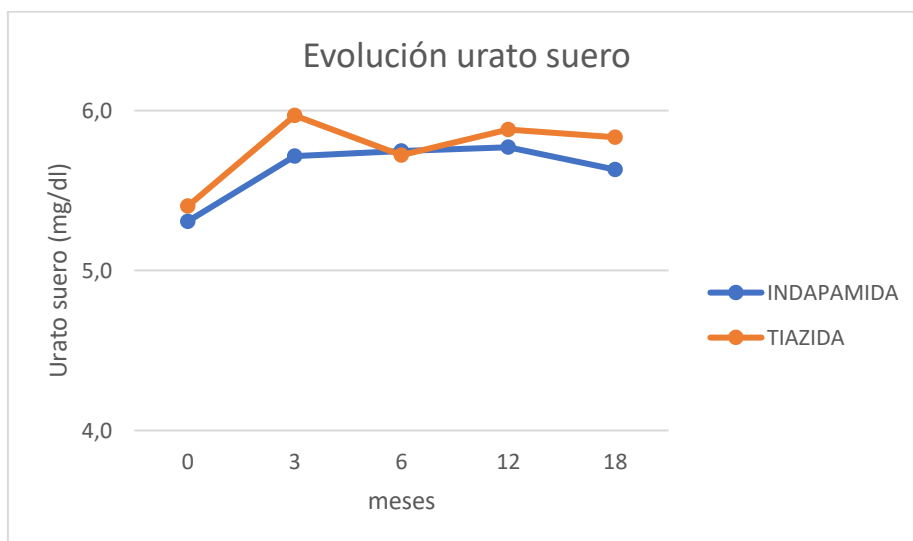


Figura 41. Evolución de la media de urato en suero de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.

5.2.2.1.3.5. Fosfato.

Cuando se comparó la evolución de la concentración media de fosfato en sangre en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses entre ambos grupos de tratamiento no se encontraron diferencias significativas ($p=0.676$).

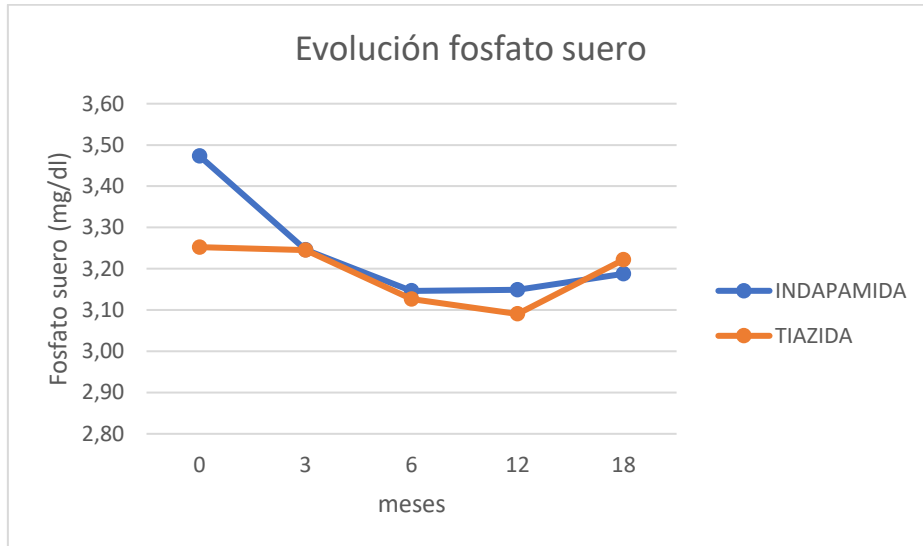


Figura 42. Evolución de la media de fosfato en suero de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.

5.2.2.1.3.6. Magnesio.

En cuanto a la evolución de la concentración media de magnesio en sangre en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses entre los dos grupos de tratamiento no se encontraron diferencias significativas ($p=0.346$).

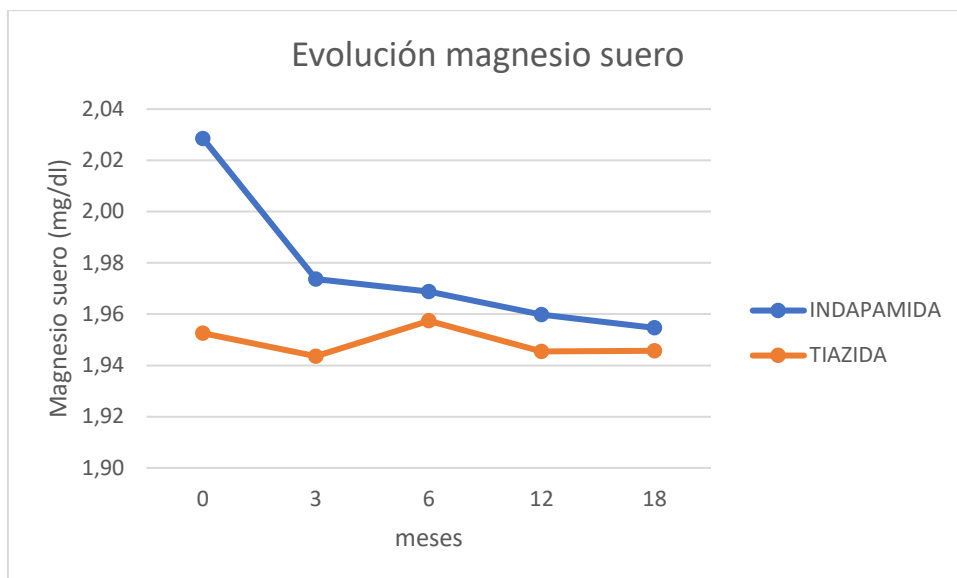


Figura 43. Evolución de la media de magnesio en suero de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.

5.2.2.1.3.7. Sodio.

Cuando se comparó la concentración media de sodio en sangre en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses entre los dos grupos de tratamiento no se encontraron diferencias significativas ($p=0.755$).

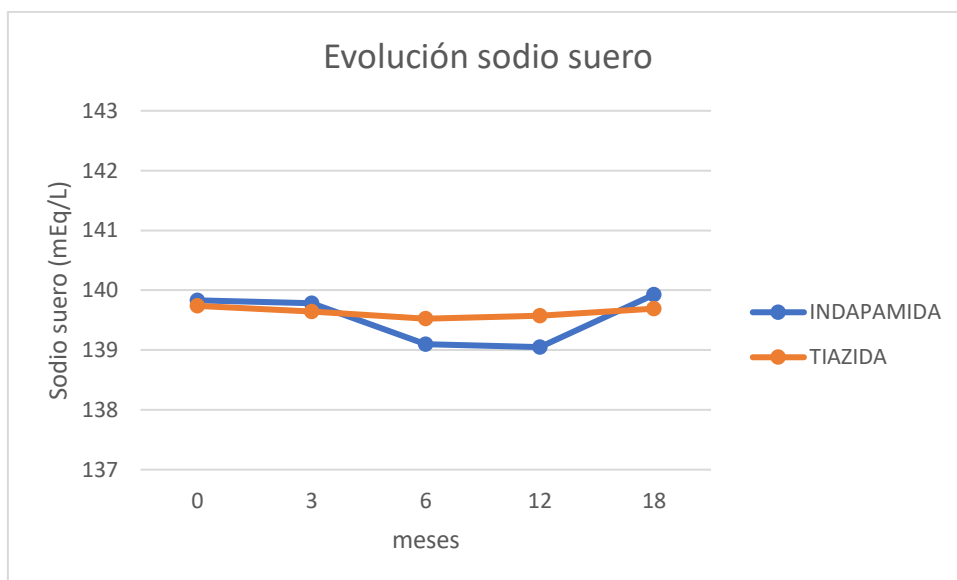


Figura 44. Evolución de la media de sodio en suero de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.

5.2.2.1.3.8. Potasio.

Cuando se comparó la evolución de la concentración media de potasio en sangre en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses entre ambos grupos de tratamiento no se encontraron diferencias ($p=0.478$).

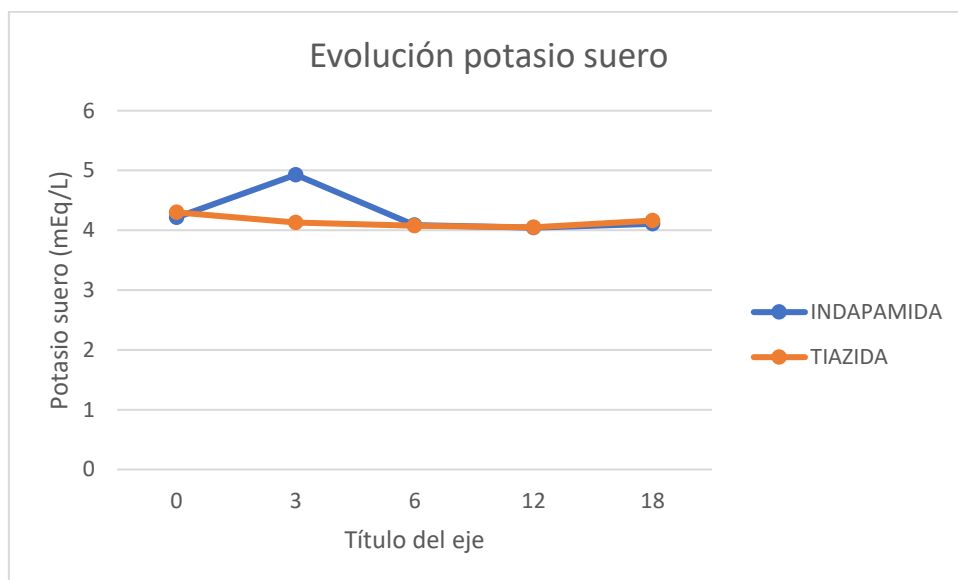


Figura 45. Evolución de la media de potasio en suero de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.

5.2.2.1.3.9. Colesterol LDL.

En cuanto a la evolución de la concentración media de colesterol LDL en sangre en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses entre ambos grupos de tratamiento se encontraron diferencias significativas ($p=0.018$). La Figura 47 muestra el porcentaje de cambio del colesterol LDL en sangre para cada grupo de tratamiento respecto la media de valores basales de la población estudiada. Durante el tratamiento con indapamida hubo una disminución media de la concentración de colesterol LDL en sangre del 6.08% (DE 27.54) a los 18 meses de tratamiento, mientras que el tratamiento con hidroclorotiazida disminuyó el colesterol LDL en sangre un 8.62% (DE 22.54), sin haber diferencias significativas en la evolución entre ambos grupos de tratamiento ($p=0.624$).

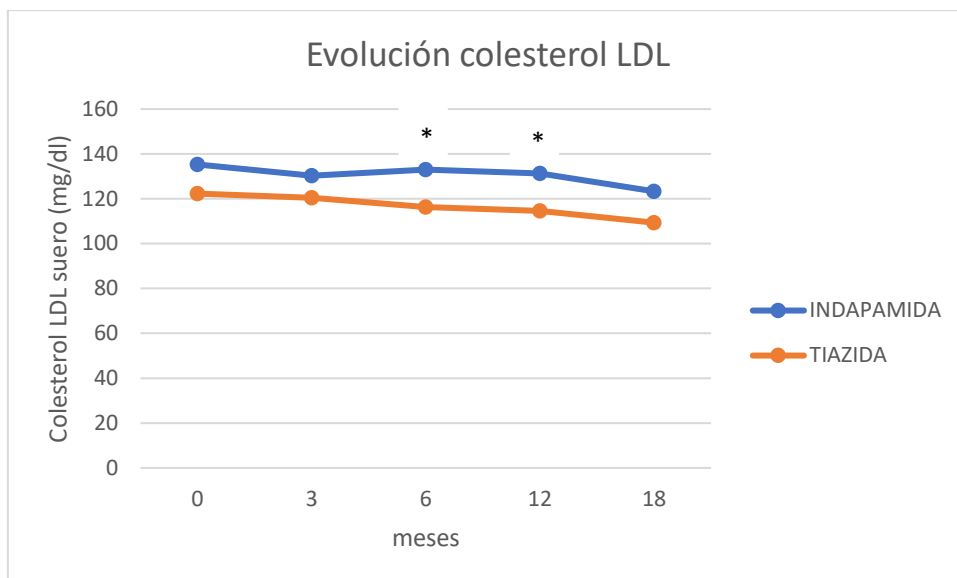


Figura 46. Evolución de la media de colesterol LDL en suero de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida. *: meses en los que la diferencia entre grupos de tratamiento fue <0.05 .

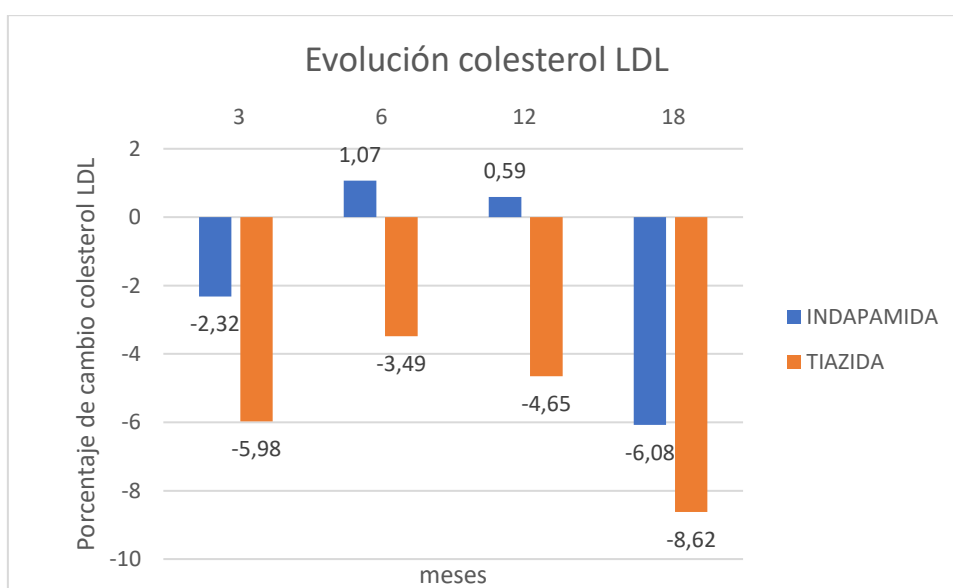


Figura 47. Porcentaje de cambio del colesterol LDL para cada grupo de tratamiento respecto la media de valores basales de la población estudiada.

5.2.2.1.3.10. Colesterol HDL.

Cuando se comparó la evolución de la concentración media de colesterol HDL en sangre en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses entre los dos grupos de tratamiento no se encontraron diferencias significativas ($p=0.212$).

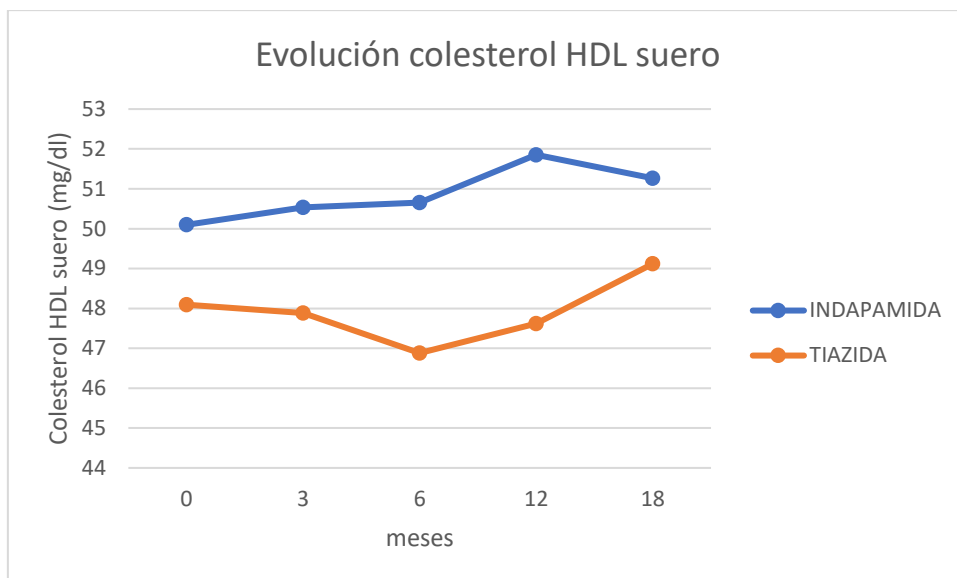


Figura 48. Evolución de la media de colesterol HDL en suero de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.

5.2.2.1.3.11. Triglicéridos.

Cuando se comparó la evolución de la concentración media de triglicéridos en sangre en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses entre ambos grupos de tratamiento no se encontraron diferencias significativas ($p=0.933$).

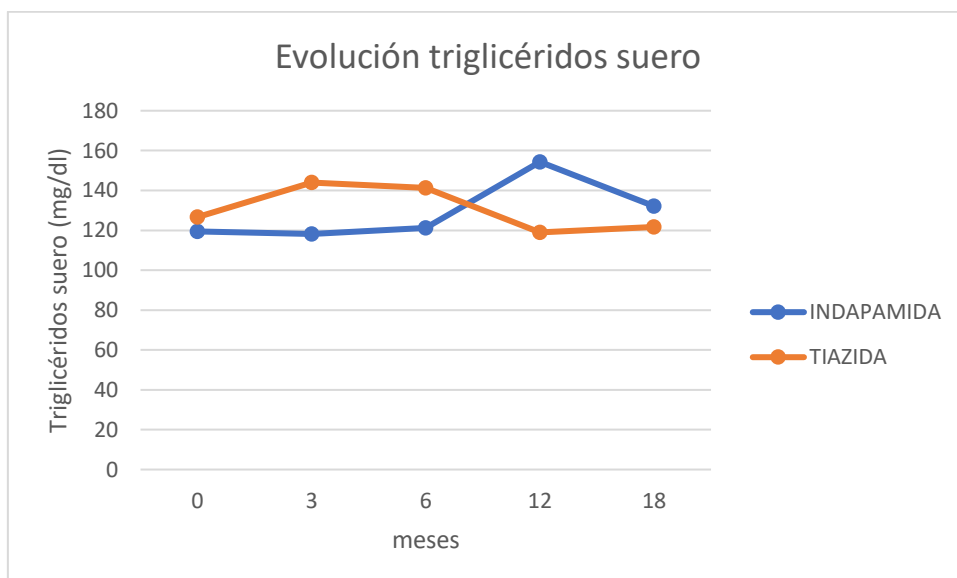


Figura 49. Evolución de la media de triglicéridos en suero de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.

5.2.2.1.3.12. Calcifediol (25-hidroxi vitamina D).

Cuando se comparó la evolución de la concentración media de calcifediol en sangre en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses entre ambos grupos de tratamiento no se encontraron diferencias significativas ($p=0.793$).

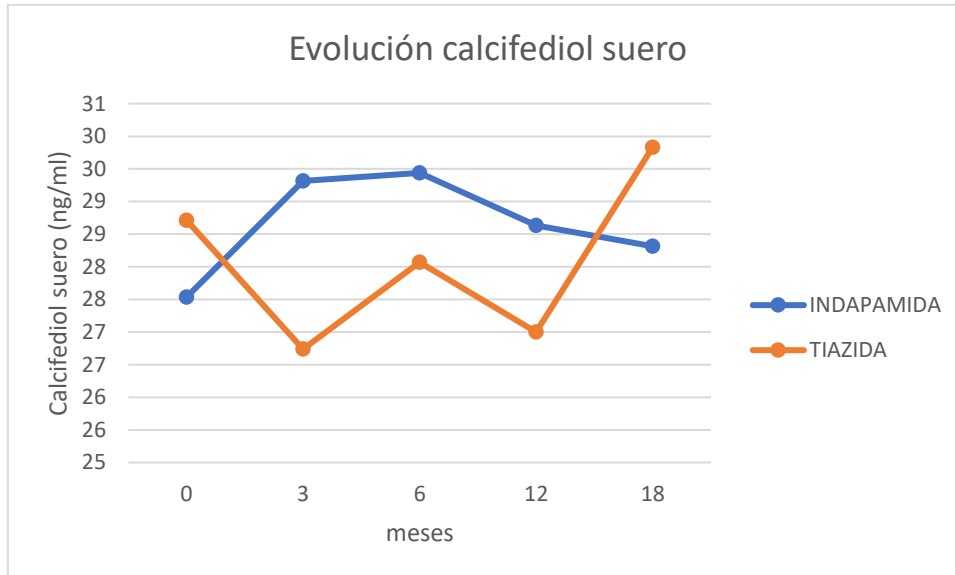


Figura 50. Evolución de la media de calcifediol en suero de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.

5.2.2.1.3.13. Hormona paratiroidea.

Cuando se comparó la evolución de la concentración media de hormona paratiroidea en sangre en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses entre ambos grupos de tratamiento no se encontraron diferencias significativas ($p=0.894$).

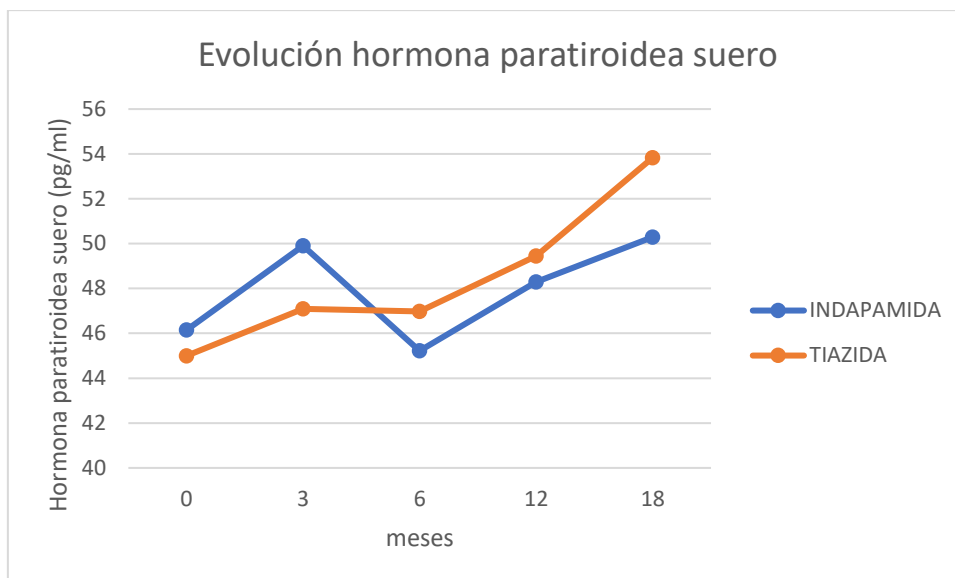


Figura 51. Evolución de la media de hormona paratiroidea en suero de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.

5.2.2.1.3.14. β -crosslaps.

En cuanto a la evolución de la concentración media de β -crosslaps en sangre en los estudios metabólicos pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses entre los dos grupos de tratamiento no se encontraron diferencias significativas ($p=0.936$).

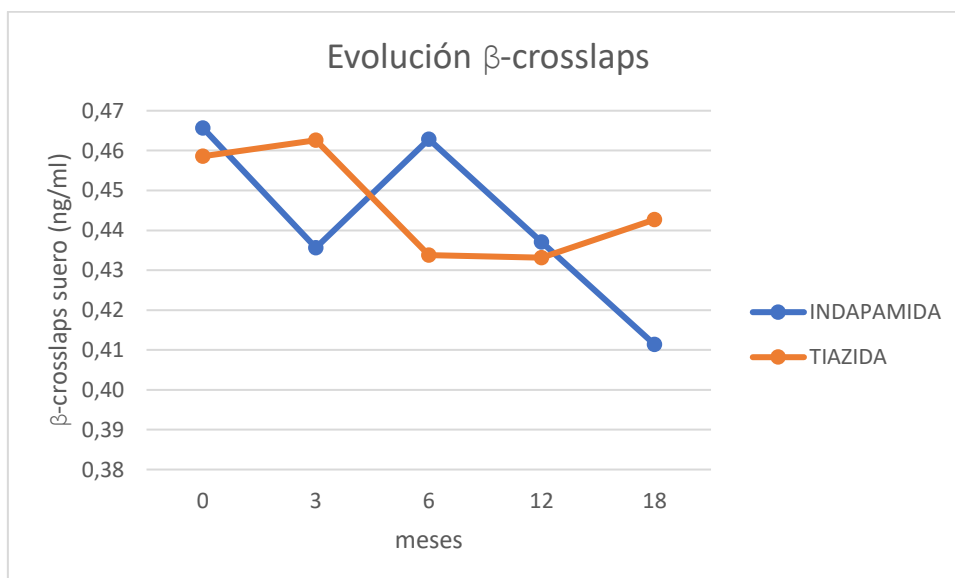


Figura 52. Evolución de la media de β -crosslaps en suero de los pacientes tratados con hidroclorotiazida e indapamida.

5.3. Análisis de la evolución de la tensión arterial.

La tensión arterial sistólica (TAS) media pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes tratados con indapamida fue de 126.6 mmHg (DE 7.6), 127.2 mmHg (DE 6.4), 126.3 mmHg (DE 5.6), 125.3 mmHg (DE 3.7) y 124.7 mmHg (DE 4.1), respectivamente; siendo la tensión arterial diastólica (TAD) media de 67 mmHg (DE 5.9), 65.9 mmHg (DE 5.6), 65.1 mmHg (DE 4.4), 63.6 mmHg (DE 4.4) y 63.2 mmHg (DE 3.5), respectivamente.

La media de TAS de los pacientes tratados con hidroclorotiazida pre-tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses fue de 130.2 mmHg (DE 8.3), 128.2 mmHg (DE 6.3), 126.6 mmHg (DE 5.9), 125.4 mmHg (DE 4.5) y 123.9 mmHg (DE 3.5), respectivamente; siendo la TAD media de 66.7 mmHg (DE 4.6), 65.4 mmHg (DE 4.2), 64.8 mmHg (DE 4.1), 64.1 mmHg (DE 3.8) y 62.8 mmHg (DE 3.8), respectivamente.

Se encontraron diferencias significativas en la evolución de la TAS ($p=0.049$) y TAD ($p<0.001$) de los pacientes tratados con indapamida y en la evolución de la TAS ($p<0.001$) y TAD ($p<0.001$) de los pacientes tratados con hidroclorotiazida, pero no en la comparación entre ambos grupos de tratamiento (TAS $p=0.452$; TAD $p=0.785$).

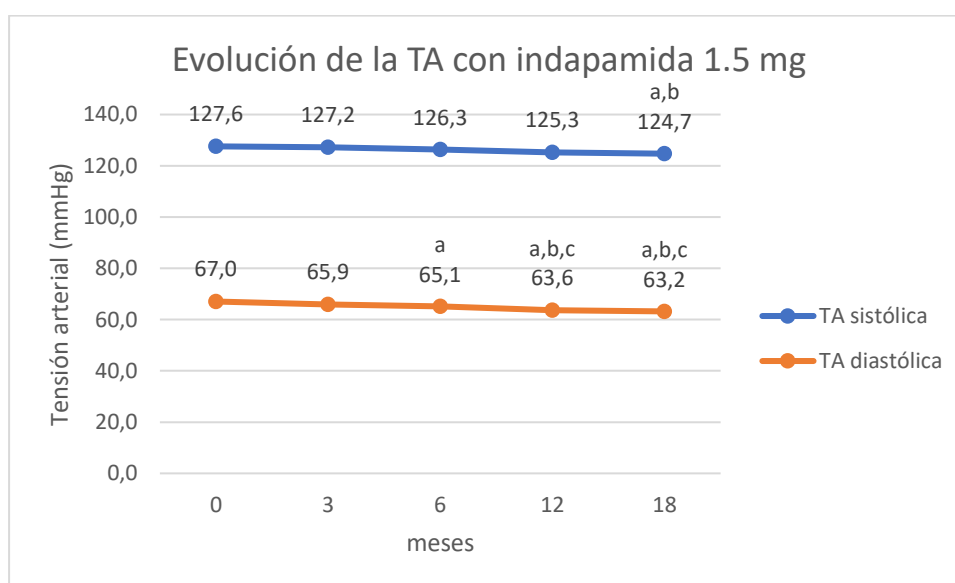


Figura 53. Evolución de la media de TAS y TAD de los pacientes tratados con indapamida. a: $p<0.05$ vs valor correspondiente al pretratamiento; b: $p<0.05$ vs valor correspondiente a los 3 meses; c: $p<0.05$ vs valor correspondiente a los 6 meses; d: $p<0.05$ vs valor correspondiente a los 12 meses.

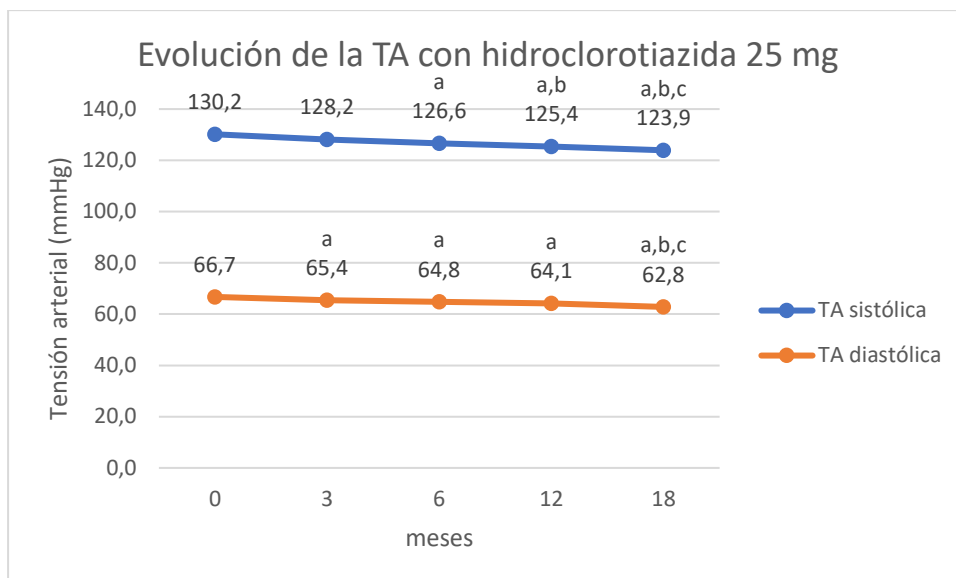


Figura 54. Evolución de la media de TAS y TAD de los pacientes tratados con hidroclorotiazida. a: $p < 0.05$ vs valor correspondiente al pretratamiento; b: $p < 0.05$ vs valor correspondiente a los 3 meses; c: $p < 0.05$ vs valor correspondiente a los 6 meses; d: $p < 0.05$ vs valor correspondiente a los 12 meses.

5.4. Análisis de los eventos adversos.

De los 53 y 48 pacientes incluidos en el grupo de tratamiento con indapamida e hidroclorotiazida, respectivamente, 12 pacientes tratados con indapamida y 6 pacientes tratados con hidroclorotiazida no completaron el seguimiento. De estos, 4 pacientes (7.55%) del grupo indapamida no acudieron a los controles sin especificar el motivo y 8 pacientes (15%) abandonaron el tratamiento por los motivos descritos anteriormente (prurito cutáneo, mareo, poliuria, malestar), los cuales consideramos eventos adversos del fármaco. Por otro lado, 3 pacientes (6.2%) del grupo hidroclorotiazida no acudieron a las visitas de control y 2 pacientes (4.2%) abandonaron el tratamiento por motivos similares a los indicados en el grupo indapamida (prurito y malestar). Sin embargo, en el grupo de pacientes tratados con hidroclorotiazida, una mujer (2.1%) presentó una hipopotasemia moderada (2.6 mEq/L) con repercusión en el electrocardiograma que derivó en la suspensión del fármaco. Este fue el único evento adverso grave objetivado durante la inclusión y seguimiento de los pacientes de ambos grupos de tratamiento. A pesar de ello, no se objetivaron diferencias entre grupos en relación con los pacientes que no completaron el seguimiento por no acudir a los controles o presentar eventos adversos (Tabla 6).

De los 83 pacientes que completaron los 18 meses de seguimiento, 41 pacientes en el grupo indapamida y 42 pacientes en el grupo hidroclorotiazida, se observaron eventos adversos en 4 pacientes.

En el grupo de pacientes tratados con indapamida 2 pacientes (4.87%) presentaron eventos adversos:

- 1 paciente mujer expresó tener cierto grado de estreñimiento.
- 1 paciente varón presentó una hiperuricemia (> 8 mg/dl) durante todo el tratamiento no presente en el estudio basal (7,1 mg/dl).

En el grupo de pacientes tratados con hidroclorotiazida 2 pacientes (4.76%) presentaron eventos adversos:

- 1 paciente varón y 1 paciente mujer presentaron una hipertrigliceridemia (> 200 mg/dl) durante todo el tratamiento no presente en el estudio basal.

No se objetivaron diferencias significativas en relación con los eventos adversos totales ni las pérdidas de seguimiento entre ambos grupos de tratamiento (Tabla 6).

INDAPAMIDA (n=53)		HIDROCLOROTIAZIDA (n=48)		
Número de pacientes con eventos adversos, %		Número de pacientes con eventos adversos, %		<i>p</i>
Al inicio del tratamiento	8 (15%) 2 prurito 3 mareo 1 poliuria 2 malestar	Al inicio del tratamiento	3 (6.25%) 1 prurito 1 malestar 1 hipopotasemia	0.154
Durante el seguimiento	2 (3.8%) 1 estreñimiento 1 hiperuricemia	Durante el seguimiento	2 (4.2%) 2 hipertrigliceridemia	0.919
Total	10 (18.8%)	Total	5 (10.45%)	0.233
Pérdida de seguimiento con indapamida		Pérdida de seguimiento con hidroclorotiazida		
	4 (7.55%)		3 (6.25%)	0.798

Tabla 6. Eventos adversos y pérdidas de seguimiento objetivadas en ambos grupos de tratamiento.

5.5. Análisis de los eventos litiásicos.

De los 83 pacientes que completaron el seguimiento, 15 presentaron eventos litiásicos durante el tratamiento sin haber diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento ($p=0.8152$):

- 7 pacientes (8.4%) presentaron una expulsión de litiasis sin dolor: 3 pacientes tratados con indapamida y 4 pacientes tratados con hidroclorotiazida
- 8 pacientes (9.6%) presentaron molestias abdominales o dolor leve autolimitado durante el seguimiento: 4 pacientes tratados con indapamida y 4 pacientes tratados con hidroclorotiazida.

De los 7 pacientes que presentaron eventos litiásicos tratados con indapamida, 6 (85.7%) presentaron solamente 1 evento y un paciente (14.3%) presentó 2 eventos. De los 8 pacientes tratados con hidroclorotiazida que presentaron algún evento litiásico, 6 (75%) presentaron 1 evento y 2 (25%) presentaron 2 eventos. La mediana de eventos litiásicos de todos los pacientes, sin haber diferencias entre grupos, pre tratamiento era de 2 (1-5) y durante el tratamiento de 1 (1-2).

Ninguno de los pacientes fue intervenido quirúrgicamente, siendo todos los eventos litiásicos tratados con tratamiento médico.

5.6. Análisis de la adherencia al tratamiento.

De todos los pacientes que se incluyeron en el estudio 4 pacientes (7.55%) del grupo indapamida no acudieron a los controles sin especificar motivo y 8 pacientes (15%) abandonaron el tratamiento por eventos adversos ya descritos anteriormente. Por otro lado, 3 pacientes (6.2%) incluidos en el grupo hidroclorotiazida no acudieron a los controles, 2 pacientes (4.2%) abandonaron el tratamiento por malestar general o prurito cutáneo autolimitado y a 1 paciente (2%) se le tuvo que suspender el fármaco por un evento adverso grave.

Una vez excluidos estos pacientes del seguimiento, se comprobó una correcta adherencia al tratamiento de todos los 83 pacientes que sí lo completaron mediante una entrevista clínica repetida en cada visita de control y la comprobación de la correcta retirada del fármaco de la farmacia mediante la tarjeta sanitaria electrónica. A pesar de encontrarse 4 eventos adversos durante el seguimiento de esta población, estos no derivaron en la suspensión o abandono del fármaco.

Con estos datos podemos concluir que el 77.4% de pacientes (41 de 53) tratados con indapamida vs el 87.6% de pacientes (42 de 48) tratados con hidroclorotiazida presentaron una buena adherencia terapéutica, sin haber diferencias entre grupos ($p=0.184$).

	INDAPAMIDA (n=53)	HIDROCLOROTIAZIDA (n=48)	<i>p</i>
Abandono por eventos adversos, %	8 pacientes (15%)	3 pacientes (6.2%)	0.154
Abandono por pérdida de seguimiento, %	4 pacientes (7.55%)	3 pacientes (6.2%)	0.798
Total pacientes con buena adherencia, %	41 pacientes (77.4%)	42 pacientes (87.6%)	0.184

Tabla 7. Desglose de la adherencia terapéutica de la población estudiada.

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN.

La enfermedad litiásica es un trastorno para la salud que afecta la calidad de vida de muchas personas en todo el mundo, cuya tendencia a la recurrencia y su aumento en la prevalencia e incidencia en los últimos años ha hecho poner el foco en su prevención y tratamiento (1).

La HI es la alteración metabólica más común en los pacientes litiásicos, especialmente en los productores de litiasis cálcicas (52). Este trastorno, caracterizado por un incremento en la excreción urinaria de calcio (>250 mg/día en mujeres, >300 mg/día en hombres, o bien mayor a 4 mg/kg peso en ambos géneros) en ausencia de hipercalcemia y de otras causas conocidas de hipercalciuria, está caracterizado por una alteración en el transporte de calcio en el intestino, riñón y hueso, favorecida por la combinación de múltiples alteraciones genéticas y dietéticas (52) (36) (37).

El manejo de los pacientes con HI es importante en la prevención de la recurrencia de nuevos eventos litiásicos. La disminución de la supersaturación urinaria requiere de múltiples intervenciones, las cuales incluyen el aumento de la ingesta hídrica, asesoramiento dietético y tratamiento farmacológico (92) (136). Varios fármacos han sido descritos para disminuir los niveles de calciuria o su índice de cristalización urinaria, como la hidroclorotiazida o la indapamida, los cuales han demostrado su eficacia para el tratamiento de la HI (117) (119) (120). Sin embargo, el porcentaje de eventos adversos de ambos medicamentos difieren por lo que, a igual descenso de calciuria, este factor podría determinar el fármaco de elección para el tratamiento de los pacientes con HI. Por eso, el estudio comparativo de distintos fármacos para el tratamiento de la HI es crucial para identificar la mejor opción terapéutica.

En esta tesis se compararon los efectos sobre la calciuria y otros parámetros del estudio metabólico en orina de 24 horas y sangre, así como los eventos adversos de 25 mg de hidroclorotiazida/día vs 1.5 mg de indapamida/día para el tratamiento de la HI. Además, se evaluó la adherencia terapéutica para cada uno de los medicamentos. Se observa, como se discutirá a continuación, que existen algunas diferencias en la evolución de la composición bioquímica de la orina de 24 horas y sangre, así como en las tasas de abandono y eventos adversos, las cuales pueden influenciar la elección del fármaco para el tratamiento de la HI.

6.1. Análisis de la población estudiada.

En nuestro estudio se incluyeron 101 pacientes, 53 en el grupo indapamida y 48 en el grupo hidroclorotiazida, las características sociodemográficas y antecedentes litíasicos de los cuales fueron comparables, como se evidencia en las Tablas 4 y 5.

De todos los pacientes incluidos, 12 del grupo indapamida y 6 del grupo hidroclorotiazida no completaron el seguimiento por no acudir a los controles o presentar eventos adversos. Sin embargo, no se objetivaron diferencias entre grupos en relación con los pacientes que no completaron el seguimiento por eventos adversos ($p=0.154$) o no acudir a los controles ($p=0.798$).

Finalmente se analizaron los estudios metabólicos de los 83 pacientes que completaron el seguimiento, 41 del grupo indapamida y 42 del grupo hidroclorotiazida.

6.2. Análisis de los estudios metabólicos.

Uno de los objetivos de este estudio fue detectar los cambios y monitorizar la evolución de los diferentes parámetros del estudio metabólico de los pacientes con HI tratados con hidroclorotiazida 25 mg/día vs indapamida 1.5 mg/día durante los 18 meses de seguimiento.

6.2.1. Volumen orina 24 horas.

La sobresaturación urinaria de los pacientes litíasicos es uno de los principales factores que promueven la formación de cálculos. El incremento de la ingesta hídrica es una medida importante para la disminución de la sobresaturación urinaria, la prevención de la enfermedad litíásica y su recurrencia (32). En nuestro estudio no se objetivaron diferencias en la media de diuresis de 24 horas entre ambos grupos a lo largo del seguimiento ($p=0.254$) ni en la evolución de la misma en cada grupo de tratamiento (indapamida ($p=0.822$), hidroclorotiazida ($p=0.238$)) a pesar de la toma de fármacos con potencial poder diurético.

Ambos grupos pretratamiento resultaron comparables y la inclusión en el estudio y la toma de los medicamentos no resultó en un cambio en la ingesta hídrica de los pacientes ni en diferencias significativas en el volumen de diuresis a lo largo del seguimiento.

6.2.2. Calcio orina 24 horas.

La hipercalcemia es la anomalía metabólica más frecuentemente encontrada en pacientes litiásicos y es la alteración presente en todos los pacientes incluidos en nuestro estudio. Uno de los objetivos fue evaluar y comparar la evolución de la misma a lo largo del tratamiento con indapamida 1.5 mg/día vs hidroclorotiazida 25 mg/día.

En la literatura existen escasos estudios que comparen el tratamiento con hidroclorotiazida vs indapamida para el tratamiento de la HI. Lemieux G et al en un estudio publicado en 1986 evaluó el efecto de la indapamida a una dosis de 2.5 mg/día durante 3 meses en 26 pacientes con HI, constatando un descenso del 52% ($p < 0.05$) en la excreción urinaria de calcio, con un aumento de la calciuria a valores pretratamiento cuando se interrumpió el fármaco. Este descenso en la calciuria no fue significativamente diferente a la observada en los pacientes tratados previamente con hidroclorotiazida a una dosis de 100 mg/día, con una disminución de la calciuria del 50% (125).

Martins MC et al en un estudio realizado en 1996 en el que se comparó el tratamiento de 12 pacientes con HI con hidroclorotiazida 50 mg/día vs indapamida 2.5 mg/día durante 3 meses de seguimiento objetivó un descenso de la calciuria con ambos fármacos ($p < 0.005$) sin haber diferencias en el descenso de la misma entre ambos medicamentos. Además, cuando se compararon los efectos sobre la calciuria de diferentes dosis de hidroclorotiazida (50 mg/día vs 25 mg/día vs 12.5 mg/día) se evidenció un descenso significativo de la calciuria con 50 mg/día ($p < 0.001$) (comparable con el descenso visto con 2.5 mg/día de indapamida) y 25 mg/día ($p < 0.05$), aunque en este último grupo el descenso fue menor. Sin embargo, no se objetivó un descenso significativo del calcio urinario con 12.5 mg/día de hidroclorotiazida (119).

En nuestro estudio, tal y como describimos anteriormente, ambos medicamentos consiguieron una disminución significativa de la calciuria hasta niveles dentro de la normalidad, sin encontrar diferencias significativas en la comparación de la evolución de la calciuria entre ambos grupos de tratamiento ($p = 0.368$) ni en las medias de disminución de la concentración de calcio urinario a los 18 meses de tratamiento (grupo indapamida -38.41% vs grupo hidroclorotiazida -33.87%, ($p = 0.145$)). Sin embargo, un mayor porcentaje de pacientes tratados con indapamida (90.24% vs 85.71% en el grupo hidroclorotiazida) presentaron una calciuria dentro de los límites de la normalidad a los 18 meses de tratamiento, sin ser esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.5262$).

Además, pudimos observar una disminución muy temprana de la calciuria a los 3 meses del inicio de ambos medicamentos, siendo más acusada en el grupo de tratamiento con hidroclorotiazida

(-28.75% vs grupo indapamida -22.74%), sin ser esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.610$). Sin embargo, la media de calcio en orina de 24 horas de los pacientes tratados con hidroclorotiazida 25 mg/día se mantuvo dentro de los límites de la normalidad desde los 3 meses del inicio del tratamiento, siendo necesario esperar a los 6 meses para ver este mismo efecto en los pacientes tratados con indapamida 1.5 mg/día, tal y como objetivamos en la Figura 29. De esta observación podemos sugerir que ambos medicamentos son eficaces para la disminución de la calciuria hasta valores dentro de la normalidad, siendo la hidroclorotiazida 25 mg/día más precoz en su efecto.

Desde nuestro conocimiento, este es el primer estudio que compara dosis bajas de indapamida (1.5 mg/día) e hidroclorotiazida (25 mg/día) para el tratamiento de pacientes con HI. Además de tratarse de un estudio prospectivo con 18 meses de seguimiento, tampoco publicado en la literatura.

6.2.3. Citrato orina 24 horas.

El citrato es uno de los inhibidores de la cristalización más utilizados para el tratamiento de la litiasis urinaria ya que disminuye la formación de cálculos urinarios mediante diferentes mecanismos de acción. Este alcaliniza el medio y aumenta el pH urinario, aumenta la excreción de sodio a nivel del túbulo renal disminuyendo la excreción urinaria de calcio, se une al calcio iónico disminuyendo así la concentración del mismo para interactuar con el oxalato y el fosfato e inhibe la cristalización del oxalato de calcio (130) (131).

En nuestro estudio no se evidenciaron diferencias significativas en la evolución de la excreción media de citrato en orina de 24 horas para cada uno de los medicamentos ni en la comparación entre ambos grupos de tratamiento, tal y como objetivamos en la Figura 31. La excreción renal de citrato está influenciada por múltiples factores, siendo el pH urinario el que tiene un mayor impacto en la excreción renal del mismo. La acidosis disminuye la excreción renal de citrato ya que aumenta su reabsorción tubular e incrementa su transporte y oxidación a nivel mitocondrial, mientras que la alcalosis la aumenta (137). Por otro lado, la hipopotasemia, la cual provoca una acidosis intracelular, disminuye el pH tubular y puede ser un efecto secundario de los fármacos estudiados, produce una disminución de la excreción renal de citrato afectando la efectividad del tratamiento preventivo de la litiasis urinaria (138). En esta línea, el estudio multicéntrico publicado recientemente por Dhayat NA et al en el que se evaluaron diferentes dosis de hidroclorotiazida (12.5 mg, 25 mg, 50 mg) en 416 pacientes con litiasis cálcicas recurrentes con una mediana de seguimiento de 2.9 años evidenció un descenso en la excreción urinaria de

citrato (más acusado a mayor dosis de fármaco) en los pacientes tratados con tiazida respecto a los pacientes tratados con placebo (122).

En nuestro estudio no se objetivaron diferencias en la evolución del pH urinario en ninguno de los dos grupos de tratamiento ni en la comparación entre ellos. Por otro lado, a pesar de la tendencia al descenso de la potasemia, los valores medios de esta siempre se mantuvieron dentro del rango de la normalidad para ambos grupos de tratamiento, sin objetivar diferencias significativas entre los mismos ($p=0.478$). Por lo que estos dos factores no influenciaron la excreción urinaria de citrato en nuestra muestra, tal y como evidencian los resultados presentados.

6.2.4. Urato orina 24 horas.

Uno de los efectos adversos conocidos de la hidroclorotiazida y la indapamida es el aumento de los niveles en sangre de ácido úrico, ya que disminuyen su excreción a nivel urinario por un efecto directo en el túbulo proximal y la reducción del volumen extracelular. En nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas en la evolución de la uricosuria para cada uno de los medicamentos (indapamida $p= 0.371$, hidroclorotiazida $p= 0.058$) ni en la comparación entre ambos grupos de tratamiento ($p= 0.068$).

6.2.5. Fosfato orina 24 horas.

El balance del fosfato juega un papel en la formación de litiasis cálcicas. Los riñones excretan alrededor del 65% del fosfato absorbido. En condiciones normales, un 20% del fosfato filtrado se excreta, mientras el 80% es reabsorbido en el túbulo proximal. Tanto la vitamina D como la PTH ejercen el control hormonal del metabolismo del fosfato. Un aumento en la excreción renal de fosfato produce un descenso del fosfato sérico, lo que conlleva un incremento de 1,25-dihidroxitamina D y un posterior aumento de la absorción intestinal de calcio y fosfato con la consiguiente hipercalcemia (139).

En nuestro estudio no se encontraron diferencias en la evolución de la excreción urinaria de fosfato con la indapamida ($p=0.326$) ni cuando se compararon ambos grupos de tratamiento ($p=0.223$). Sin embargo, sí que encontramos diferencias a lo largo del tratamiento con hidroclorotiazida debido a un descenso en la media de excreción urinaria de fosfato a los 3 y 6 meses del inicio del tratamiento, que aumenta progresivamente hasta valores prácticamente pretratamiento a lo largo del seguimiento ($p=0.007$).

6.2.6. Magnesio orina 24 horas.

En la literatura se ha descrito un aumento en la excreción urinaria de magnesio con la administración de hidroclorotiazida (140). En nuestro estudio se encontraron diferencias significativas en la evolución de la excreción urinaria de magnesio durante el tratamiento con hidroclorotiazida ($p=0.033$) con un descenso inicial de la misma, manteniéndose posteriormente la media de excreción urinaria estable. Sin embargo, no se encontraron diferencias en la excreción urinaria de magnesio con la indapamida ($p=0.130$), ni cuando se compararon ambos grupos de tratamiento ($p=0.478$).

6.2.7. pH orina 2 horas.

El pH urinario juega un papel en la formación de las litiasis renales, las cuales son la consecuencia de la cristalización de diferentes sustancias. El ácido úrico cristaliza a un pH urinario <5.5 debido a la formación de cristales de ácido úrico insolubles. Por el contrario, el fosfato de calcio cristaliza como hidroxapatita a un pH urinario >6 . Sin embargo, la formación de cristales de oxalato de calcio no está influenciada por el pH urinario, ya que su solubilidad no se altera con los valores de pH fisiológicos y necesitan nucleantes heterogéneos como los cristales de hidroxapatita o ácido úrico para la formación de litiasis de oxalato de calcio (141).

En general, los fármacos diuréticos acidifican la orina. Por otro lado, tal y como hemos expuesto anteriormente, la dieta también tiene un papel en las variaciones del pH urinario, acidificándose con el consumo de proteínas animales y alcalinizándose con el consumo de vegetales.

En nuestro estudio no se encontraron diferencias en la evolución del pH en orina de 2 horas durante el tratamiento con indapamida ($p= 0.380$), hidroclorotiazida ($p= 0.356$), ni en la comparación entre ambos grupos ($p= 0.988$). Esta ausencia de variaciones significativas en el pH urinario de nuestros pacientes podría ser explicada por un mayor control de la dieta por parte de los mismos inherente al hecho de haber sido incluidos en el estudio y estar bajo seguimiento analítico estrecho por parte del equipo médico.

6.2.8. Calcio orina 2 horas.

Mientras que sí se encontraron diferencias significativas en la evolución de la concentración de calcio en orina de 24 horas para ambos grupos de tratamiento, no se encontraron diferencias en la concentración media de calcio en orina de 2 horas en los estudios metabólicos de los pacientes tratados con indapamida ($p=0.355$), hidroclorotiazida ($p=0.672$), ni en la comparación entre ambos grupos ($p=0.975$).

6.2.9. Citrato orina 2 horas.

En nuestro estudio no se objetivaron diferencias en la concentración de citrato en orina de 2 horas en los pacientes tratados con indapamida ($p=0.117$), pero sí en los pacientes tratados con hidroclorotiazida con un ascenso progresivo de la misma ($p=0.002$) y cuando se compararon ambos grupos de tratamiento, encontrándose las diferencias a partir de los 6 meses de tratamiento ($p=0.003$). En este caso el aumento de concentración de citrato en orina fue mayor en el grupo hidroclorotiazida que en el grupo indapamida, a diferencia de lo que se objetivó en la valoración de la excreción de citrato en orina de 24 horas. Debemos tener en cuenta que estos valores pueden estar influenciados por la ingesta oral previa a la realización de la micción de orina de 2 horas.

6.2.10. Glucosa suero.

La hiperglucemia y desarrollo de diabetes mellitus es un efecto secundario poco frecuente pero descrito en la literatura como consecuencia de la toma de fármacos tiazídicos (122). Sin embargo, en nuestro estudio no se observaron diferencias en la evolución de la glucemia en el seguimiento de los pacientes tratados con indapamida ($p=0.143$), hidroclorotiazida ($p=0.342$), ni en la comparación entre ambos grupos de tratamiento ($p=0.815$).

6.2.11. Creatinina suero.

La alteración de la función renal también es un efecto adverso poco frecuente pero descrito tanto para la indapamida como para la hidroclorotiazida, hecho por el cual se despiertan dudas respecto al uso de estos fármacos a largo término para el tratamiento de la HI (122). En nuestro estudio, no se objetivaron variaciones significativas de la creatinina a lo largo del seguimiento con ambos fármacos.

6.2.12. Calcio suero.

La muestra de pacientes seleccionados para nuestro estudio partía de unos valores de calcio sérico dentro de la normalidad, el cual era un criterio de inclusión. A pesar de haber sido descrita la hipercalcemia como un posible efecto adverso de ambos tratamientos en estudio (ANEXO I, II), durante el seguimiento objetivamos una ausencia de diferencias en la evolución de la calcemia en los estudios metabólicos de los pacientes tratados con indapamida ($p= 0.558$), hidroclorotiazida ($p= 0.061$) o en la comparación entre ambos grupos de tratamiento ($p= 0.600$).

6.2.13. Urato suero.

Uno de los efectos metabólicos de las tiazidas es la hiperuricemia, con aumentos en los niveles de urato sérico descritos de hasta un 35% (142). Este aumento en los niveles de uricemia

también ha sido asociado a un aumento del riesgo de desarrollo de diabetes secundario a la posible hipopotasemia inducida por estos fármacos (143). Por otro lado, la indapamida también puede aumentar los niveles de urato sérico, como vemos en el estudio publicado por Alonso D et al con un aumento del 19% en pacientes tratados con indapamida 1.5 mg/día (129).

En nuestro estudio se vio un aumento significativo en la concentración de urato sérico en los pacientes tratados con indapamida ($p=0.003$) (con un aumento medio del 16.92% a los 18 meses de tratamiento) e hidroclorotiazida ($p=0.001$) (con un aumento medio del 10.12% a los 18 meses de tratamiento). Sin embargo, la concentración media de urato sérico para ambos fármacos se mantuvo dentro de los límites de la normalidad durante todo el seguimiento y no se encontraron diferencias significativas cuando se comparó la evolución entre ambos grupos de tratamiento ($p=0.618$).

6.2.14. Fosfato suero.

La muestra de pacientes de nuestro estudio partía de valores de fosfato en suero dentro de la normalidad. Durante el seguimiento de ambos tratamientos objetivamos diferencias significativas en la concentración de fosfato sérico en los pacientes tratados con indapamida ($p<0.001$), con un descenso progresivo. Sin embargo, no se encontraron diferencias en la evolución de fosfato sérico durante el transcurso del tratamiento con hidroclorotiazida ($p=0.178$) ni cuando se comparó la evolución entre ambos grupos de tratamiento ($p=0.676$).

6.2.15. Magnesio suero.

El magnesio, como el citrato, es un inhibidor de la cristalización urinaria dado que compite con el calcio para unirse con el oxalato urinario para formar el complejo magnesio-oxalato, el cual es más soluble que el complejo calcio-oxalato. Además, el magnesio se une al oxalato en el tracto gastrointestinal inhibiendo su absorción. Por otro lado, también se ha visto que el magnesio tiene un papel en el metabolismo del citrato, ya que un aumento en el magnesio sérico disminuye la reabsorción tubular de citrato, aumentando así mismo la excreción urinaria del mismo (144).

En nuestro estudio se encontraron diferencias significativas en la concentración de magnesio sérico en los pacientes tratados con indapamida con un leve descenso a partir de los 3 meses de tratamiento ($p=0.003$), pero no en los pacientes tratados con hidroclorotiazida ($p=0.914$) ni cuando se compararon ambos grupos de tratamiento ($p=0.346$).

6.2.16. Sodio suero.

Tanto la hidroclorotiazida como la indapamida inhiben la reabsorción renal de sodio principalmente a nivel de túbulo contorneado distal aumentando su excreción urinaria. En nuestro estudio se encontraron diferencias significativas en la concentración de sodio sérico en los pacientes tratados con indapamida ($p=0.024$) con un descenso progresivo del mismo a lo largo del tratamiento (siempre con valores dentro del rango de la normalidad) y un aumento posterior a los 18 meses de seguimiento. Sin embargo, no se encontraron diferencias en los pacientes tratados con hidroclorotiazida ($p=0.943$) ni cuando se compararon ambos grupos de tratamiento ($p=0.755$).

6.2.17. Potasio suero.

La depleción de potasio con hipopotasemia es el principal riesgo de los diuréticos tiazídicos y los relacionados con estos como la indapamida, aumentando también la excreción urinaria del mismo. En nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas en la evolución de la concentración de potasio sérico en los pacientes tratados con indapamida ($p=0.369$) ni en la comparación entre ambos grupos de tratamiento ($p=0.478$). Pero sí en la evolución de la concentración sérica media de potasio durante el tratamiento con hidroclorotiazida a partir de los 3 meses de tratamiento ($p=0.001$) con una disminución de la misma durante el seguimiento, siempre con valores dentro de la normalidad. Sin embargo, a uno de los pacientes incluidos en el brazo de tratamiento hidroclorotiazida se le tuvo que suspender el tratamiento por presentar una hipopotasemia moderada de 2.6 mEq/L con repercusión en el electrocardiograma. Este es el único efecto adverso grave objetivado en la evolución de nuestro estudio.

6.2.18. Colesterol LDL suero.

Los diuréticos tiazídicos también se han asociado a alteraciones en el colesterol LDL y triglicéridos, con un aumento de sus valores. Un estudio publicado en 2003 en el que se valoraba el perfil lipídico en pacientes tratados con hidroclorotiazida 25 mg/día objetivó a los 12 meses de tratamiento un aumento en el ratio LDL/HDL, el cual es un predictor de aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular, así como en el ratio apolipoproteína B/A1 (145).

En nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas en la evolución de la concentración sérica media de colesterol LDL durante el tratamiento con indapamida ($p=0.083$). Sin embargo, sí se encontraron diferencias significativas en la evolución de la concentración sérica media de colesterol LDL durante el tratamiento con hidroclorotiazida ($p=0.005$), con una disminución progresiva, y en la comparación entre ambos grupos de tratamiento ($p=0.018$) con una disminución del 6.08% en el grupo indapamida y del 8.62% en el grupo hidroclorotiazida a

los 18 meses de tratamiento, en contra a lo descrito en la literatura. Esta disminución de los valores de colesterol LDL podría ser debida a que los pacientes de nuestra muestra, al estar bajo controles analíticos estrechos, prestaron más atención a su dieta y por consiguiente limitaron el consumo de ciertos alimentos. Esta mayor disminución de la concentración sérica de LDL con la hidroclorotiazida podría hacer elegir este fármaco en los pacientes con un mayor número de factores de riesgo cardíaco.

6.2.19. Colesterol HDL suero.

En nuestro estudio no se encontraron diferencias en la concentración sérica media de colesterol HDL en el seguimiento de los pacientes tratados con indapamida ($p=0.56$), hidroclorotiazida ($p=0.342$), ni en la comparación entre ambos grupos ($p=0.212$).

6.2.20. Triglicéridos suero.

En la literatura también han sido descritos cambios en la concentración de triglicéridos en sangre de los pacientes tratados con diuréticos tiazídicos con una tendencia al aumento en su concentración, no siempre presente en los pacientes tratados con indapamida (146).

A pesar de no encontrarse diferencias en la concentración media de triglicéridos en sangre de los pacientes tratados con hidroclorotiazida ($p=0.072$), indapamida ($p=0.229$) ni en la comparación entre ambos ($p=0.933$) en nuestro estudio, sí que se observó una tendencia al aumento de la misma para ambos tratamientos, siendo más acusada para el grupo hidroclorotiazida.

6.2.21. Calcifediol.

En nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas en la evolución de la concentración sérica media de calcifediol durante el tratamiento con indapamida ($p=0.651$), hidroclorotiazida ($p=0.217$), ni cuando se compararon ambos grupos de tratamiento ($p=0.793$).

6.2.22. Hormona paratiroidea.

Tanto la hidroclorotiazida como la indapamida pueden producir un aumento del calcio plasmático, que a su vez produce la activación del receptor sensible al calcio de las células paratiroideas, disminuyendo así la producción de PTH (ANEXO I, II).

En nuestro estudio no se objetivaron diferencias en la evolución de la calcemia en los estudios metabólicos de los pacientes tratados con indapamida o hidroclorotiazida. Sin embargo, se encontraron diferencias significativas en la concentración sérica media de PTH en los pacientes tratados con hidroclorotiazida ($p=0.003$) con un aumento progresivo de la misma a lo largo del

tratamiento (siempre con valores dentro del rango de la normalidad). Por el contrario, no se encontraron diferencias en la evolución de la concentración sérica media de PTH en los pacientes tratados con indapamida ($p=0.281$) ni cuando se compararon ambos grupos de tratamiento ($p=0.894$).

Este aumento progresivo de la concentración sérica media de PTH encontrada en los pacientes tratados con hidroclorotiazida podría ser explicada por la existencia de mutaciones en el receptor sensible al calcio en nuestros pacientes que alteren su funcionalidad y sensibilidad al mismo activando la PTH de forma equivocada (147).

6.2.23. β -crosslaps suero.

La hipercalciuria es la alteración urinaria más frecuentemente asociada a la pérdida de masa mineral ósea. Los principales marcadores de remodelado óseo estudiados en los pacientes formadores de litiasis cálcicas son la fosfatasa alcalina y osteocalcina como marcadores de formación ósea, y la hidroxiprolina y β -crosslaps como marcadores de resorción ósea. La resorción ósea presente en los pacientes con HI se evidencia con el aumento sérico de los β -crosslaps, el cual nos indica que la resorción ósea está aumentada respecto a la formación con la consiguiente pérdida de masa mineral ósea (148). Además, se ha descrito una correlación negativa entre los valores de β -crosslaps y los T-score de cadera y columna lumbar en la densitometría ósea. Por lo que a mayor concentración de β -crosslaps, menor es el T-score y mayor es la pérdida de masa mineral ósea (149).

Los efectos beneficiosos de los diuréticos tiazídicos a nivel óseo han sido demostrados en los adultos formadores de litiasis. Estos fármacos tienen un efecto a nivel óseo similar al producido con la administración de calcio y vitamina D, aumentando la masa mineral ósea y disminuyendo el riesgo de formación de litiasis relacionadas con la hipercalciuria (150). Además, se ha visto que las tiazidas tienen un efecto protector para las fracturas de cadera secundarias a la osteoporosis, efecto que desaparece a los 4 meses de suspender el tratamiento (151).

En nuestro estudio se encontraron diferencias significativas en la evolución de la concentración sérica media de β -crosslaps durante el tratamiento con indapamida ($p=0.049$), con un descenso progresivo en su concentración que puede estar relacionado con un efecto protector de este fármaco a nivel óseo. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la evolución de la concentración sérica media de β -crosslaps durante el tratamiento con hidroclorotiazida ($p=0.376$), a pesar de una tendencia también al descenso, ni en la comparación entre ambos grupos de tratamiento ($p=0.936$). Este hecho podría hacer decantar nuestra elección de fármaco para el tratamiento de la hipercalciuria en los pacientes que se sospeche que esta pueda estar

ligada a un excesivo recambio óseo, teniendo en cuenta que la indapamida aparentemente tiene un efecto protector identificado con el descenso significativo de β -crosslaps descrito.

6.3. Análisis de la evolución de la tensión arterial.

En referencia a la evolución de la tensión arterial media de los pacientes estudiados, a pesar de objetivar un descenso estadísticamente significativo tanto de la TAS como de la TAD con ambos fármacos, sin haber diferencias entre grupos, ninguno de los medicamentos provocó una hipotensión arterial en los pacientes; siempre situándose la TAS media >120 mmHg y la TAD media >60 mmHg.

6.4. Análisis de los eventos adversos.

Los eventos adversos del tratamiento con hidroclorotiazida 25 mg son poco frecuentes (<10%) y generalmente están relacionados con la dosis, pudiendo ser minimizados usando la mínima dosis eficaz. Las reacciones adversas más frecuentemente observadas con este fármaco son la hipopotasemia y el aumento de lípidos en sangre, seguidas por la hiponatremia, hipomagnesemia, hiperuricemia o las erupciones cutáneas (ANEXO I). Por otro lado, el tratamiento con indapamida 1.5 mg conlleva menos proporción de eventos adversos, siendo la hipopotasemia la reacción adversa más frecuente (ANEXO II).

12 pacientes de los 53 incluidos en el grupo de tratamiento con indapamida y 6 pacientes de los 48 incluidos en el grupo hidroclorotiazida no completaron el seguimiento por diferentes motivos. De estos, 4 pacientes (7.55%) del grupo indapamida no acudieron a los controles sin especificar el motivo y 8 pacientes (15%) abandonaron el tratamiento por los motivos descritos anteriormente (prurito cutáneo, mareo, poliuria, malestar), los cuales consideramos eventos adversos del fármaco. Por otro lado, 3 pacientes (6.2%) del grupo hidroclorotiazida no acudieron a las visitas de control y 2 pacientes (4.2%) abandonaron el tratamiento por motivos similares a los indicados en el grupo indapamida (prurito y malestar). Sin embargo, a uno de los pacientes (2.1%) del grupo hidroclorotiazida se le suspendió el tratamiento por presentar una hipopotasemia moderada de 2.6 mEq/L con repercusión en el electrocardiograma. Este fue el único evento adverso grave objetivado durante la inclusión y seguimiento de los pacientes de ambos grupos de tratamiento.

Durante el seguimiento de los pacientes tratados con indapamida un 4.87% (2 pacientes) presentaron algún tipo de evento adverso. Se detectó un paciente con una hiperuricemia mantenida (> 8 mg/dl) no presente al inicio del tratamiento, el cual es uno de los efectos adversos descritos con este fármaco. Por el contrario, no se objetivó ningún paciente con una hiperuricemia mantenida con la hidroclorotiazida, a pesar de un aumento medio de la concentración de urato sérico del 10.12% a los 18 meses de tratamiento en los pacientes tratados con este fármaco. Además, otra paciente refirió presentar cierto grado de estreñimiento durante el tratamiento con indapamida 1.5 mg, evento adverso descrito como poco frecuente.

Durante el seguimiento de los pacientes tratados con hidroclorotiazida un 4.76% (2 pacientes) presentaron algún evento adverso. Ambos pacientes presentaron una hipetrigliceridemia (> 200 mg/dl) durante todo el tratamiento no presente en el estudio basal, lo cual va en la misma línea de los datos publicados en la literatura (146).

Finalmente, si tenemos en cuenta todos los eventos adversos observados tanto en la inclusión de los pacientes (sin tener en cuenta los pacientes que no acudieron a los controles) como en el seguimiento, podemos concluir que 10 pacientes (18.8%) del grupo indapamida y 5 pacientes (10.45%) del grupo hidroclorotiazida presentaron eventos adversos relacionados con el fármaco, sin haber diferencias entre grupos. De ellos, 1 paciente (2.1%) del grupo hidroclorotiazida presentó un efecto adverso grave (hipopotasemia con repercusión en el electrocardiograma) que derivó en la suspensión del fármaco.

En base a lo visto en nuestro estudio podemos confirmar que ambos fármacos son seguros, encontrando más eventos adversos en el grupo de tratamiento con indapamida y más abandonos de tratamiento en base a estos en este mismo fármaco. Sin embargo, la hidroclorotiazida fue el único fármaco que provocó una reacción adversa grave que derivó en la suspensión del tratamiento por parte del equipo médico.

6.5. Análisis de los eventos litiásicos.

La hipercalcia es la alteración metabólica relacionada con un mayor riesgo de desarrollo de litiasis urinarias. Varios estudios han demostrado la eficacia de los diuréticos tiazídicos en la disminución de la excreción urinaria de calcio y los eventos litiásicos asociados a la misma (152) (153). Como ya se comentó anteriormente, dosis más bajas de estos fármacos tienen efectos similares sobre la calciuria disminuyendo el riesgo de efectos adversos asociados. Sin embargo,

no está claro si estas dosis bajas de hidroclorotiazida o indapamida tienen los mismos efectos en la prevención de eventos litiásicos que dosis más altas de estos fármacos. Un estudio realizado en 2018 en el que se compararon los efectos sobre los eventos litiásicos de dosis altas de hidroclorotiazida e indapamida vs dosis bajas de estos fármacos (≤ 12.5 mg de hidroclorotiazida y ≤ 1.25 mg de indapamida) no encontró diferencias en el riesgo de formación de litiasis (154). Más recientemente, el estudio publicado por Dhayat NA et al en el que se evaluó la eficacia del tratamiento con dosis estándar (50 mg) y dosis bajas (25 mg y 12.5 mg) de hidroclorotiazida en la prevención de la recurrencia de litiasis cálculas durante 3 años de seguimiento, mostró una ausencia de relación entre la dosis administrada de hidroclorotiazida y la recurrencia clínica o radiológica de litiasis urinarias. Sin embargo, solamente el 63% de la población estudiada presentaba hipercalciuria, lo que distingue esta población de la de nuestro estudio con las diferencias en la recurrencia de eventos litiásicos que un seguimiento más prolongado podría evidenciar. Además, el estudio evaluó la evolución de las litiasis cálculas de forma genérica, sin especificar si eran de COM, COD o litiasis mixtas, otro hecho que pudo haber facilitado la falta de traducción clínica del tratamiento con hidroclorotiazida (122).

Los 83 pacientes que completaron el seguimiento de nuestro estudio no presentaban diferencias entre grupos en relación con la mediana de eventos litiásicos pre tratamiento. Durante el seguimiento, 15 presentaron eventos litiásicos (expulsión de litiasis o dolor leve autolimitado): 7 pacientes del grupo indapamida (17%) y 8 del grupo hidroclorotiazida (19%), sin haber diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento. Ninguno de los pacientes precisó una derivación de la vía urinaria, siendo todos los eventos litiásicos tratados médicamente.

6.6. Análisis de la adherencia al tratamiento.

De los 53 pacientes incluidos en el grupo de tratamiento con indapamida 1.5 mg, 4 pacientes (7.55%) no acudieron a los controles y 8 pacientes (15%) abandonaron el tratamiento por eventos adversos (prurito autolimitado, mareo, poliuria o malestar general). Por otro lado, de los 48 pacientes del grupo hidroclorotiazida 25 mg 3 pacientes (6.2%) no acudieron a los controles, 2 pacientes (4.2%) abandonaron el tratamiento por malestar general o prurito cutáneo autolimitado y a 1 paciente (2%) se le tuvo que suspender el fármaco por un evento adverso grave.

De los 83 pacientes que completaron los 18 meses de seguimiento se comprobó una correcta adherencia al tratamiento mediante una entrevista clínica dirigida en cada visita de control y la correcta retirada del fármaco de la farmacia mediante la tarjeta sanitaria electrónica. Por ello,

podemos asumir una correcta adherencia terapéutica de ambos fármacos por parte de los pacientes durante el seguimiento, sin existir un abandono del tratamiento a pesar de los eventos adversos detectados.

Con todos estos datos objetivamos un mayor abandono del tratamiento por eventos adversos en la inclusión de los pacientes en el grupo de tratamiento con indapamida (15% vs 6.2%) y también un mayor abandono en este grupo si sumamos a estos pacientes los que no acudieron a los controles sin especificar motivo (22.55% vs 12.4%). Por lo que podemos concluir que los pacientes tratados con indapamida presentaron una menor adherencia al tratamiento (77.4% vs 87.6%), sin haber diferencias entre grupos ($p=0.184$).

6.7. Limitaciones del estudio.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio unicéntrico con una limitación del tamaño muestral. La inclusión de más centros hubiera derivado en un aumento del mismo que permitiría aportar más validez y consistencia a nuestros resultados.

En segundo lugar, a pesar de haber realizado un seguimiento suficiente de los pacientes para valorar los cambios en la calciuria y el resto de los parámetros del estudio metabólico, eventos adversos y adherencia terapéutica; un seguimiento más largo sería necesario para evaluar de forma más rigurosa la evolución de los eventos litíasicos en los pacientes de cada grupo de tratamiento. En consonancia con lo anterior, una valoración exhaustiva del estado litíásico mediante pruebas de imagen, preferiblemente mediante TC, permitiría valorar de forma precisa la evolución de las litiasis urinarias (desarrollo de nuevas litiasis o crecimiento de las preexistentes) durante ambos tratamientos.

Por otro lado, los eventos adversos descritos por los pacientes (malestar, mareo, poliuria, prurito) que derivaron en el abandono del tratamiento no fueron valorados por personal médico, por lo que pueden ser considerados poco objetivos o cuestionarse su relación con el fármaco estudiado.

Por último, la valoración de los estudios metabólicos se ha realizado en condiciones de dieta no controlada, lo que podría modificar la evolución de los diferentes parámetros analizados durante el seguimiento, tanto en orina como en sangre, y actuar como confusores de la efectividad real de cada fármaco estudiado.

6.8. Traslación del estudio a la práctica clínica.

La HI es la anomalía metabólica de origen genético más frecuentemente encontrada en pacientes litíasicos, el manejo de la cual es importante para la prevención de los eventos litíasicos de estos pacientes. La disminución de la supersaturación urinaria requiere de múltiples intervenciones, las cuales incluyen el aumento de la ingesta hídrica, asesoramiento dietético y tratamiento farmacológico. La hidroclorotiazida y la indapamida son los fármacos más utilizados para el tratamiento de la HI en la práctica clínica sin existir estudios comparativos sobre sus efectos a dosis bajas sobre los estudios metabólicos, reacciones adversas y adherencia terapéutica de estos pacientes.

Según hemos observado en este estudio, tanto el tratamiento con indapamida 1.5 mg/día como con hidroclorotiazida 25 mg/día consigue disminuir los valores de calciuria hasta situarlos dentro de la normalidad sin haber grandes diferencias en el resto de los parámetros del estudio metabólico de los pacientes con HI. Se puede destacar el efecto más rápido de la hidroclorotiazida, situándose la media de calciuria de la población estudiada dentro de los límites de la normalidad desde los 3 meses de tratamiento, lo que puede favorecer el tratamiento de pacientes con litiasis muy recidivantes en los que se quiera conseguir un control rápido de la hipercalciuria.

Además de efectivos, ambos fármacos son seguros con escasos eventos adversos. Durante el desarrollo y seguimiento de este estudio se observaron más eventos adversos en el grupo tratado con indapamida, así como más abandonos de tratamiento en relación con estos en este mismo grupo. Sin embargo, también se evidenciaron diferencias en la gravedad de los eventos adversos observados, con la presencia de una hipopotasemia moderada en uno de los pacientes tratados con hidroclorotiazida, siendo este el único grupo en el que se observó un evento adverso grave.

Por otro lado, la indapamida parece tener un efecto protector a nivel óseo, identificado con el descenso significativo de β -crosslaps en nuestro estudio, lo que podría hacer decantar nuestra elección de fármaco para el tratamiento de pacientes en los que se sospeche que la HI pueda estar ligada a un excesivo recambio óseo.

En la literatura no existen estudios randomizados comparativos que evalúen la eficacia de dosis bajas de hidroclorotiazida e indapamida para el tratamiento de la HI. Desde nuestro conocimiento, este trabajo es el primer estudio en el que se comparan los efectos de la hidroclorotiazida 25 mg/día y la indapamida 1.5 mg/día sobre el estudio metabólico, reacciones adversas y adherencia terapéutica de los pacientes con HI.

Serán necesarios más estudios que contrasten nuestros resultados con el fin de determinar cuál es el mejor abordaje terapéutico de los pacientes con hipercalcemia idiopática.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES.

1. La indapamida produce más eventos adversos en comparación con la hidroclorotiazida (18.8% vs 10.45%), a pesar de no haber diferencias significativas entre fármacos. Por otro lado, el único evento adverso grave (hipopotasemia moderada con repercusión en el electrocardiograma) que ha derivado en la suspensión del fármaco ha sido objetivado con la hidroclorotiazida.
2. El aumento de eventos adversos objetivado con la indapamida conlleva un mayor porcentaje de abandonos de tratamiento en este grupo y, por consiguiente, una disminución de la adherencia terapéutica (77.4% vs 87.6%).
3. Dosis bajas de indapamida (1.5 mg/día) e hidroclorotiazida (25 mg/día) consiguen una reducción muy importante de la calciuria hasta niveles dentro de la normalidad, sin provocar un aumento de la diuresis ni disminuir significativamente la presión arterial.
4. Un mayor porcentaje de pacientes tratados con indapamida (90.24% vs 85.71%) presentan una calciuria dentro de los límites de la normalidad a los 18 meses de tratamiento. Sin embargo, la hidroclorotiazida tiene un efecto más rápido, situándose la media de calciuria de la población estudiada dentro de los límites de la normalidad desde los 3 meses de tratamiento.
5. No se han evidenciado diferencias en la evolución de la citraturia, uricosuria, fosfaturia ni magnesiuuria entre ambos fármacos, siendo la evolución de las mismas estable a lo largo de los 18 meses de seguimiento.
6. No se ha objetivado un aumento de la media de glucemia ni empeoramiento de la función renal en ninguno de los fármacos estudiados.
7. El tratamiento con indapamida e hidroclorotiazida produce un aumento del urato en suero, sin haber diferencias significativas entre ambos fármacos.
8. No existen diferencias significativas en la evolución de la magnesemia, natremia ni potasemia entre ambos grupos de tratamiento durante los 18 meses de seguimiento. Sin embargo, una paciente presentó una hipopotasemia moderada al inicio de la administración de la hidroclorotiazida que derivó en la suspensión del fármaco.
9. Tanto la indapamida como la hidroclorotiazida provocan un descenso en el colesterol LDL (significativo en el grupo hidroclorotiazida, con mayor poder de mejora del perfil de riesgo cardiovascular) y un aumento no significativo de triglicéridos, sin haber diferencias entre grupos.

10. La indapamida 1.5 mg/día parece tener un efecto protector a nivel óseo, identificado con el descenso significativo de β -crosslaps en nuestro estudio. Estos resultados deberán ser confirmados con un seguimiento más prolongado de nuestros pacientes, junto a pruebas de imagen confirmatorias.

11. No hay diferencias en la evolución de los eventos litiásicos entre ambos grupos de tratamiento durante los 18 meses de seguimiento. Un seguimiento más prolongado podría objetivar si existen diferencias en el número de eventos litiásicos entre ambos fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, Rodgers A, Talati J, Lotan Y. Epidemiology of stone disease across the world. *World Journal of Urology*. 2017; 35: p. 1301–1320.
2. Sánchez-Martín FM, Millán Rodríguez F, Esquena Fernández S, Segarra Tomás J, Rousaud Barón F, Martínez-Rodríguez R, et al. Incidencia y prevalencia de la urolitiasis en España: Revisión de los datos originales disponibles hasta la actualidad. *Actas Urol Esp*. 2007; 31: p. 511-520.
3. Cano-Castiñeira R, Carrasco-Valiente J, Pérula-de-Torres LA, Jiménez-García C, Olaya-Caro I, Criado-Larumbe M. Prevalencia de la litiasis renal en Andalucía: resultados del estudio PreLiRenA. *Actas Urol Esp*. 2015; 39: p. 26-31.
4. Arias Vega MR, Pérula de Torres LA, Carrasco VJ, Requena Tapia MJ, Jiménez García C, Silva Ayçaguer LC. Prevalencia de la urolitiasis en la población española de 40 a 65 años: Estudio PreLiRenE. *Med Clin*. 2016; 146: p. 525-531.
5. Grases F, Conte A, March JG, Genestar C, Costa-Bauzá A, Martin M, et al. Epidemiology of urinary stone disease in the Balearic Islands Community. *Int Urol Nephrol*. 1994; 26: p. 145-150.
6. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. *Kidney International*. 2003; 63: p. 1817-1823.
7. Scales CD, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS. Prevalence of Kidney Stones in the United States. *Eur Urol*. 2012; 62: p. 160-165.
8. Chen Z, Prosperi M, Bird VY. Prevalence of kidney stones in the USA: The National Health and Nutrition Evaluation Survey. *Journal of Clinical Urology*. 2019; 12: p. 296-302.
9. Wang W, Fan J, Huang G, Li J, Zhu X, Tian Y, et al. Prevalence of kidney stones in mainland China: A systematic review. *Sci Rep*. 2017; 7: p. 41630.
10. Ahmad F, Nada MO, Farid AB, Haleem MA, Razack SM. Epidemiology of urolithiasis with emphasis on ultrasound detection: a retrospective analysis of 5371 cases in Saudi Arabi. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2015; 26: p. 386-391.
11. Yasui T, Iguchi M, Suzuki S, Kohri K. Prevalence and epidemiological characteristics of urolithiasis in Japan: national trends between 1965 and 2005. *Urology*. 2008; 71: p. 209-213.
12. Safari S, Hashemi B, Forouzanfar MM, Shahhoseini M, Heidari M. Epidemiology and Outcome of Patients with Acute Kidney Injury in Emergency Department; a Cross-Sectional Study. *Emerg (Tehran)*. 2018; 6: p. e30.
13. Pearle MS, Calhoun EA, Curhan GC. Urologic diseases in America project: urolithiasis. *J Urol*. 2005; 173: p. 848-857.

14. Romero V, Akpinar H, Assimos DG. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Rev Urol.* 2010; 12: p. 86-96.
15. Nowfar S, Palazzi-Churas K, Chang DC, Sur RL. The relationship of obesity and gender prevalence changes in United States inpatient nephrolithiasis. *Urology.* 2011; 78: p. 1029-1033.
16. Maloney ME, Springhart WP, Ekeruo WO, Young MD, Enemchukwu CU, Preminger GM. Ethnic background has minimal impact on the etiology of nephrolithiasis. *J Urol.* 2005; 173: p. 2001-2004.
17. Morales-Martínez A, Melgarejo-Segura MT, Arrabal-Polo MA. Epidemiología de la litiasis urinaria en el mundo y en España. *Arch. Esp. Urol.* 2021; 74: p. 4-14.
18. Lieske JC, Peña de la Vega LS, Slezak JM, Bergstralh EJ, Leibson CL, Ho KL, et al. Renal stone epidemiology in Rochester, Minnesota: an update. *Kidney Int.* 2006; 69: p. 760-764.
19. Moses R, Pais Jr VM, Ursiny M, Prien Jr EL, Miller N, Eisner BA. Changes in stone composition over two decades: evaluation of over 10,000 stone analyses. *Urolithiasis.* 2015; 43: p. 135-139.
20. Knoll T, Schubert AB, Fahlenkamp D, Leusmann DB, Wendt-Nordahl G, Schubert G. Urolithiasis through the ages: data on more than 200,000 urinary stone analyses. *J Urol.* 2011; 185: p. 1304-1311.
21. Costa-Bauzá A, Ramis M, Montesinos V, Grases F, Conte A, Pizá P, et al. Type of renal calculi: variation with age and sex. *World J Urol.* 2007; 25: p. 415-421.
22. Trinchieri A, Montanari E. Prevalence of renal uric acid stones in the adult. *Urolithiasis.* 2017; 45: p. 553-562.
23. Grases F, Costa-Bauzá A, Ramis M, Montesinos V, Conte A. Simple classification of renal calculi closely related to their micromorphology and etiology. *Clin Chim Acta.* 2002; 322: p. 29-36.
24. Daudon M, Traxer O, Lechevallier E, Saussine C. Lithogenesis. *Prog Urol.* 2008; 18: p. 815-827.
25. Boistelle R. Concepts de la cristallisation en solution. *Actual Nephrol.* 1985; 15: p. 159-202.
26. Grases Freixedas F, Costa Bauzá A, Conte Visús A, Pizá Reus P. Inhibidores de la cristalización y urolitiasis. *Urol Integr Invest.* 1997; 2: p. 463-476.
27. Grases F, Millan A, Söhnle O. Role of agglomeration in calcium oxalate monohydrate urolith development. *Nephron.* 1992; 61: p. 145-150.
28. Randall A. Papillary pathology as a precursor of primary renal calculus. 1940. *Journal of Urology.* 1940; 44: p. 580-589.
29. Randall A. The origin and growth of renal calculi. *Ann Surg.* 1937; 135: p. 1009-1027.

30. Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, Parks JH, Bledsoe SB, Shao Y, et al. Randall's plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin loops of Henle. *J Clin Invest.* 2003; 111: p. 607–616.
31. Evan AP, Worcester EM, Coe FL, Williams J, Lingeman JE. Mechanisms of human kidney stone formation. *Urolithiasis.* 2015; 1: p. 19-32.
32. Coe FL, Worcester EM, Evan AP. Idiopathic hypercalciuria and formation of calcium renal stones. *Nat Rev Nephrol.* 2016; 12: p. 519-533.
33. Sabaté Arroyo XA, Grases Freixedas F, Bauza Quetglas JL, Guimerà Garcia J, Pieras Ayala E. Relationship of endoscopic lesions of the renal papilla with type of renal stone and 24 h urine analysis. *BMC Urol.* 2020; 20: p. 46.
34. Krambeck AE, Lieske JC, Li X, Bergstralh EJ, Rule AD, Holmes D, et al. Current computed tomography techniques can detect duct of Bellini plugging but not Randall's plaques. *Urology.* 2013; 82: p. 301-306.
35. Worcester E, Coe F. New insights into the Pathogenesis of Idiopathic Hypercalciuria. *Semin Nephrol.* 2008; 28: p. 120-132.
36. Albright F, Henneman P, Benedict PH, Forbes AP. Idiopathic hypercalciuria: a preliminary report. *Proc R Soc Med.* 1953; 46: p. 1077–1081.
37. Ryan LE, Ing SW. Idiopathic hypercalciuria: Can we prevent stones and protect bones? *Cleve Clin J Med.* 2018; 85: p. 47-54.
38. Rodrigo Jiménez MD, Vicente Calderón C. Litiasis renal e hipercalciuria idiopática. *Protoc diagn ter pediatr.* 2014; 1: p. 155-170.
39. Coe FL. Treated and untreated recurrent calcium nephrolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria, hyperuricosuria, or no metabolic disorder. *Ann Intern Med.* 1977; 87: p. 404–410.
40. Coe FL, Parks JH, Moore ES. Familial idiopathic hypercalciuria. *Engl J Med.* 1979; 300: p. 337–340.
41. Giannini S, Nobile M, Dalle Carbonare L, et al. Hypercalciuria is a common and important finding in postmenopausal women with osteoporosis. *Eur J Endocrinol.* 2003; 149: p. 209–213.
42. Worcester EM, Coe FL. Nephrolithiasis. *Prim Care.* 2008; 35: p. 369-391.
43. Pak CY, Ohata M, Lawrence EC, Snyder W. The Hypercalciurias causes, parathyroid functions, and diagnostic criteria. *J Clin Invest.* 1974; 54: p. 387–400.
44. Liberman UA, Sperling O, Atsmon A, Frank M, Modan M, Vries AD. Metabolic and calcium kinetic studies in idiopathic hypercalciuria. *J Clin Invest.* 1968; 47: p. 2580-2590.
45. Liberman UA, Sperling O, Atsmon A, Frank M, Modan M, Vries AD. Metabolic and calcium kinetic studies in idiopathic hypercalciuria. *J Clin Invest.* 1968; 47: p. 2580–2590.

46. Heaney RP, Skillman TG. Secretion and excretion of calcium by the human gastrointestinal tract. *J Lab Clin Med.* 1964; 64: p. 29–41.
47. Henneman PH, Benedict PH, Forbes AP, Dudley HR. Idiopathic Hypercalciuria. *N Engl J Med.* 1958; 259: p. 802–807.
48. Dent CE, Watson L. Metabolic studies in a patient with idiopathic hypercalciuria. *Br Med J.* 1965; 2: p. 449–452.
49. Coe F, Favus M, Asplin J. *Nephrolithiasis.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2004.
50. Coe F, Parks J, Evan A, Worcester E. *Pathogenesis and Treatment of Nephrolithiasis:* Elsevier; 2007.
51. Kaplan R, Haussler M, Deftos L, Bone H, Pak C. The role of 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D in the mediation of intestinal hyperabsorption of calcium in primary hyperparathyroidism and absorptive hypercalciuria. 1977; 59: p. 756-760.
52. Worcester EM, Coe FL. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Semin Nephrol.* 2008; 28: p. 120–132.
53. Insogna KL, Broadus AE, Dreyer BE, Ellison AF, Gertner JM. Elevated production rate of 1,25- dihydroxyvitamin D in patients with absorptive hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985; 61: p. 490–495.
54. Tiselius HG. Estimated levels of supersaturation with calcium phosphate and calcium oxalate in the distal tubule. *Urol Res.* 1997; 25: p. 153-159.
55. Worcester EM, Gillen DL, Evan AP, Parks JH, Wright K, Trumbore L, et al. Evidence that postprandial reduction of renal calcium reabsorption mediates hypercalciuria of patients with calcium nephrolithiasis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007; 292: p. 66–75.
56. Bergsland KJ, Coe FL, Gillen DL, Worcester EM. A test of the hypothesis that the collecting duct calcium-sensing receptor limits rise of urine calcium molarity in hypercalciuric calcium kidney stone formers. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009; 297: p. 1017-1023.
57. Worcester EM, Bergsland KJ, Gillen DL, Coe FL. Evidence for increased renal tubule and parathyroid gland sensitivity to serum calcium in human idiopathic hypercalciuria. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013; 305: p. 853–860.
58. Worcester EM, Coe FL, Evan AP, Bergsland KJ, Parks JH, Willis LR, et al. Evidence for increased postprandial distal nephron calcium delivery in hypercalciuric stone-forming patients. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008; 295: p. 1286–1294.
59. Arrabal-Polo MA, Cano-García MC, Canales BK, Arrabal-Martín M. Calcium nephrolithiasis and bone demineralization: pathophysiology, diagnosis, and medical management. *Curr Opin Urol.* 2014; 24: p. 633-638.
60. Heilberg IP, Weisinger JR. Bone disease in idiopathic hypercalciuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006; 15: p. 394-402.

61. Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, de Haro-Munoz T, Lopez-Leon VM, Merino-Salas S, Ochoa-Hortal MA, et al. Mineral density and bone remodelling markers in patients with calcium lithiasis. *BJU Int.* 2011; 108: p. 1903-1908.
62. Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, Girón-Prieto MS, Poyatos-Andujar A, Garrido-Gomez J, Zuluaga-Gomez A, et al. Osteopenia/osteoporosis in patients with calcium nephrolithiasis. *Urol Res.* 2012; 40: p. 709-716.
63. Pak CY, Kaplan R, Bone H, Townsend J, Waters O. A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciurias. *N Engl J Med.* 1975; 292: p. 497-500.
64. Letavernier E, Traxer O, Daudon M, Tligui M, Hubert-Brierre J, Guerrot D, et al. Determinants of Osteopenia in Male Renal-Stone-Disease Patients with Idiopathic Hypercalciuria. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6: p. 1149–1154.
65. Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, Poyatos-Andujar A, Cardenas-Grande E, Merino-Salas S, Zuluaga-Gomez A. Is the fasting calcium/creatinine a bone resorption marker in patients with calcium renal stones? *Urol Res.* 2012; 40: p. 243-245.
66. Lemann J, Worcester EM, Gray RW. Hypercalciuria and stones. *Am J Kidney Dis.* 1991; 17: p. 386–391.
67. Gokce C, Cokce O, Baydinc C, Alasehirli E, Ozkucuk F, Tasci M, et al. Use of random urine samples to estimate total urinary calcium and phosphate excretion. *Arch Intern Med.* 1991; 151: p. 1587–1588.
68. Curjan GC, Willett WC, Rimm EB, Stamfer MJ, Curjan GC. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med.* 1993; 328: p. 833–838.
69. Siener R, Schade N, Nicolay C, Von Unruh GE, Hesse A. The efficacy of dietary intervention on urinary risk factors for stone formation in recurrent calcium oxalate stone patients. *J Urol.* 2005; 173: p. 1601– 1605.
70. Jones AN, Shafer MM, Keuler NS, Crone EM, Hansen KE. Fasting and postprandial spot urine calcium-to-creatinine ratios do not detect hypercalciuria. *Osteoporos Int.* 2012; 23: p. 553–562.
71. Pak CY, McGuire J, Peterson R, Britton F, Harrod MJ. Familial absorptive hypercalciuria in a large kindred. *J Urol.* 1981; 126: p. 717-719.
72. Nicolaidou P, Themeli S, Karpathios T, Georgouli H, Athanassaki K, Xaidara A, et al. Family pattern of idiopathic hypercalciuria and its subtypes. *J Urol.* 1996; 155: p. 1042-1044.
73. Lerolle N, Coulet F, Lantz B, Paillard F, Houillier P, Soubrier F, et al. No evidence for point mutations of the calcium-sensing receptor in familial idiopathic hypercalciuria. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16: p. 2317-2322.
74. Harangi F, Méhes K. Family investigations in idiopathic hypercalciuria. *Eur J Pediatr.* 1993; 152: p. 64-68.

75. Colhoun HM, McKeigue PM, Smith GD. Problems of reporting genetic associations with complex outcomes. *Lancet*. 2003; 361: p. 865-872.
76. Hunter D, De Lange M, Snieder H, MacGregor AJ, Swaminathan R, Thakker RV, et al. Genetic contribution to bone metabolism, calcium excretion, and vitamin D and parathyroid hormone regulation. *J Bone Miner Res*. 2001; 16: p. 371-378.
77. Loredó-Ostí JC, Roslin NM, Tessier J, Fujiwara TM, Morgan K, Bonnardeaux A. Segregation of urine calcium excretion in families ascertained for nephrolithiasis: evidence for a major gene. *Kidney Int*. 2005; 68: p. 966-971.
78. Vezzoli G, Soldati L, Gambaro G. Update on primary hypercalciuria from a genetic perspective. *J Urol*. 2008; 179: p. 1676-1682.
79. Reed BY, Gitomer WL, Heller HJ, Hsu MC, Lemke M, Padalino P. Identification and characterization of a gene with base substitutions associated with the absorptive hypercalciuria phenotype and low spine bone density. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: p. 1476.
80. Mossetti G, Vuotto P, Rendina D, Numis FG, Viceconti R, Giordano F, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and tubular citrate handling in calcium nephrolithiasis. *J Intern Med*. 2003; 253: p. 194–200.
81. Bushinsky DA. Genetic hypercalciuric stone-forming rats. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1999; 8: p. 479-488.
82. Bushinsky DA. Nephrolithiasis: site of the initial solid phase. *J Clin Invest*. 2003; 111: p. 602–605.
83. Pace G, Aceto G, Cormio L, Traficante A, Tempesta A, Lospalluti ML, et al. Nocturnal enuresis can be caused by absorptive hypercalciuria. *Scand J Urol Nephrol*. 1999; 33: p. 111-114.
84. Vezzoli G, Soldati L, Arcidiacono T, Terranegra A, Biasion R, Russo CR, et al. Urinary calcium is a determinant of bone mineral density in elderly men participating in the InCHIANTI study. *Kidney Int*. 2005; 67: p. 2006-2014.
85. Yige B, Wei Q. Water for preventing urinary stones. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 13(6): p. CD004292.
86. Bergsland KJ, Coe FL, Gillen DL, Worcester EM. A test of the hypothesis that the collecting duct calcium-sensing receptor limits rise of urine calcium molarity in hypercalciuric calcium kidney stone formers. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009; 297: p. F1017–F1023.
87. Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol*. 1996; 155: p. 839-843.
88. Schwartz BF, Schenkman NS, Bruce JE, Leslie SW, Stoller ML. Calcium nephrolithiasis: effect of water hardness on urinary electrolytes. *Urology*. 2002; 60: p. 23-27.

89. Frassetto LA, Morris RC, Sebastian A. Dietary sodium chloride intake independently predicts the degree of hyperchloremic metabolic acidosis in healthy humans consuming a net acid-producing diet. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007; 293: p. F521-525.
90. Robertson WG. Dietary recommendations and treatment of patients with recurrent idiopathic calcium stone disease. *Urolithiasis*. 2016; 44: p. 9-26.
91. Massey LK, Whiting SJ. Dietary salt, urinary calcium, and kidney stone risk. *Nutr Rev*. 1995; 53: p. 131-139.
92. Broghi L, Meschi T, Maggiore U, Patri B. Dietary therapy in idiopathic nephrolithiasis. *Nutr Rev*. 2006; 64: p. 301-312.
93. Eisenstein J, Roberts SB, Dallal G, Saltzman E. High-protein weight-loss diets: are they safe and do they work? A review of the experimental and epidemiologic data. *Nutr Rev*. 2002; 60: p. 189-200.
94. Kerstetter JE, O'Brien KO, Insogna KL. Low protein intake: the impact on calcium and bone homeostasis in humans. *J Nutr*. 2003; 133: p. 855-861.
95. Breslau NA, Brinkley L, Hill KD, Pak CY. Relationship of animal protein-rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988; 66: p. 140-146.
96. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med*. 2002; 10: p. 77-84.
97. Robertson WG, Peacock M, Marshall DH. Prevalence of urinary stone disease in vegetarians. *Eur Urol*. 1982; 8: p. 334-339.
98. Massey LK, Roman-Smith H, Sutton RA. Effect of dietary oxalate and calcium on urinary oxalate and risk of formation of calcium oxalate kidney stones. *J Am Diet Assoc*. 1993; 93: p. 901-906.
99. Holmes RP, Goodman HO, Assimos DG. Contribution of dietary oxalate to urinary oxalate excretion. *Kidney Int*. 2001; 59: p. 270-276.
100. Curhan G, Willet W, Speizer F, Stampfer M. Twenty-four-hour urine chemistries and the risk of kidney stones among women and men. *Kidney Int*. 2001; 59: p. 2290-2298.
101. Levy F, Adams-Huet B, Pak C. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: an update of a 1980 protocol. *Am J Med*. 1995; 98: p. 50-59.
102. Massey LK, Sutton RA. Modification of dietary oxalate and calcium reduces urinary oxalate in hyperoxaluric patients with kidney stones. *J Am Diet Assoc*. 1993; 93: p. 1305-1307.
103. Savage GP, Charrier MJ, Vanhanen L. Bioavailability of soluble oxalate from tea and the effect of consuming milk with the tea. *Eur J Clin Nutr*. 2003; 57: p. 415-419.
104. Meschi T, Maggiore U, Fiaccadori E, Schianchi T, Bosi S, Adorni G, et al. The effect of fruits and vegetables on urinary stone risk factors. *Kidney Int*. 2004; 66: p. 2402-2410.

105. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med.* 1997; 126: p. 497-504.
106. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: new insights after 14 years of follow-up. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: p. 3225-3232.
107. Robertson WG, Peacock M. The cause of idiopathic calcium stone disease: hypercalciuria or hyperoxaluria? *Nephron.* 1980; 26: p. 105-110.
108. Martinia LA, Heilberg IP. Stop dietary calcium restriction in kidney stone-forming patients. *Nutr Rev.* 2002; 60: p. 212-214.
109. Rodgers AL, Allie-Hamdulay S, Jackson GE, Sutton RA. Enteric hyperoxaluria secondary to small bowel resection: use of computer simulation to characterize urinary risk factors for stone formation and assess potential treatment protocols. *J Endourol.* 2014; 28: p. 985-994.
110. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med.* 1993; 328: p. 833-838.
111. Coe FL, Favus MJ. Idiopathic hypercalciuria in calcium nephrolithiasis. *Disease-a-Month.* 1980; 26: p. 1-36.
112. Laerum E, Larsen S. Thiazide prophylaxis of urolithiasis. A double-blind study. *Acta Med Scand.* 1984; 215: p. 383-389.
113. Fernández-Rodríguez A, Arrabal-Martín M, García-Ruiz M, Arrabal-Polo MA, Pichardo-Pichardo S, Zuluaga-Gómez A. Papel de las tiazidas en la profilaxis de la litiasis cálcica recidivante. *Actas Urológicas Españolas.* 2006; 30: p. 305-309.
114. Scholz D, Schwille PO, Sigel A. Double-blind study with thiazide in recurrent calcium lithiasis. *J Urol.* 1982; 128: p. 903-907.
115. Berglund G, Andersson O. Low doses of hydrochlorothiazide in hypertension: antihypertensives and metabolic effects. *Eur J Clin Pharmacol.* 1976; 10: p. 177-182.
116. Beermann B, Groschinsky-Grind M. Antihypertensive effect of various doses of hydrochlorothiazide and its relation to the plasma level of the drug. *Eur J Clin Pharmacol.* 1978; 13: p. 195-201.
117. Flack JM, Cushman WC. Evidence for the efficacy of low-dose diuretic monotherapy. *Am J Med.* 1996; 101: p. 53-60.
118. Huen SC, Goldfarb DS. Adverse metabolic side effects of thiazides: implications for patients with calcium nephrolithiasis. *J Urol.* 2007; 177: p. 1238-1243.

119. Martins MC, Meyers AM, Whalley NA, Margolius MP, Buys ME. Indapamide (NatriliX): the agent of choice in the treatment of recurrent renal calculi associated with idiopathic hypercalciuria. *Br J Urol*. 1996; 78: p. 176–180.
120. Reilly RF, Peixoto AJ, Desir GV. The evidence-based use of thiazide diuretics in hypertension and nephrolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5: p. 1893-1903.
121. Vigen R, Weideman RA, Reilly RF. Thiazides diuretics in the treatment of nephrolithiasis: are we using them in an evidence-based fashion? *Int Urol Nephrol*. 2011; 43: p. 813–819.
122. Dhayat NA, Bonny O, Roth B, Christe A, Ritter A, Mohebbi N, et al. Hydrochlorothiazide and Prevention of Kidney-Stone Recurrence. *N Engl J Med*. 2023; 388(9): p. 781-791.
123. Milliez P, Tcherdakoff P. Antihypertensive activity of a new agent, indapamide: a double-blind study. *Curr Med Res Opin*. 1975; 3: p. 9–15.
124. Borghi L, Meschi T, Guerra AN. Randomized prospective study of a nonthiazide diuretic, Indapamide, in preventing calcium stone recurrences. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993; 22: p. 78–86.
125. Lemieux G. Treatment of idiopathic hypercalciuria with indapamide. *CMAJ*. 1986; 135: p. 119–121.
126. Ceylan K, Topal C, Erkoc R, Sayarlioglu H, Can S, Yilmaz Y. Effect of indapamide on urinary calcium excretion in patients with and without urinary stone disease. *Ann Pharmacother*. 2005; 39: p. 1034–1038.
127. Borghi L, Elia G, Trapassi MR, Melloni E, Amato F, Barbarese F. Acute effect of indapamide on urine calcium excretion in nephrolithiasis and human essential hypertension. *Pharmacology*. 1988; 36: p. 348–355.
128. Lemieux G, L'Homme C. Le traitement de l'hypertension artérielle par indapamide seul ou en association. *Curr Med Res Opin*. 1983; 8: p. 235-240.
129. Alonso D, Pieras E, Piza P, Grases F, Prieto RM. Effects of short and long-term indapamide treatments on urinary calcium excretion in patients with calcium oxalate dihydrate urinary stone disease: A pilot study. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 2012; 46: p. 97–101.
130. Moseley KF, Weaver CM, Appel L, Sebastian A, Sellmeyer DE. Potassium citrate supplementation results in sustained improvement in calcium balance in older men and women. *Bone Miner Res*. 2013; 28: p. 497–504.
131. Meyer SL. Growth of calcium oxalate crystals. *Invest Urol*. 1975; 13: p. 36-39.
132. Grases F, Rodriguez A, Costa-Bauza A. Efficacy of mixtures of magnesium, citrate and phytate as calcium oxalate crystallization inhibitors in urine. *J Urol*. 2015; 194: p. 812-819.

133. Arriero M, Ramis JM, Perelló J, Monjo M. Inositol hexakisphosphate inhibits osteoclastogenesis on RAW 264.7 cells and human primary osteoclasts. *PLoS One*. 2012; 7: p. e43187.
134. López-González AA, Grases F, Monroy N, Marí B, Vicente-Herrero MT, Tur F, et al. Protective effect of myo-inositol hexaphosphate (phytate) on bone mass loss in postmenopausal women. *Eur J Nutr*. 2013; 52: p. 717-726.
135. Guimerà J, Martínez A, Bauza JL, Sanchís P, Pieras E, Grases F. Effect of phytate on hypercalciuria secondary to bone resorption in patients with urinary stones: pilot study. *Urolithiasis*. 2022; 50: p. 685–690.
136. Escribano J, Balaguer A, Pagone F, Feliu A, Roqué i Figuls M. Pharmacological interventions for preventing complications in idiopathic hypercalciuria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 1: p. CD004754.
137. Simpson DP. Citrate excretion: a window on renal metabolism. *Am J Physiol*. 1983; 244: p. 223-234.
138. Fourman P, Robinson JR. Diminished urinary excretion of citrate during deficiencies of potassium in man. *Lancet*. 1953; 265: p. 656-657.
139. Müezzinoğlu T, Gümüş B, Sener E, Ari Z, Büyüksu C. The diagnostic value of the phosphate levels in serum and 24-hour urine samples in patients with recurrent renal stone diseases. *Scand J Urol Nephrol*. 2002; 36: p. 368-372.
140. Garcia DA, Yendt ER. The effects of probenecid and thiazides and their combination on the urinary excretion of electrolytes and on acid-base equilibrium. *Can Med Assoc J*. 1970; 103: p. 473-483.
141. Grases F, Costa-Bauzá A, Gomila I, Ramis M, García-Raja A, Prieto RM. Urinary pH and renal lithiasis. *Urol Res*. 2012; 40: p. 41-46.
142. Sica DA. Diuretic-related side effects: development and treatment. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004; 6: p. 532-540.
143. Cooper-DeHoff RM, Wen S, Beitelshes AL, Zineh I, Gums JG, Turner ST, et al. Impact of abdominal obesity on incidence of adverse metabolic effects associated with antihypertensive medications. *Hypertension*. 2010; 55: p. 61-68.
144. Reungjui S, Prasongwatana V, Premgamone A, Tosukhowong P, Jirakulsomchok S, Sriboonlue P. Magnesium status of patients with renal stones and its effect on urinary citrate excretion. *BJU Int*. 2002; 90: p. 635-639.
145. 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 of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens*. 2003; 21: p. 1563-1574.

146. Kasiske BL, Ma JZ, Kalil RS, Louis TA. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann Intern Med.* 1995; 122: p. 133-141.
147. Hannan FM, Kallay E, Chang W, Brandi ML, Thakker RV. Calcium-sensing receptor in physiology and in calcitropic and non-calcitropic diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 2018; 15(1): p. 33-51.
148. Arrabal-Polo MA, Sierra Girón-Prieto M, Orgaz-Molina J, Zuluaga-Gómez A, Arias-Santiago S, Arrabal-Martín M. Litiasis renal cálcica y densidad mineral ósea. Importancia del metabolismo óseo en la litiasis urinaria. *Actas Urol Esp.* 2013; 37: p. 362-367.
149. Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martín M, de Haro-Munoz T, Lopez-Leon VM, Merino-Salas S, Ochoa-Hortal MA, et al. Mineral density and bone remodelling markers in patients with calcium lithiasis. *BJU Int.* 2011; 108: p. 1903-1908.
150. Arrabal-Polo MA, Cano-García MC, Canales BK, Arrabal-Martín M. Calcium nephrolithiasis and bone demineralization: pathophysiology, diagnosis, and medical management. *Curr Opin Urol.* 2014; 24: p. 633-638.
151. Mariette W C J Schoofs MW, van der Klift M, Hofman A, de Laet CE, Herings RM, Stijnen T, et al. Thiazide diuretics and the risk for hip fracture. *Ann Intern Med.* 2003; 139: p. 476-482.
152. Escribano J, Balaguer A, Pagone F, Feliu A, Roqué i Figuls M. Pharmacological interventions for preventing complications in idiopathic hipercalciuria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;; p. CD004754.
153. Fink HA, Wilt TJ, Eidman KE, Garimella PS, MacDonald R, Rutks IR, et al. Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline. *Ann Intern Med.* 2013; 158: p. 535-543.
154. Alexander RT, McArthur E, Jandoc R, Welk B, Fuster DG, Garg AX, et al. Thiazide Diuretic Dose and Risk of Kidney Stones in Older Adults: A Retrospective Cohort Study. *Can J Kidney Health Dis.* 2018; 5: p. 2054358118787480.

ANEXOS

ANEXO I

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hidroclorotiazida Apotex 25 mg comprimidos EFG
Hidroclorotiazida Apotex 50 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Hidroclorotiazida Apotex 25 mg comprimidos EFG

Cada comprimido contiene 25 mg de hidroclorotiazida

Excipientes con efecto conocido: Lactosa monohidrato. Cada comprimido contiene 101 mg de lactosa monohidrato.

Hidroclorotiazida Apotex 50 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 50 mg de hidroclorotiazida

Excipientes con efecto conocido: Lactosa monohidrato. Cada comprimido contiene 202 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Hidroclorotiazida Apotex 25 mg comprimidos EFG

Comprimido blanco redondo con un diámetro de 8 mm y con ranura en una de las caras.

El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

Hidroclorotiazida Apotex 50 mg comprimidos

Comprimido blanco redondo con un diámetro de 10 mm y con ranura en una de las caras.

El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Hipertensión arterial, como monoterapia o asociado a otros agentes antihipertensores
- Edema de origen particular:
 - Edema/retención de líquidos como resultado de insuficiencia cardiaca crónica estable de leve a moderada (clase funcional II o III);
 - Edema como resultado del síndrome nefrótico, sólo en pacientes con niveles de potasio normales y sin signos de depleción de volumen o hipoalbuminemia grave;
- Ascitis como consecuencia de cirrosis hepática en pacientes estables bajo estricta supervisión.
- Tratamiento profiláctico de cálculos recurrentes de oxalato cálcico en pacientes con hipercalcemia normocalcémica idiopática.
- Diabetes insípida renal cuando no esté indicado el tratamiento con hormona antidiurética.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Como con todos los diuréticos, el tratamiento debe ser instaurado con la menor dosis posible. La dosis debe ajustarse de acuerdo con la respuesta individual de cada paciente. De esta forma, se logra el máximo efecto

terapéutico, mientras que las reacciones adversas se mantienen en un mínimo. La dosis máxima diaria recomendada es de 50 mg administrada por la mañana con el desayuno.

Tratamiento de la hipertensión arterial

Adultos

La dosis clínica útil varía entre 12,5 mg y 50 mg al día.

Inicialmente, se recomienda una dosis de 12,5 a 25 mg una vez al día, dosis que pueden aumentarse hasta 50 mg/día, en una o dos tomas.

A una dosis dada, el efecto máximo se alcanza después de 3-4 semanas.

Los expertos recomiendan que si las dosis de 25-50 mg/día no controlan la hipertensión, no se deben aumentar las dosis de hidroclorotiazida, ya que no producen una mayor reducción de la presión arterial, pero en cambio aumentan la pérdida de potasio, sino añadir un segundo antihipertensivo (por ejemplo un betabloqueante o un inhibidor de la ECA). Es recomendable que se interrumpa la administración de diuréticos (como la hidroclorotiazida) un par de días antes de la administración de un inhibidor de la ECA para evitar una hipotensión grave.

Cuando se utilice asociado a otros antihipertensivos, al inicio de la terapia debe disminuirse la dosis del agente hipotensor para evitar una hipotensión grave. Para ajustar la dosis, se debe administrar cada producto por separado hasta alcanzar la dosificación adecuada.

Insuficiencia cardiaca crónica estable (clase funcional II o III)

Adultos

La dosis inicial recomendada es de 25- 50 mg al día. Dependiendo del efecto, es posible aumentar esta dosis a un máximo de 100 mg al día.

Para la terapia de mantenimiento, se administra la dosis efectiva más baja posible.

Tratamiento del edema

Adultos

Inicio con 12,5 – 25 mg al día y se establecerá la dosis eficaz más baja posible por medio de la titulación.

La dosis no debe ser más de 50 mg al día.

Tratamiento de hipercalciuria

Adultos

La dosis diaria recomendada es de 25-50 mg.

Tratamiento de la diabetes insípida

Adultos

No se debe tomar más de 100 mg

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Usar las dosis de adultos, aunque pueden ser más sensibles a los efectos de la hidroclorotiazida y pueden necesitar dosis menores.

Niños y adolescentes (< 18 años)

No hay experiencia en niños y adolescentes. Por lo tanto, la hidroclorotiazida no debe administrarse a niños y adolescentes.

Pacientes con disfunción renal

Para pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina entre 30 y 70 ml/min) se recomienda reducir la dosis un 50 %. Hidroclorotiazida está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (p.ej.: aclaramiento de creatinina $\leq$ 30 ml/min).

Forma de administración

Administración por vía oral.

Los comprimidos deben ingerirse enteros (sin masticar) en el desayuno con una cantidad suficiente de líquido.

4.3. Contraindicaciones

Hidroclorotiazida no debe tomarse en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad al principio activo, a otras tiazidas, sulfonamidas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Enfermedad renal grave (insuficiencia renal con oliguria o anuria, aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml / min, la creatinina sérica superior a 1,8 mg / 100 ml).
- Glomerulonefritis aguda.
- Insuficiencia hepática grave (coma hepático y precoma hepático).
- Hipopotasemia.
- Hiponatremia.
- Hipovolemia.
- Hipercalcemia.
- Hiperuricemia sintomática (pacientes con gota en el historial), gota.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hidroclorotiazida debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad renal o insuficiencia hepática.

Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico

Puede aparecer hipotensión sintomática en algunos pacientes. Esto se observa rara vez en pacientes con hipertensión no complicada, pero es más probable con deshidratación o desequilibrio electrolítico. Por lo tanto debe hacerse una determinación periódica de electrolíticos séricos y creatinina a intervalos adecuados.

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden ser causa de desequilibrio de líquidos o electrolitos (incluyendo hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica).

Las tiazidas pueden reducir la excreción urinaria de calcio y producir una elevación intermitente y ligera del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio.

Una hipercalcemia marcada puede ser indicio de hiperparatiroidismo en cubierto. La administración de tiazidas debe interrumpirse antes de realizar pruebas de la función paratiroidea.

Las tiazidas han demostrado aumentar la excreción urinaria de magnesio, lo que puede producir una hipomagnesemia.

Se ha observado en casos aislados hiponatremia acompañada de síntomas neurológicos (náuseas, debilidad, desorientación progresiva y apatía).

Potasio

Como con todos los diuréticos tiazídicos, la excreción de potasio causada por hidroclorotiazida está relacionada con la dosis. A una dosis de 12, 5 mg/día, la disminución de concentraciones de potasio en el suero es de media 0,36 mmol/l después del periodo de 6 meses de tratamiento. En el caso de tratamiento más largo, la concentración de potasio en el suero debe establecerse al inicio del tratamiento y después de 3-4 semanas. Se debe monitorizar cada 4- 6 meses si el balance de potasio no se ve afectado por otros factores (p.ej., vómitos, diarrea o cambios en la función renal).

La monitorización de los electrolitos séricos es particularmente importante en pacientes de edad avanzada, pacientes con ascitis como consecuencia de cirrosis del hígado y de los pacientes con edema como consecuencia de síndrome nefrótico.

El tratamiento concomitante con una sal de potasio por vía oral (por ejemplo, KCl) o con un diurético ahorrador de potasio puede ser considerado en pacientes que toman digitálicos, en el caso de síntomas de la enfermedad coronaria, en pacientes que reciben altas dosis de un agonista β -adrenérgico y en todos los casos en que las concentraciones plasmáticas son $<3,0$ mmol/l.

En todos los casos de tratamiento combinado, el mantenimiento o la normalización del potasio sérico debe ser monitorizado de cerca. Si la hipopotasemia se acompaña de síntomas clínicos (debilidad muscular, paresia y cambios en el ECG), la administración de hidroclorotiazida se debe detener. En pacientes tratados con inhibidores de la ECA se debe evitar el tratamiento combinado de hidroclorotiazida y una sal de potasio o un diurético ahorrador de potasio.

Efectos metabólicos

Al igual que otros diuréticos, hidroclorotiazida puede aumentar el contenido de ácido úrico en suero, pero episodios nuevos de gota sólo aparecen rara vez con el uso a largo plazo.

Hidroclorotiazida no debe utilizarse como medicamento de primera elección para el tratamiento a largo plazo de pacientes con diabetes mellitus manifiesta. Al igual que con todos los diuréticos tiazídicos, la tolerancia a la glucosa puede cambiar durante la terapia crónica, siendo más pequeño el efecto a dosis más bajas. Sin embargo, la diabetes mellitus se produce en raras ocasiones durante el tratamiento, sobre todo en el caso de los pacientes en los que no hay otros factores predisponentes. Raramente se produce un empeoramiento de la situación metabólica en los diabéticos.

En pacientes en tratamiento a largo plazo con tiazidas y diuréticos tiazídicos se han notificado pequeños aumentos en las concentraciones plasmáticas de colesterol total, triglicéridos o colesterol "lipoproteína de baja densidad", a veces. La relevancia clínica de estos hallazgos es una cuestión a discutir.

Hidroclorotiazida no debe utilizarse como medicamento de primera elección en pacientes que están recibiendo tratamiento para la hipercolesterolemia (terapia dieta combinada).

Los diuréticos tiazídicos reducen la excreción de calcio. Se han visto cambios patológicos en las glándulas suprarrenales en pacientes individuales con hipercalcemia e hipofosfatemia que han recibido tiazidas durante un largo período de tiempo. Si se produce hipercalcemia, son necesarias otras pruebas de diagnóstico. Las complicaciones habituales del hiperparatiroidismo, tales como la litiasis renal, la resorción ósea y úlceras pépticas no se han observado.

Insuficiencia renal

Se recomienda una reducción de la dosis del 50% para los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina entre 30 y 70 ml / min).

Hidroclorotiazida es ineficaz en pacientes con insuficiencia renal (filtrado glomerular inferior a 30 ml /min y/o creatinina sérica por encima de 1,8 mg / 100 ml). Puede causar daño al paciente, ya que puede disminuir aún más la tasa de filtración glomerular. Por lo tanto, hidroclorotiazida no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, aclaramiento de creatinina <30 ml/min) (ver sección 4.3).

Se recomienda monitorizar periódicamente los niveles séricos de potasio, creatinina y ácido úrico.

Insuficiencia hepática

Hidroclorotiazida induce fluctuaciones de las concentraciones séricas de electrolitos que pueden ocasionar una pérdida del equilibrio electrolítico y un coma hepático en los pacientes susceptibles. Por lo tanto se recomienda precaución cuando se administre a pacientes con enfermedades hepáticas.

Cáncer de piel no-melanoma

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de

hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM (ver también sección 4.8).

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrásica que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen la aparición aguda de la disminución de la agudeza visual o dolor ocular, que generalmente se producen desde unas horas hasta unas semanas desde la iniciación del tratamiento. El Glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a la pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario consiste en dejar de ingerir el medicamento lo más rápido posible. Pueden considerarse necesarios tratamientos médicos o quirúrgicos si la presión intraocular permanece incontrolada. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir historial de alergias a sulfonamida o a penicilina.

Otras precauciones

Cuando se administra la hidroclorotiazida con otros diuréticos o antihipertensivos, se observan efectos aditivos, lo cual es aprovechado para aumentar su efectividad. Sin embargo, también pueden producirse hipotensión ortostática, por lo que es necesario ajustar las dosis adecuadamente a las necesidades de cada paciente.

Pueden aparecer reacciones de sensibilidad en pacientes con y sin antecedentes de alergia o asma bronquial.

Durante el tratamiento con tiazidas se puede exacerbar o activar el lupus eritematoso sistémico.

Se debe interrumpir el tratamiento con hidroclorotiazida en los siguientes casos:

- Trastornos electrolíticos, resistentes a la intervención terapéutica.
- Hipotensión ortostática.
- Reacciones de hipersensibilidad.
- Desórdenes gastrointestinales graves.
- Desórdenes del sistema nervioso central.
- Pancreatitis.
- Trastornos de la sangre (anemia, leucopenia, trombocitopenia).
- Colecistitis aguda.
- Vasculitis.
- Agravamiento de miopía pre-existente.
- En pacientes con creatinina sérica superior a 1,8 mg / 100 ml y el aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml / min, respectivamente.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso concomitante no recomendado

Medicamentos asociados con la pérdida de potasio y la hipopotasemia, por ejemplo, diuréticos calioréticos (por ejemplo, furosemida), glucocorticoides, ACTH, laxantes, carbenoxolona, anfotericina B, penicilina G sódica, ácido salicílico y derivados

La aplicación simultánea de hidroclorotiazida y medicamentos asociados con la pérdida de potasio y la hipopotasemia por ejemplo, diuréticos calioréticos (por ejemplo, furosemida), glucocorticoides, ACTH, laxantes, carbenoxolona, anfotericina B, penicilina G sódica, ácido salicílico y derivados pueden aumentar la reducción de potasio. Se aconseja la monitorización de los niveles de potasio. Por lo tanto, no se recomiendan tales combinaciones.

Litio

La aplicación concomitante de hidroclorotiazida y litio puede disminuir la eliminación y aumentar los efectos cardiotóxicos y neurotóxicos del litio. Por lo tanto, la administración concomitante de litio e hidroclorotiazida sólo se debe permitir bajo estricta supervisión médica y no debe ser recomendada. Si esta asociación se considera imprescindible, se recomienda monitorizar el nivel de litio en suero durante la administración concomitante.

Usos concomitantes que requieren precaución

Otros diuréticos, medicamentos para disminuir la presión arterial, betabloqueantes, nitratos, barbitúricos, fenotiazidas, antidepresivos tricíclicos, vasodilatadores, alcohol

El efecto antihipertensivo de hidroclorotiazida puede intensificarse mediante la aplicación simultánea con otros diuréticos, medicamentos para disminuir la presión arterial, betabloqueantes, nitratos, barbitúricos, fenotiazidas, antidepresivos tricíclicos, vasodilatadores o la ingesta de alcohol.

Inhibidores de la ECA (p.ej., captopril, enalapril)

Cuando se administra conjuntamente con inhibidores de la ECA (p.ej., captopril, enalapril) puede desarrollarse hipotensión grave de primera dosis y deterioro de la función renal. Por lo tanto, el tratamiento con diuréticos debe interrumpirse 2-3 días antes de comenzar el tratamiento con inhibidores de la ECA para reducir el riesgo de hipotensión de primera dosis.

Salicilatos y otros AINEs (p.ej., indometacina) incluidos inhibidores selectivos de la COX-2

Salicilatos y otros AINEs (p.ej., indometacina) incluidos inhibidores selectivos de la COX-2 pueden disminuir los efectos antihipertensivos y diuréticos de hidroclorotiazida. Hay casos aislados de empeoramiento de la función renal, especialmente en pacientes con función renal pobre pre-existente. Hidroclorotiazida puede intensificar los efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central de los salicilatos. Durante la administración simultánea de AINEs puede producirse insuficiencia renal grave en aquellos pacientes que desarrollan hipovolemia durante el tratamiento con hidroclorotiazida.

Glucósidos cardiacos

Si se produce como efecto adverso durante el tratamiento con diuréticos hipopotasemia o hipomagnesemia, pueden producirse arritmias en pacientes tratados también con glucósidos digitálicos. Se recomienda la monitorización de electrolitos y corregir cualquier desequilibrio.

Medicamentos antidiabéticos (agentes orales o insulina)

Los diuréticos tiazídicos reducen la sensibilidad a la insulina aumentando la intolerancia a la glucosa y la hiperglucemia.

Por este motivo, la hidroclorotiazida presenta interacciones con todos los antidiabéticos, ya sean orales o insulínicos, con la correspondiente pérdida del control de la diabetes. Por tanto, los pacientes diabéticos que inicien un tratamiento con hidroclorotiazida deberán monitorizar cuidadosamente sus niveles de glucosa en sangre y ajustar de manera adecuada las dosis de antidiabéticos.

Metformina

La metformina debe utilizarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por posible insuficiencia renal funcional asociada con hidroclorotiazida.

Alopurinol

La administración concomitante con diuréticos tiazídicos puede aumentar el riesgo de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

Amantadina

La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar el riesgo de efectos adversos debidos a la amantadina por la disminución de su secreción tubular.

Citostáticos (p.ej., ciclofosfamida y metrotexato)

La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede reducir la excreción renal de medicamentos citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores.

Relajantes músculo-esqueléticos de tipo curare

Los efectos de los relajantes músculo-esqueléticos de tipo curare se incrementan y prolongan. En el caso de que el tratamiento con hidroclorotiazida no pueda interrumpirse antes de la administración de los relajantes musculo-esqueléticos de tipo curare, se debe informar al anestesista.

Anticolinérgicos (p.ej., atropina y biperideno)

La biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos puede aumentar con los agentes anticolinérgicos, debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado del estómago.

Resinas de colestiramina y de colestipol

La absorción de diuréticos tiazídicos se reduce debido a colestiramida. Se pueda espera reducción en el efecto farmacológico. Colestipol puede retrasar o reducir la absorción de hidroclorotiazida cuando se administran conjuntamente ya que puede mostrar una fuerte afinidad por los aniones distintos de los ácidos biliares.

Medicamentos afectados por alteraciones del potasio sérico

Se recomienda la monitorización periódica del potasio en suero y del ECG cuando hidroclorotiazida se administra con fármacos afectados por alteraciones del potasio sérico (ej.: glucósidos digitálicos, antiarrítmicos) y las siguientes sustancias inductoras de torsade de pointes (que incluyen algunos antiarrítmicos), la hipopotasemia es un factor de predisposición en el torsade de pointes:

- Antiarrítmicos Clase Ia (p.ej., quinidina, hidroquinidina, disopiramida)
- Antiarrítmicos Clase III (p.ej., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida)
- Algunos antipsicóticos (p.ej., tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol)
- Otros agentes p.ej., bepridil, cisaprida, difemanil, eritromicina IV, halofantrín, mizolastina, pentamidina, esparfloxacino, terfenamina, vincamina IV.

Carbamazepina

La administración concomitante de hidroclorotiazida con carbamazepina puede disminuir los niveles de sodio en suero. Por lo tanto, los niveles de sodio en suero deben monitorizarse.

Quinidina

Se puede reducir el aclaramiento de quinidina cuando se administra hidroclorotiazida y quinidina de manera concomitante.

Tetraciclinas

La administración concomitante de tetraciclinas y diuréticos tiazídicos aumenta el riesgo de incremento de la urea.

Vitamina D

La administración conjunta de tiazida con suplementos de vitamina D puede aumentar los niveles de calcio en suero debido a una disminución de la excreción de calcio.

Ciclosporina

El tratamiento concomitante con diuréticos puede elevar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones de tipo gotoso.

Sales de calcio

El uso concomitante con diuréticos tiazídicos puede dar lugar a hipercalcemia debido a un aumento en la reabsorción tubular de calcio disminuyendo la secreción urinaria.

Betabloqueantes y diazóxido

Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar el efecto hiperglucemiante de los betabloqueantes y diazóxido.

Metildopa

En la literatura, se ha notificado la aparición de anemia hemolítica con el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay limitada experiencia sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales no son suficientes. Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Sobre la base del mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión placentar del feto y originar efectos fetales y neonatales, como ictericia, alteraciones del balance de electrolitos y trombocitopenia. Hidroclorotiazida no debe ser usada en el edema gestacional, hipertensión gestacional o en la preeclampsia, debido al riesgo que el volumen plasmático y la hipoperfusión placentaria disminuyan, sin ningún efecto beneficioso en el curso de la enfermedad. La hidroclorotiazida no debe utilizarse para la hipertensión esencial en mujeres embarazadas salvo en los supuestos excepcionales en los que no se podía utilizar ningún otro tratamiento.

Lactancia

Hidroclorotiazida se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Las tiazidas en dosis altas provocan intensa diuresis y pueden inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de hidroclorotiazida durante la lactancia. Si hidroclorotiazida se usa durante la lactancia, las dosis deben mantenerse lo más bajo posible.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Especialmente al principio del tratamiento, hidroclorotiazida tiene una influencia pequeña o moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas siguientes se clasifican por órganos y sistemas y por frecuencia de acuerdo a la siguiente clasificación:

Muy frecuentes:	$\geq 1/10$
Frecuentes:	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuentes:	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Raras:	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Muy raras:	$< 1/10.000$

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Las siguientes reacciones adversas pueden ocurrir debido a trastornos en el desequilibrio hidroelectrolítico:
Durante el tratamiento a largo plazo continuado se notifica frecuentemente desequilibrio hidroelectrolítico, especialmente pueden desarrollarse hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia anterior, hipocloremia e hipercalcemia.

A dosis mayores se produce mayor pérdida de líquido y sodio debido a una mayor diuresis, que podría provocar de manera poco frecuente síntomas como sequedad de boca, sed, debilidad, mareos, dolor muscular y calambres musculares (calambres por ejemplo, de la pantorrilla), dolor de cabeza, nerviosismo, palpitaciones, hipotensión ortostática e hipotensión. Una diuresis excesiva puede conducir a la deshidratación e hipovolemia resultando en hemoconcentración y en casos raros dando lugar a convulsiones, letargo, confusión, colapso e insuficiencia renal aguda. En pacientes de edad avanzada o en pacientes con enfermedades venosas la hemoconcentración puede provocar trombosis o embolia.

La hipopotasemia puede dar lugar a fatiga, somnolencia, debilidad muscular, parestesia, parálisis, apatía, adinamia de los músculos lisos con estreñimiento y flatulencia o arritmias. Una pérdida grave de potasio puede resultar en subíleo o íleo paralítico o pérdida del conocimiento y coma.

Pueden producirse alteraciones en el ECG y agravar la hipersensibilidad a los glucósidos cardiacos.

Frecuentemente se desarrolla hipermagnesuria, que sólo resulta de manera poco frecuente en hipomagnesuria, ya que el magnesio es movilizado desde los huesos.

Se puede desarrollar alcalosis metabólica o agravarla debido a la pérdida de electrolitos y de líquidos.

También pueden ocurrir las siguientes reacciones adversas independientemente de las perturbaciones en el desequilibrio hidroelectrolítico:

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Frecuentes: Trombocitopenia (a veces con purpura).

Poco frecuentes: Leucopenia.

Muy raras: Agranulocitosis, depresión de la médula ósea, anemia aplásica, anemia hemolítica, anemia hemolítica inmune debido a la formación de anticuerpos contra hidroclorotiazida durante la administración concomitante con metildopa.

Trastornos en el sistema inmune

Rara: Reacciones de hipersensibilidad.

Trastornos del metabolismo y nutrición

Muy frecuentes: perturbaciones en el desequilibrio hidroelectrolítico, especialmente hipopotasemia, hiponatremia, hipocloremia e hipercalcemia; hiperglucemia y glucosuria en pacientes sin problemas metabólicos y personas con diabetes mellitus latente o manifiesta o en pacientes con hipopotasemia; hiperuricemia, resultando de la gota aguda en pacientes predispuestos; elevaciones de los lípidos séricos (colesterol, triglicéridos).

Muy raras: Alcalosis hipoclorémica.

Frecuencia no conocida: agravamiento de la diabetes en pacientes con diabetes mellitus manifiesta, manifestación de una diabetes mellitus latente.

Trastornos psiquiátricos

Raras: Desórdenes del sueño, depresión.

Trastornos del sistema nervioso

Raras: Parestesia, dolor de cabeza, mareos, embotamiento.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Desórdenes visuales (p.ej., visión borrosa, xantopsia), deterioro de la secreción de lágrimas, agravamiento de la miopía.

Frecuencia no conocida: derrame coroideo.

Trastornos cardiacos

Frecuentes: palpitaciones.

Poco frecuentes: Hipotensión ortostática, especialmente en pacientes con depleción de volumen intravascular, p.ej., pacientes con insuficiencia cardiaca grave o en tratamiento con diuréticos a dosis altas (que puede agravarse por el alcohol, anestésicos o sedantes).

Raras: Arritmias.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Vasculitis (en casos aislados vasculitis necrotizantes).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: dificultad respiratoria, neumonía intersticial aguda.

Muy raras: edema pulmonar con shock, debido probablemente a una reacción alérgica.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: pérdida de apetito, desórdenes gastrointestinales (p.ej., náuseas, vómitos, diarrea, calambres y dolor abdominal).

Raras: estreñimiento.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: pancreatitis, hiperamilasemia, ictericia (colestasis intrahepática).

Frecuencia no conocida: en pacientes con colelitiasis pre-existente y colestasis aguda puede desarrollarse ictericia.

Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos

Poco frecuentes: reacciones alérgicas de la piel (por ejemplo, prurito, eritema, exantema fotoalérgico, púrpura, urticaria)

Muy raras: Vasculitis necrotizante (vasculitis) y necrólisis epidérmica tóxica, lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso - Reacciones como, reactivación del lupus eritematoso cutáneo.

Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes: glucosuria.

Frecuentes: elevación reversible de la creatinina sérica y urea

Poco frecuentes: Nefritis intersticial.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: Impotencia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Fiebre medicamentosa.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

Frecuencia «no conocida»: Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)

Descripción de determinadas reacciones adversas

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM (ver también las secciones 4.4 y 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Síntomas de intoxicación

Los síntomas que pueden darse tras la ingesta son la pérdida aguda de líquidos, síntomas gastrointestinales, poliuria u oliguria, mareos y alteración de la conciencia.

Como resultado de hipopotasemia grave: debilidad muscular, fatiga, trastornos de concentración, embotamiento, arritmias cardíacas, hipotensión y coma.

Como resultado de hiponatremia aguda: agitación, dolor de cabeza, dolor o calambres, y convulsiones.

Tratamiento de la intoxicación

El tratamiento consiste en la inducción de vómitos, administración repetida de carbón activado y beber grandes cantidades. Lavado gástrico, cuando sea necesario (sólo es útil poco después de la ingesta).

Mantenimiento del equilibrio de líquidos y electrolitos. Suplementos de potasio, cuando sea necesario. Además tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Diuréticos.

Código ATC: C03 AA03: Hidroclorotiazida.

Los diuréticos tiazídicos ejercen su efecto sobre todo en la parte distal del túbulo renal mediante la inhibición de la reabsorción de NaCl (por antagonismo del portador de Na + Cl). El aumento de la cantidad de Na + y agua en el conducto colector y/o el aumento de la tasa de filtración resultando en un aumento en la secreción y excreción de K + y H +.

En personas con función renal normal, la diuresis, es promovida después de la administración de 12,5 mg de hidroclorotiazida. El consiguiente aumento de la excreción urinaria de sodio y cloruro y el aumento relativamente pequeño de potasio en la orina están relacionados con la dosis. El efecto diurético y natriurético es notable después de 1-2 horas tras la administración oral de hidroclorotiazida, alcanzando su máximo después de 4-6 horas y puede durar de 10 a 12 horas.

La diuresis inducida por las tiazidas inicialmente resulta en una disminución en el volumen de plasma, el volumen cardíaco minuto y la presión arterial sistémica. El sistema renina-angiotensina-aldosterona puede activarse. El efecto hipotensor se sigue mantenido con la continuación de la medicación, probablemente como resultado de la disminución de la resistencia periférica; el volumen cardíaco minuto vuelve al valor original y el volumen de plasma sigue siendo algo inferior.

En tratamientos a largo plazo, el efecto antihipertensivo de hidroclorotiazida está relacionado con dosis entre 12,5 y 50 mg al día. En la mayoría de los pacientes el máximo efecto hipotensor se alcanza generalmente a la dosis de 50 mg al día. El aumento de la dosis por encima de 50 mg/día aumenta las complicaciones metabólicas y rara vez es necesario desde un punto de vista terapéutico.

En monoterapia, hidroclorotiazida, al igual que otros diuréticos, parece producir un buen efecto en torno al 40-50% de los pacientes, en general, las personas de edad avanzada y las personas de raza negra parecen responder bien a los diuréticos como tratamiento primario.

En tratamiento combinado con otros agentes antihipertensivos el efecto de disminución de la presión arterial aumenta. En una gran proporción de pacientes que presenta una respuesta insatisfactoria a la monoterapia, se puede lograr de esta manera una disminución adicional de la presión arterial adicional.

Los diuréticos tiazídicos como hidroclorotiazida reducen la excreción de Ca^{+} estos se utilizan con el fin de prevenir la recurrencia de cálculos renales de oxalato cálcico en pacientes con hipercalciuria idiopática normocalcémica.

Con el tratamiento a largo plazo, los pacientes que toman diuréticos tiazídicos parecen tener un contenido mineral significativamente mayor en los huesos que los que no los toman.

En la diabetes insípida nefrogénica, hidroclorotiazida reduce el volumen de orina y aumenta la osmolalidad de la orina.

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥ 50.000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (~ 25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (~ 100.000 mg) (ver también sección 4.4).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La cantidad total absorbida de hidroclorotiazida administrada como hidroclorotiazida comprimidos es alrededor del 70% de la dosis. Sin embargo, las variaciones en la absorción como resultado de ayuno o la ingesta de alimentos son de poca importancia clínica. La absorción de hidroclorotiazida se reduce en los pacientes que sufren de una descompensación cardíaca.

En el dominio terapéutico, la biodisponibilidad y la concentración máxima son directamente proporcionales a la dosis. Tras la administración continua, la farmacocinética de hidroclorotiazida no cambia y la concentración promedio es alrededor de 100 ng/ml a dosis de 75 mg al día todos los días durante seis semanas.

Distribución

Hidroclorotiazida se acumula en los eritrocitos y alcanza su concentración máxima alrededor de las 4 horas después de la administración oral. Después de 10 horas, la concentración en los eritrocitos es alrededor de tres veces mayor que en el plasma. Se ha notificado que la unión a proteínas plasmáticas es alrededor de 40-70% y el volumen aparente de distribución puede estimarse en 5-6 l/kg.

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta y, en el cordón umbilical, alcanza una concentración que se aproxima a la concentración en el plasma de la madre. El medicamento se acumula en el líquido amniótico, donde la concentración puede ser diecinueve veces la concentración en el cordón umbilical. La hidroclorotiazida se excreta en la leche materna.

Eliminación

Hidroclorotiazida se elimina del plasma con una vida media de eliminación promedio de 9,5 a 13 horas en la fase terminal de eliminación. Dentro de las 72 horas, el 60-80% de la dosis oral se excreta en la orina, el 95% en forma inalterada y alrededor del 4% en forma de hidrolisato-2-amino-4-cloro-m-benceno disulfonamida (ACBS). Hasta el 24% de una dosis oral se excreta en las heces y una cantidad insignificante se excreta a través de la bilis.

En pacientes de edad avanzada, la concentración en el "estado estacionario" de hidroclorotiazida es elevada y se reduce significativamente la depuración sistémica en comparación con pacientes más jóvenes. Por esta razón, es necesario que el tratamiento en pacientes de edad avanzada sea bajo estricta supervisión.

En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina entre 30 y alrededor de 70 ml / min), se reduce la tasa de excreción urinaria y se observa una mayor concentración plasmática máxima y AUC. La vida media de eliminación es el doble de tiempo. En estos pacientes, se recomienda una reducción de la dosis del 50%.

Las enfermedades hepáticas no tienen una influencia significativa en la farmacocinética de hidroclorotiazida y generalmente no es necesario ningún ajuste de la dosis.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda

La experimentación en animales de toxicidad aguda no reveló una sensibilidad especial a la hidroclorotiazida.

Toxicidad crónica/subcrónica

Los estudios en animales de la toxicidad crónica y subcrónica en perros y ratas no revelaron resultados notables, excepto los cambios en el equilibrio de electrolitos.

Carcinogénesis, mutagénesis

Ensayos de mutagénesis in vitro e in vivo para los genes y mutaciones cromosómicas dieron resultados negativos.

Estudios a larga plazo en ratas y ratones con hidroclorotiazida no revelaron elevaciones relevantes de cantidad de tumores en los grupos tratados.

Deterioro de la fertilidad

En estudios con animales, hidroclorotiazida atraviesa la placenta. En estudios en ratas, ratones y conejos no se observaron efectos teratogénicos.

Hidroclorotiazida se distribuye en la leche materna. Los diuréticos tiazídicos se sabe que inhiben la lactancia.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Sílice coloidal anhidra
Almidón de maíz
Estearato magnésico

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Blíster: 5 años
Bote: 2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Hidroclorotiazida Apotex está disponible en blísteres transparentes e incoloros de PVC/Al que contienen comprimidos. Los blísteres se empaquetan en cajas de cartón.

Envases blíster de 10, 20, 30, 50, 90, 98 y 100 comprimidos.

Hidroclorotiazida Apotex también está disponible en botes de polipropileno de 500 y 1000 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Apotex Europe, B.V.
Archimedesweg 2,
2333 CN Leiden
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Hidroclorotiazida Apotex 25 mg comprimidos EFG: 79.425
Hidroclorotiazida Apotex 50 mg comprimidos: 79.426

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

20 de enero de 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2020

ANEXO II

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

indapamida retard cinfa 1,5 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 1,5 mg indapamida.
Excipiente: 144,22 mg de monohidrato de lactosa/comprimido de liberación prolongada. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada
Comprimido de liberación prolongada de color blanco y forma redonda.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

indapamida retard cinfa está indicado en hipertensión esencial en adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Un comprimido cada 24 horas, preferentemente por la mañana, que debe ser tragado entero sin masticar con un poco de agua.

A dosis más altas, no se observa un aumento de la acción antihipertensiva de la indapamida, pero sí de su efecto diurético.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal (ver secciones 4.3 y 4.4):

En la insuficiencia renal grave (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min), el tratamiento está contraindicado.

La tiazida y los diuréticos relacionados sólo son completamente eficaces cuando la función renal es normal o está mínimamente deteriorada.

Insuficiencia hepática (ver secciones 4.3 y 4.4):

En pacientes con insuficiencia hepática grave, el tratamiento está contraindicado.

Personas de edad avanzada (ver sección 4.4):

En las personas de edad avanzada, la creatinina plasmática debe ajustarse en relación con la edad, el peso y el sexo. Los pacientes de edad avanzada pueden ser tratados con indapamida si la función renal es normal o solo está mínimamente deteriorada.

Población pediátrica:

No ha sido establecida la seguridad y eficacia de indapamida en niños y adolescentes. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Vía oral.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a otras sulfonamidas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia renal grave.
- Encefalopatía hepática o deterioro grave de la función hepática.
- Hipopotasemia.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias especiales

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado:

Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrásica que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen comienzo agudo de disminución de agudeza visual o dolor ocular y normalmente suelen ocurrir desde unas horas a unas semanas tras el comienzo del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión de forma permanente. El tratamiento primario es interrumpir la hidroclorotiazida tan rápidamente como sea posible. Si la presión intraocular permanece no controlada puede considerarse necesario un tratamiento médico o quirúrgico inmediato. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir un historial de alergia a las sulfonamidas o penicilinas.

Función hepática deteriorada

En los casos de deterioro de la función hepática, los diuréticos tiazídicos pueden causar, especialmente en caso de desequilibrio electrolítico, encefalopatía hepática que puede progresar a coma hepático. De ocurrir esto, la administración del diurético debe interrumpirse inmediatamente.

Fotosensibilidad

Se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad en relación con las tiazidas y los diuréticos tiazídicos (ver sección 4.8). Si se produce una reacción de fotosensibilidad durante el tratamiento, se recomienda interrumpirlo. Si se considera necesario volver a administrar el diurético, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a la radiación UVA artificial.

Precauciones especiales de empleo

- **Equilibrio hidroelectrolítico:**

• **Natremia:**

Debe determinarse antes de iniciar el tratamiento y, después, a intervalos regulares. La disminución de la natremia puede ser inicialmente asintomática por lo que es indispensable efectuar un control regular e incluso aún más frecuente en las personas de edad avanzada y en los pacientes con cirrosis (ver secciones 4.8 y 4.9). Cualquier tratamiento diurético puede causar hiponatremia, en ocasiones con consecuencias muy graves. La hiponatremia con hipovolemia puede causar deshidratación e hipotensión ortostática. La pérdida concomitante de iones cloruro puede provocar una alcalosis metabólica compensadora secundaria: la incidencia y el grado de este efecto son de carácter leve.

• **Potasemia:**

La depleción de potasio con hipopotasemia es el principal riesgo de la tiazida y los diuréticos relacionados. La hipopotasemia puede provocar trastornos musculares. Se han notificado casos de rabdomiólisis, principalmente en el contexto de una hipopotasemia grave. Debe evitarse el riesgo de aparición de hipopotasemia ($< 3,4$ mmol/l) en ciertas poblaciones de alto riesgo, es decir, en los pacientes de edad avanzada, desnutridos y/o polimedicados, en los pacientes cirróticos con edema y ascitis y en los pacientes con enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca. En esta situación, la hipopotasemia aumenta la toxicidad cardíaca de las preparaciones digitálicas y los riesgos de arritmias.

Las personas con un intervalo QT prolongado, sea de origen congénito o iatrogénico, también están en riesgo. La hipopotasemia, así como la bradicardia, es un factor predisponente para la aparición de

arritmias graves, sobre todo de *torsades de pointes*, que son potencialmente mortales.

Se requiere un control más frecuente del potasio plasmático en todas las situaciones previamente mencionadas. La primera determinación del potasio en el plasma debe efectuarse durante la primera semana después del inicio del tratamiento.

La detección de hipopotasemia requiere su corrección. La hipopotasemia observada en asociación con una concentración baja de magnesio sérico puede ser refractaria al tratamiento a menos que se corrija el magnesio sérico.

- **Magnesio en plasma:**

Se ha demostrado que las tiazidas y los diuréticos relacionados, incluida indapamida, aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede provocar hipomagnesemia (ver secciones 4.5 y 4.8).

- **Calcio plasmático:**

La tiazida y los diuréticos relacionados pueden reducir la excreción urinaria de calcio y causar un aumento ligero y transitorio del calcio plasmático. La hipercalcemia franca puede deberse a un hiperparatiroidismo previamente no identificado. El tratamiento debe retirarse antes de la investigación de la función paratiroidea.

- **Glucosa sanguínea:**

En los diabéticos es importante el control de la glucosa sanguínea, en particular en presencia de hipopotasemia.

- **Ácido úrico:**

En los pacientes hiperuricémicos puede aumentar la tendencia a sufrir ataques de gota.

- **Función renal y diuréticos:**

La tiazida y los diuréticos relacionados solo son completamente eficaces cuando la función renal es normal o está mínimamente deteriorada (creatinina plasmática inferior a 25 mg/l, es decir, 220 μ mol/l en un adulto). En las personas de edad avanzada, esta creatinina plasmática debe ajustarse en relación con la edad, el peso y el sexo.

La hipovolemia, secundaria a la pérdida de agua y sodio inducida por el diurético al comienzo del tratamiento, causa una reducción de la filtración glomerular. Esto puede ocasionar un aumento de la urea en sangre y de la creatinina plasmática. Esta insuficiencia renal funcional transitoria no tiene consecuencias en las personas con función renal normal pero puede empeorar una insuficiencia renal preexistente.

- **Atletas:**

Es importante que los atletas estén informados del hecho de que este medicamento contiene un principio activo que puede dar una reacción positiva en las pruebas de dopaje.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Asociaciones que no se recomiendan:

Litio:

Aumento del litio plasmático con signos de sobredosis, como con la dieta sin sal (disminución de la excreción urinaria de litio). Sin embargo, si es necesario el empleo de diuréticos, es preciso controlar meticulosamente las concentraciones plasmáticas de litio y ajustar la dosis.

Asociaciones que requieren precauciones de empleo:

Fármacos inductores de torsades de pointes como, entre otros:

- antiarrítmicos de clase Ia (p.ej. quinidina, hidroquinidina, disopiramida).
- antiarrítmicos de clase III (p.ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida, bretilio).
- algunos antipsicóticos:
 - fenotiazinas (p.ej. clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina).
 - benzamidas (p.ej. amisulprida, sulpirida, sultoprida, tiaprida).
 - butirofenonas (p.ej. droperidol, haloperidol).
 - Otros antipsicóticos (p.ej. pimozida)
- Otros fármacos: bepridilo, cisaprida, difemanilo, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacino, moxifloxacino, vincamina IV, metadona, astemizol, terfenadina.

Aumento del riesgo de arritmias ventriculares, sobre todo de *torsades de pointes* (la hipopotasemia es un factor de riesgo). Antes de introducir esta asociación, debe realizarse un control en busca de una posible hipopotasemia y corregirla si es necesario. Es preciso efectuar controles clínicos, de electrolitos plasmáticos y electrocardiográficos. *Deben emplearse sustancias que no tengan la desventaja de causar torsades de pointes en presencia de hipopotasemia.*

AINE (por vía sistémica), incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2, ácido salicílico en dosis altas (≥ 3 g/día):

Posible reducción del efecto antihipertensivo de la indapamida. Riesgo de insuficiencia renal aguda en los pacientes deshidratados (reducción de la filtración glomerular). Se debe hidratar al paciente y controlar la función renal al comienzo del tratamiento.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA):

Riesgo de hipotensión súbita y/o insuficiencia renal aguda al iniciar un tratamiento con un IECA en presencia de depleción de sodio preexistente (sobre todo en los pacientes con estenosis de la arteria renal).

En la hipertensión, cuando el tratamiento previo con diuréticos pueda haber causado una depleción de sodio, es necesario:

1. o bien interrumpir el diurético tres días antes de iniciar el tratamiento con el IECA y reiniciar un diurético hipopotasémico si es necesario.
2. o bien administrar dosis iniciales bajas de un IECA y aumentar gradualmente la dosis.

En la insuficiencia cardiaca congestiva, comenzar con una dosis muy baja de un IECA, posiblemente después de una reducción de la dosis del diurético hipopotasémico concomitante.

En todos los casos, debe controlarse la función renal (creatinina plasmática) durante las primeras semanas de tratamiento con un IECA.

Otros compuestos causantes de hipopotasemia, anfotericina B (IV), glucocorticoides y mineralocorticoides (por vía sistémica), tetracosactida, laxantes estimulantes:

Aumento del riesgo de hipopotasemia (efecto aditivo).

Control del potasio plasmático y corrección si es necesario. Debe tenerse en cuenta especialmente en caso de tratamiento concomitante con digitálicos. Emplear laxantes no estimulantes.

Baclofeno:

Aumento del efecto antihipertensivo.

Se debe hidratar al paciente y controlar la función renal al comienzo del tratamiento.

Preparaciones digitálicas:

Hipopotasemia y/o la hipomagnesemia predisponen a los efectos tóxicos de los digitálicos.

Deben controlarse el potasio plasmático, el magnesio plasmático y el electrocardiograma y, si es necesario, debe ajustarse el tratamiento.

Las siguientes combinaciones requieren atención especial:

Alopurinol

El tratamiento concomitante con indapamida puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

Asociaciones que deben tenerse en consideración:

Diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, espironolactona, triamtereno)

Mientras que las asociaciones racionales son útiles en algunos pacientes, puede producirse hipopotasemia o hiperpotasemia (especialmente en los pacientes con insuficiencia renal o diabetes). Deben controlarse el potasio plasmático y el electrocardiograma y, si es necesario, debe revisarse el tratamiento.

Metformina:

Aumento del riesgo de acidosis láctica inducida por la metformina debido a la posibilidad de insuficiencia renal funcional asociada a diuréticos y, más concretamente, a diuréticos del asa. No debe emplearse la metformina si la creatinina plasmática es superior a 15 mg/ml (135 μ mol/l) en los varones y a 12 mg/l (110 μ mol/l) en las mujeres.

Medios de contraste yodados:

En presencia de deshidratación causada por diuréticos, aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente si se emplean dosis muy altas de medios de contraste yodados.

Rehidratación antes de la administración del compuesto yodado.

Antidepresivos del tipo de la imipramina, neurolépticos:

Efecto antihipertensor y aumento del riesgo de hipotensión ortostática (efecto aditivo).

Calcio (sales):

Riesgo de hipercalcemia como consecuencia de la disminución de la eliminación urinaria de calcio.

Ciclosporina, tacrolimus:

Riesgo de aumento de la creatinina plasmática sin ningún cambio en las concentraciones circulantes de ciclosporina, incluso en ausencia de depleción de agua/sodio.

Corticosteroides, tetracosactida (por vía sistémica):

Disminución del efecto antihipertensivo (retención de agua y sodio debido a los corticosteroides).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos o existen datos limitados (menos de 300 resultados de embarazos) del uso de indapamida en mujeres embarazadas. La exposición prolongada a una tiazida durante el tercer trimestre del embarazo puede reducir el volumen plasmático materno así como el flujo sanguíneo útero-placentario, que puede causar isquemia feto-placentaria y retraso del crecimiento.

Los estudios con animales no indican directa ni indirectamente efectos perjudiciales con respecto a la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de indapamida durante el embarazo.

Lactancia

No existe suficiente información sobre la excreción de indapamida/metabolitos en la leche materna. Podría aparecer una hipersensibilidad a medicamentos derivados de sulfonamidas e hipopotasemia. No puede excluirse el riesgo en neonatos.

La indapamida está estrechamente relacionada con los diuréticos tiazídicos, los cuales se han asociado, durante la lactancia, con la disminución o incluso la supresión de la lactancia.

Indapamida no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios de toxicidad reproductiva no han mostrado efectos sobre la fertilidad en ratas machos y hembras (ver sección 5.3). No se anticipan efectos sobre la fertilidad humana.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Es poco probable que indapamida afecte a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, como otros medicamentos antihipertensivos, indapamida puede provocar mareos o somnolencia en algunas personas, especialmente al inicio del tratamiento, al cambiar de dosis o si se consume alcohol. Se debe advertir a los pacientes que reciben indapamida que no deben conducir ni manejar máquinas si presentan mareos o somnolencia.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente son hipopotasemia, reacciones de hipersensibilidad, principalmente dermatológicas en individuos con una predisposición a las reacciones asmáticas y alérgicas y erupciones maculopapulares.

Listado tabulado de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido observadas con indapamida durante el tratamiento, clasificadas según las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Agranulocitosis	Muy rara
	Anemia aplásica	Muy rara
	Anemia hemolítica	Muy rara

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Leucopenia	Muy rara
	Trombocitopenia	Muy rara
	Hipercalcemia	Muy rara
	Hipopotasemia (ver sección 4.4)	Frecuente
	Hiponatremia (ver sección 4.4)	Poco frecuente
	Hipocloremia	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Hipomagnesemia	Rara
	Vértigo	Rara
	Fatiga	Rara
	Cefalea	Rara
	Parestesia	Rara
Trastornos oculares	Síncope	No conocida
	Miopía	No conocida
	Visión borrosa	No conocida
	Alteración visual	No conocida
	Derrame coroideo	No conocida
Trastornos cardíacos	Glaucoma agudo de ángulo cerrado	No conocida
	Arritmia	Muy rara
Trastornos vasculares	Torsade de pointes (potencialmente fatal) (ver secciones 4.4 y 4.5)	No conocida
	Hipotensión	Muy rara
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Poco frecuente
	Náuseas	Rara
	Estreñimiento	Rara
	Sequedad de boca	Rara
	Pancreatitis	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Función hepática anormal	Muy rara
	Posibilidad de aparición de encefalopatía hepática en caso de insuficiencia hepática (ver secciones 4.3 y 4.4).	No conocida
	Hepatitis	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones de hipersensibilidad	Frecuente
	Erupciones maculopapulares	Frecuente
	Púrpura	Poco frecuente
	Angioedema	Muy rara
	Urticaria	Muy rara
	Necrosis epidérmica tóxica	Muy rara
	Síndrome de Stevens-Johnson	Muy rara
	Posible empeoramiento de un lupus eritematoso diseminado agudo ya establecido	No conocida
	Reacciones de fotosensibilidad (ver sección 4.4)	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	No conocida
	Debilidad muscular	No conocida
	Mialgia	No conocida
	Rabdomiolisis	No conocida
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal	Muy rara
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil,	Poco frecuente
Exploraciones complementarias	Intervalo QT del electrocardiograma prolongado (ver secciones 4.4 y 4.5)	No conocida
	Glucemia aumentada (ver sección 4.4)	No conocida
	Uricemia aumentada (ver sección 4.4)	No conocida
	Niveles elevados de enzimas hepáticas	No conocida

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Durante los estudios de fase II y III que compararon indapamida 1,5 mg y 2,5 mg, el análisis de potasio plasmático mostró un efecto dosis-dependiente de indapamida:

- Indapamida 1,5 mg: se observaron valores de potasio plasmático <3,4 mmol/l en el 10% de los pacientes y <3,2 mmol/l en el 4% de los pacientes tras 4 a 6 semanas de tratamiento. Tras 12 semanas de tratamiento, el descenso medio del potasio plasmático fue de 0,23 mmol/l.
- Indapamida 2,5 mg: se observaron valores de potasio plasmático <3,4 mmol/l en el 25% de los pacientes y <3,2 mmol/l en el 10% de los pacientes tras 4 a 6 semanas de tratamiento. Tras 12 semanas de tratamiento, el descenso medio del potasio plasmático fue de 0,41 mmol/l.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

Síntomas

Se ha observado que la indapamida carece de toxicidad a dosis de hasta 40 mg, es decir, 27 veces la dosis terapéutica. Los signos de intoxicación aguda toman la forma, sobre todo, de trastornos hidroelectrolíticos (hiponatremia, hipopotasemia). Clínicamente, posibilidad de náuseas, vómitos, hipotensión, calambres, vértigo, somnolencia, confusión, poliuria u oliguria posiblemente hasta el punto de anuria (debida a hipovolemia).

Tratamiento

Las medidas iniciales suponen la eliminación rápida de las sustancias ingeridas mediante lavado gástrico y/o administración de carbono activado, seguida del restablecimiento del equilibrio hidroelectrolítico a la normalidad en un centro especializado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Sulfonamidas, monofármacos
Código ATC: C03BA11

Mecanismo de acción

La indapamida es un derivado de la sulfonamida con un anillo indol, farmacológicamente relacionado con los diuréticos tiazídicos, que actúa mediante la inhibición de la reabsorción de sodio en el segmento de dilución cortical. Aumenta la excreción urinaria de sodio y cloruros y, en menor grado, la excreción de potasio y magnesio, con lo que aumenta la diuresis y ejerce un efecto antihipertensivo.

Efectos farmacodinámicos

Los estudios de fases II y III en los que se ha usado en forma de monoterapia han demostrado un efecto antihipertensivo de 24 horas de duración. Este efecto estaba presente a dosis en las que el efecto diurético era de intensidad leve.

La actividad antihipertensiva de la indapamida está relacionada con una mejoría de la distensibilidad arterial y una reducción de la resistencia arteriolar y periférica total.

La indapamida reduce la hipertrofia del ventrículo izquierdo.

La tiazida y los diuréticos relacionados tienen un efecto terapéutico máximo que se mantiene constante a partir de cierta dosis, mientras que los efectos adversos continúan aumentando. La dosis no deberá aumentarse si el tratamiento es ineficaz.

Se ha constatado también, a corto, mediano y largo plazo en pacientes hipertensos, que la indapamida:

- no interfiere con el metabolismo de los lípidos: triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL
- no interfiere con el metabolismo de los carbohidratos, ni siquiera en los pacientes hipertensos diabéticos

5.2. Propiedades farmacocinéticas

indapamida retard cinfa 1,5 mg se presenta en una forma farmacéutica de liberación prolongada basada en un sistema matricial en el que el principio activo se dispersa dentro de un soporte que permite la liberación sostenida de indapamida.

Absorción

La fracción de indapamida liberada se absorbe rápida y totalmente en el tubo digestivo. Las comidas ligeras aumentan la rapidez de absorción pero no influyen sobre la cantidad de fármaco absorbido. La concentración máxima en el suero después de una dosis única se produce aproximadamente 12 horas después de la ingestión; la administración repetida reduce la variación en las concentraciones séricas entre dos dosis. Existe una variabilidad intraindividual.

Distribución

La unión de la indapamida a las proteínas plasmáticas es del 79%. Su semivida de eliminación del plasma es de 14 a 24 horas (media: 18 horas). El estado de equilibrio se alcanza después de siete días. La administración repetida no produce acumulación.

Metabolismo o Biotransformación

La eliminación es esencialmente urinaria (70% de la dosis) y fecal (22%) en forma de metabolitos inactivos.

Personas de alto riesgo

Los parámetros farmacocinéticos no se modifican en los pacientes con insuficiencia renal.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Indapamida ha dado resultados negativos en las pruebas relativas a las propiedades mutagénicas y carcinogénicas. Las dosis más altas administradas por vía oral a diferentes especies animales (40 a 8000 veces la dosis terapéuticas) han mostrado una exacerbación de las propiedades diuréticas de la indapamida. Los principales síntomas de intoxicación durante los estudios de toxicidad aguda con indapamida administrada por vía intravenosa o intraperitoneal estuvieron relacionados con el efecto farmacológico de la indapamida, es decir, bradipnea y vasodilatación periférica.

Los estudios sobre toxicidad reproductiva no han mostrado embriotoxicidad ni teratogeneidad.

No se afectó la fertilidad en ratas macho ni hembra.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo:

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz pregelatinizado sin gluten

Hipromelosa

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio (Ph. Eur.) (vegetal).

Recubrimiento:

Hipromelosa
Macrogol 6000
Dióxido de titanio.

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

10, 14, 15, 20, 30, 50, 60, 90, 100 comprimidos en blísters (PVC/aluminio).
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Cinfa, S.A.
Carretera Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta
31620 Huarte (Navarra) - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

70.059

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Mayo de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2021

ANEXO III

ANEXO III. Análisis de la evolución de los estudios metabólicos.

	Indapamida (n = 41)														ANOVA	
	PRE			3 MESES			6 MESES			12 MESES			18 MESES			para
	Medi														medidas	
	a	±	DE	Media	±	DE	Media	±	DE	Media	±	DE	Media	±	DE	p
Volumen orina 2h (ml)	87	±	30	80	±	36	78	±	42	79	±	20	82	±	29	0,548
Calcio orina 2h (mg/L)	18,3	±	7,7	15,2	±	9,4	17,4	±	18,9	14,8	±	9,2	15,0	±	8,9	0,355
Citratos orina 2h (mg/L)	388	±	200	473	±	270	456	±	245	438	±	226	431	±	219	0,117
Creatinina orina 2h (mg/dl)	115	±	37	136	±	61 ^a	154	±	88 ^a	128	±	58 ^c	127	±	55 ^c	0,013
pH orina 2h	5,8	±	0,5	6,0	±	0,7	6,0	±	0,7	6,0	±	0,7	6,0	±	0,7	0,380
Volumen de orina 24h (ml)	1999	±	578	1941	±	605	1983	±	682	1899	±	702	1958	±	671	0,822
Calcio orina 24h (mg/24h)	357	±	82	271	±	122 ^a	230	±	107 ^a	241	±	115 ^a	214	±	66 ^{a,b}	<0,001
Citratos orina 24h (mg/24h)	772	±	914	664	±	436	647	±	339	605	±	252	746	±	368	0,399
Creatinin Orina 24h (mg/24h)	1610	±	425	1534	±	568	1490	±	475 ^a	1496	±	482 ^a	1493	±	506 ^a	0,044
Fosfato orina 24h (mg/24h)	1062	±	241	996	±	342	974	±	302	962	±	316	985	±	317	0,326
Magnesio orina 24h (mg/24h)	132	±	48	128	±	50	116	±	41	123	±	60	121	±	43	0,130
Oxalato orina 24h (mg/24h)	34	±	18	28	±	13	27	±	12	31	±	11	37	±	19	0,254
Urato orina 24h (mg/24h)	702	±	199	683	±	218	660	±	209	680	±	191	653	±	174	0,371
Glucosa suero (mg/dl)	102	±	22	103	±	23	106	±	36	101	±	32	100	±	27	0,143
Urea suero (mg/dl)	35,0	±	6,8	35,9	±	7,9	34,3	±	7,2	34,2	±	8,0	33,9	±	8,9	0,453
Creatinina suero (mg/dl)	0,85	±	0,19	0,84	±	0,17	0,86	±	0,18	0,85	±	0,17	0,82	±	0,15 ^{a,c,d}	0,032
Urato suero (mg/dl)	5,3	±	1,2	5,7	±	1,2 ^a	5,7	±	1,3 ^a	5,8	±	1,2 ^a	5,6	±	1,3 ^a	0,003
Calcio suero (mg/dl)	9,52	±	0,40	9,48	±	0,39	9,47	±	0,38	9,48	±	0,38	9,41	±	0,41	0,558
Fosfato suero (mg/dl)	3,47	±	0,57	3,25	±	0,55 ^a	3,15	±	0,57 ^a	3,15	±	0,51 ^a	3,19	±	0,56 ^a	<0,001
Magnesio suero (mg/dl)	2,03	±	0,18	1,97	±	0,12 ^a	1,97	±	0,15 ^a	1,96	±	0,16 ^a	1,95	±	0,16 ^a	0,003
Sodio suero (mEq/L)	139,8	±	2,0	139,8	±	1,9	139,1	±	2,3	139,0	±	2,1 ^{a,b}	139,9	±	1,9 ^d	0,024
Potasio suero (mEq/L)	4,22	±	0,40	4,93	±	0,79	4,09	±	0,40	4,04	±	0,39	4,11	±	0,30	0,369
LDL (mg/dl)	135	±	40	130	±	31	133	±	34	131	±	34	123	±	37	0,083
HDL (mg/dl)	50	±	10	51	±	10	51	±	12	52	±	11	51	±	9	0,560
Colesterol total (mg/dl)	208	±	48	200	±	41	210	±	48	213	±	38	200	±	44	0,059
Triglicéridos (mg/dl)	119	±	58	118	±	60	121	±	66	154	±	170	132	±	133	0,229
GOT (U/L)	20,6	±	5,4	21,3	±	7,0	20,1	±	4,8	20,7	±	6,5	20,1	±	4,6	0,735
GPT (U/L)	20	±	9	22	±	14	21	±	9	21	±	10	22	±	9	0,704
GGT (U/L)	29	±	24	29	±	28	27	±	19	26	±	12	28	±	17	0,485
Fosfatasa alcalina (U/L)	74	±	23	73	±	24	72	±	23	73	±	24	73	±	23	0,868
PTH (pg/ml)	46	±	19	50	±	23	45	±	16	48	±	19	50	±	22	0,281
Calcitriol 1.25 D (ng/ml)	52	±	14	55	±	18	56	±	11	56	±	12	54	±	9	0,374
25 hidroxivitamina D (ng/ml)	28	±	11	29	±	12	29	±	11	29	±	14	28	±	10	0,651
β-crosslaps (ng/ml)	0,47	±	0,21	0,44	±	0,21	0,46	±	0,23	0,44	±	0,21	0,41	±	0,20 ^{a,c,d}	0,049
TA sistólica (mmHg)	127,6	±	7,6	127,2	±	6,4	126,3	±	5,6	125,3	±	3,7	124,7	±	4,1 ^{a,b}	0,049
TA diastólica (mmHg)	67,0	±	5,9	65,9	±	5,6	65,1	±	4,4 ^a	63,6	±	4,4 ^{a,b,c}	63,2	±	3,5 ^{a,b,c}	<0,001

Tabla 1. Comparaciones intragrupo de los pacientes tratados con indapamida. a: p<0.05 vs valor correspondiente al pretratamiento; b: p<0.05 vs valor correspondiente a los 3 meses; c: p<0.05 vs valor correspondiente a los 6 meses; d: p<0.05 vs valor correspondiente a los 12 meses.
TA: tensión arterial.

	Tiazida (n = 42)											ANOVA para medidas repetidas
	PRE		3 MESES		6 MESES		12 MESES		18 MESES			
	Media	± DE	Media	± DE	Media	± DE	Media	± DE	Media	± DE	p	
Volumen orina 2h (ml)	75	± 28	66	± 23	61	± 29 ^a	64	± 25 ^a	67	± 19	0,028	
Calcio orina 2h (mg/L)	16,1	± 6,9	17,6	± 9,9	15,8	± 8,4	15,9	± 9,4	15,6	± 8,5	0,672	
Citratos orina 2h (mg/L)	482	± 290	623	± 435 ^a	683	± 417 ^a	656	± 406 ^a	635	± 358 ^a	0,002	
Creatinina orina 2h (mg/dl)	175	± 338	164	± 56	179	± 77	162	± 60	153	± 63	0,686	
pH orina 2h	6,0	± 0,7	5,9	± 0,6	5,9	± 0,6	6,1	± 0,7	5,9	± 0,7	0,356	
Volumen de orina 24h (ml)	2146	± 765	2211	± 799	2071	± 712	2086	± 796	2000	± 635	0,238	
Calcio orina 24h (mg/24h)	333	± 61	235	± 90 ^a	236	± 84 ^a	232	± 86 ^a	214	± 58 ^a	<0,001	
Citratos orina 24h (mg/24h)	725	± 352	638	± 378	678	± 345	666	± 364	722	± 372	0,222	
Creatinin Orina 24h (mg/24h)	1567	± 483	1411	± 435 ^a	1415	± 399 ^a	1453	± 418	1422	± 364 ^a	0,023	
Fosfato orina 24h (mg/24h)	1031	± 289	862	± 286 ^a	895	± 315 ^a	949	± 272 ^b	943	± 273	0,007	
Magnesio orina 24h (mg/24h)	130	± 55	116	± 41 ^a	117	± 37	111	± 38 ^a	116	± 38 ^a	0,033	
Oxalato orina 24h (mg/24h)	34	± 15	35	± 22	30	± 11	34	± 6	24	± 15	-	
Urato orina 24h (mg/24h)	646	± 201	590	± 178	573	± 161	616	± 179	634	± 195	0,058	
Glucosa suero (mg/dl)	103	± 23	108	± 41	107	± 49	101	± 28	101	± 33	0,342	
Urea suero (mg/dl)	30,5	± 6,6	31,8	± 7,4	31,4	± 7,4	32,7	± 8,8	30,8	± 7,8	0,178	
Creatinina suero (mg/dl)	0,84	± 0,19	0,87	± 0,18	0,87	± 0,18	0,86	± 0,19	0,82	± 0,17	0,327	
Urato suero (mg/dl)	5,4	± 1,3	6,0	± 1,4 ^a	5,7	± 1,2 ^a	5,9	± 1,4 ^a	5,8	± 1,3 ^a	0,001	
Calcio suero (mg/dl)	9,51	± 0,44	9,50	± 0,47	9,44	± 0,44	9,35	± 0,44	9,38	± 0,41	0,062	
Fosfato suero (mg/dl)	3,25	± 0,47	3,25	± 0,68	3,13	± 0,67	3,09	± 0,61	3,22	± 0,62	0,178	
Magnesio suero (mg/dl)	1,95	± 0,13	1,94	± 0,16	1,96	± 0,20	1,95	± 0,17	1,95	± 0,16	0,914	
Sodio suero (mEq/L)	139,7	± 1,7	139,6	± 1,5	139,5	± 1,7	139,6	± 2,1	139,7	± 1,9	0,943	
Potasio suero (mEq/L)	4,30	± 0,43	4,13	± 0,37 ^a	4,08	± 0,34 ^a	4,05	± 0,27 ^a	4,16	± 0,29 ^d	0,001	
LDL (mg/dl)	122	± 27	120	± 28	116	± 23	115	± 23 ^a	109	± 27 ^{a,b}	0,005	
HDL (mg/dl)	48	± 12	48	± 12	47	± 13	48	± 12	49	± 13	0,342	
Colesterol total (mg/dl)	196	± 32	197	± 30	190	± 26	185	± 23 ^{a,b}	184	± 28 ^{a,b}	0,005	
Triglicéridos (mg/dl)	127	± 70	144	± 97	141	± 105	119	± 80	122	± 75	0,072	
GOT (U/L)	20,7	± 8,1	26,4	± 28,7	20,9	± 6,7	20,4	± 6,9	21,2	± 6,7	0,225	
GPT (U/L)	23	± 14	30	± 22 ^a	26	± 18	24	± 15 ^b	25	± 19	0,037	
GGT (U/L)	31	± 21	32	± 21	32	± 20	30	± 17	33	± 25	0,552	
Fosfatasa alcalina (U/L)	75	± 29	73	± 28	71	± 28	69	± 26 ^{a,b}	69	± 26 ^{a,b}	0,001	
PTH (pg/ml)	45	± 17	47	± 19	47	± 17	49	± 20	54	± 25 ^{a,b,c}	0,003	
Calcitriol 1.25 D (ng/ml)	60	± 29	56	± 27	54	± 26	47	± 14			-	
25 hidroxivitamina D (ng/ml)	29	± 13	27	± 10	28	± 11	27	± 13	30	± 11	0,217	
β-crosslaps (ng/ml)	0,46	± 0,22	0,46	± 0,24	0,43	± 0,22	0,43	± 0,22	0,44	± 0,22	0,376	
TA sistólica (mmHg)	130,2	± 8,3	128,2	± 6,3	126,6	± 5,9 ^a	125,4	± 4,5 ^{a,b}	123,9	± 3,5 ^{a,b,c}	<0,001	
TA diastólica (mmHg)	66,7	± 4,6	65,4	± 4,2 ^a	64,8	± 4,1 ^a	64,1	± 3,8 ^a	62,8	± 3,8 ^{a,b,c}	<0,001	

Tabla 2. Comparaciones intragrupo de los pacientes tratados con hidroclorotiazida. a: p<0.05 vs valor correspondiente al pretratamiento; b: p<0.05 vs valor correspondiente a los 3 meses; c: p<0.05 vs valor correspondiente a los 6 meses; d: p<0.05 vs valor correspondiente a los 12 meses.
TA: tensión arterial.

	PRE				3 MESES				6 MESES				12 MESES				18 MESES				ANCOVA para medidas repetidas	
	INDAPAMIDA		TIAZIDA		INDAPAMIDA		TIAZIDA		INDAPAMIDA		TIAZIDA		INDAPAMIDA		TIAZIDA		INDAPAMIDA		TIAZIDA			
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE		
	±		±		±		±		±		±		±		±		±		±		p	
Volumen orina 2h (ml)	87	± 30	75	± 28	80	± 36*	66	± 23*	78	± 42	61	± 29	79	± 20*	64	± 25*	82	± 29*	67	± 19*	0,001	
Calcio orina 2h (mg/L)	18,3	± 7,7	16,1	± 6,9	15,2	± 9,4	17,6	± 9,9	17,4	± 18,9	15,8	± 8,4	14,8	± 9,2	15,9	± 9,4	15,0	± 8,9	15,6	± 8,5	0,975	
Citratos orina 2h (mg/L)	388	± 200	482	± 290	473	± 270	623	± 435	456	± 245*	683	± 417*	438	± 226*	656	± 406*	431	± 219*	635	± 358*	0,003	
Creatinina orina 2h (mg/dl)	115	± 37	175	± 338	136	± 61*	164	± 56*	154	± 88*	179	± 77*	128	± 58*	162	± 60*	127	± 55	153	± 63	0,025	
pH orina 2h	5,8	± 0,5	6,0	± 0,7	6,0	± 0,7	5,9	± 0,6	6,0	± 0,7	5,9	± 0,6	6,0	± 0,7	6,1	± 0,7	6,0	± 0,7	5,9	± 0,7	0,988	
Volumen orina 24h (ml)	1999	± 578	2146	± 765	1941	± 605	2211	± 799	1983	± 682	2071	± 712	1899	± 702	2086	± 796	1958	± 671	2000	± 635	0,254	
Calcio orina 24h (mg/24h)	357	± 82	333	± 61	271	± 122	235	± 90	230	± 107	236	± 84	241	± 115	232	± 86	214	± 66	214	± 58	0,368	
Citratos orina24h (mg/24h)	772	± 914	725	± 352	664	± 436	638	± 378	647	± 339	678	± 345	605	± 252	666	± 364	746	± 368	722	± 372	0,874	
Creat. Orina 24h (mg/24h)	1610	± 425	1567	± 483	1534	± 568	1411	± 435	1490	± 475	1415	± 399	1496	± 482	1453	± 418	1493	± 506	1422	± 364	0,435	
Fosfatorina24h (mg/24h)	1062	± 241	1031	± 289	996	± 342	862	± 286	974	± 302	895	± 315	962	± 316	949	± 272	985	± 317	943	± 273	0,223	
Magnesiorina24h (mg/24h)	132	± 48	130	± 55	128	± 50	116	± 41	116	± 41	117	± 37	123	± 60	111	± 38	121	± 43	116	± 38	0,478	
Oxalato orina24h (mg/24h)	34	± 18	34	± 15	28	± 13	35	± 22	27	± 12	30	± 11	31	± 11	34	± 6	37	± 19	24	± 15	0,882	
Urato orina 24h (mg/24h)	702	± 199	646	± 201	683	± 218	590	± 178	660	± 209	573	± 161	680	± 191	616	± 179	653	± 174	634	± 195	0,068	
Glucosa suero (mg/dl)	102	± 22	103	± 23	103	± 23	108	± 41	106	± 36	107	± 49	101	± 32	101	± 28	100	± 27	101	± 33	0,815	
Urea suero (mg/dl)	35,0	± 6,8*	30,5	± 6,6*	35,9	± 7,9*	31,8	± 7,4*	34,3	± 7,2	31,4	± 7,4	34,2	± 8,0	32,7	± 8,8	33,9	± 8,9	30,8	± 7,8	0,023	
Creatinina suero (mg/dl)	0,85	± 0,19	0,84	± 0,19	0,84	± 0,17	0,87	± 0,18	0,86	± 0,18	0,87	± 0,18	0,85	± 0,17	0,86	± 0,19	0,82	± 0,15	0,82	± 0,17	0,319	
Urato suero (mg/dl)	5,3	± 1,2	5,4	± 1,3	5,7	± 1,2	6,0	± 1,4	5,7	± 1,3	5,7	± 1,2	5,8	± 1,2	5,9	± 1,4	5,6	± 1,3	5,8	± 1,3	0,618	
Calcio suero (mg/dl)	9,52	± 0,40	9,51	± 0,44	9,48	± 0,39	9,50	± 0,47	9,47	± 0,38	9,44	± 0,44	9,48	± 0,38	9,35	± 0,44	9,41	± 0,41	9,38	± 0,41	0,600	
Fosfato suero (mg/dl)	3,47	± 0,57	3,25	± 0,47	3,25	± 0,55	3,25	± 0,68	3,15	± 0,57	3,13	± 0,67	3,15	± 0,51	3,09	± 0,61	3,19	± 0,56	3,22	± 0,62	0,676	
Magnesio suero (mg/dl)	2,03	± 0,18	1,95	± 0,13	1,97	± 0,12	1,94	± 0,16	1,97	± 0,15	1,96	± 0,20	1,96	± 0,16	1,95	± 0,17	1,95	± 0,16	1,95	± 0,16	0,346	
Sodio suero (mEq/L)	139,8	± 2,0	139,7	± 1,7	139,8	± 1,9	139,6	± 1,5	139,1	± 2,3	139,5	± 1,7	139,0	± 2,1	139,6	± 2,1	139,9	± 1,9	139,7	± 1,9	0,755	
Potasio suero (mEq/L)	4,22	± 0,40	4,30	± 0,43	4,93	± 0,79	4,13	± 0,37	4,09	± 0,40	4,08	± 0,34	4,04	± 0,39	4,05	± 0,27	4,11	± 0,30	4,16	± 0,29	0,478	
LDL (mg/dl)	135	± 40	122	± 27	130	± 31	120	± 28	133	± 34*	116	± 23*	131	± 34*	115	± 23*	123	± 37	109	± 27	0,018	
HDL (mg/dl)	50	± 10	48	± 12	51	± 10	48	± 12	51	± 12	47	± 13	52	± 11	48	± 12	51	± 9	49	± 13	0,212	
Colesterol total (mg/dl)	208	± 48	196	± 32	200	± 41	197	± 30	210	± 48*	190	± 26*	213	± 38*	185	± 23*	200	± 44	184	± 28	0,023	
Triglicéridos (mg/dl)	119	± 58	127	± 70	118	± 60	144	± 97	121	± 66	141	± 105	154	± 170	119	± 80	132	± 133	122	± 75	0,933	

																					ANCOVA para medidas repetidas
	PRE				3 MESES				6 MESES				12 MESES				18 MESES				
	INDAPAMIDA		TIAZIDA		INDAPAMIDA		TIAZIDA		INDAPAMIDA		TIAZIDA		INDAPAMIDA		TIAZIDA		INDAPAMIDA		TIAZIDA		
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
	±		±		±		±		±		±		±		±		±		±		p
GOT (U/L)	20,6	± 5,4	20,7	± 8,1	21,3	± 7,0	26,4	± 28,7	20,1	± 4,8	20,9	± 6,7	20,7	± 6,5	20,4	± 6,9	20,1	± 4,6	21,2	± 6,7	0,332
GPT (U/L)	20	± 9	23	± 14	22	± 14	30	± 22	21	± 9	26	± 18	21	± 10	24	± 15	22	± 9	25	± 19	0,128
GGT (U/L)	29	± 24	31	± 21	29	± 28	32	± 21	27	± 19	32	± 20	26	± 12	30	± 17	28	± 17	33	± 25	0,353
Fosfatasa alcalina (U/L)	74	± 23	75	± 29	73	± 24	73	± 28	72	± 23	71	± 28	73	± 24	69	± 26	73	± 23	69	± 26	0,825
PTH (pg/ml)	46	± 19	45	± 17	50	± 23	47	± 19	45	± 16	47	± 17	48	± 19	49	± 20	50	± 22	54	± 25	0,894
Calcitriol 1.25 D (ng/ml)	52	± 14	60	± 29	55	± 18	56	± 27	56	± 11	54	± 26	56	± 12	47	± 14	54	± 9			-
25hidroxivitaminaD (ng/ml)	28	± 11	29	± 13	29	± 12	27	± 10	29	± 11	28	± 11	29	± 14	27	± 13	28	± 10	30	± 11	0,793
β-crosslaps (ng/ml)	0,47	± 0,21	0,46	± 0,22	0,44	± 0,21	0,46	± 0,24	0,46	± 0,23	0,43	± 0,22	0,44	± 0,21	0,43	± 0,22	0,41	± 0,20	0,44	± 0,22	0,936
TA sistólica (mmHg)	127,6	± 7,6	130,2	± 8,3	127,2	± 6,4	128,2	± 6,3	126,3	± 5,6	126,6	± 5,9	125,3	± 3,7	125,4	± 4,5	124,7	± 4,1	123,9	± 3,5	0,452
TA diastólica (mmHg)	67,0	± 5,9	66,7	± 4,6	65,9	± 5,6	65,4	± 4,2	65,1	± 4,4	64,8	± 4,1	63,6	± 4,4	64,1	± 3,8	63,2	± 3,5	62,8	± 3,8	0,785

Tabla 3. Comparaciones intergrupo de los pacientes tratados con indapamida vs hidroclorotiazida. *: meses en los que la diferencia entre grupos de tratamiento fue <0.05.

TA: tensión arterial.

