

¿El uso de hidroclorotiazida disminuye la recurrencia de la litiasis renal? A propósito del estudio NOSTONE

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;388:781-91.

Análisis crítico: **Verónica Rubio Menéndez, Raquel Barba Teba, Esther Valle Álvarez, Miryam Elena Polo Cánovas, Roberto Alcázar Arroyo**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

NefroPlus 2024;16(1):50-54

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio aleatorizado, controlado, multicéntrico, con una mediana de seguimiento de 2,9 años.

■ Asignación

- Aleatorización mediante listas aleatorias creadas de forma centralizada: 1:1:1:1 (placebo: 12,5; 25; 50 mg/día de hidroclorotiazida). Estratificada en función del número de episodios de litiasis en los últimos 10 años (2-3 o ≥ 4).

■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

■ Ámbito

- Doce centros de Suiza.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

- Mayores de 18 años.
- Dos o más episodios de nefrolitiasis en los 10 años previos a la selección.
- Una litiasis previa con al menos el 50% de oxalato cálcico, fosfato cálcico o una mezcla de los dos.

■ Criterios de exclusión

- Causas secundarias de litiasis.
- En tratamiento con fármacos que pudieran interferir en la formación de litiasis renal.

■ Intervención

Un grupo placebo y tres grupos que recibieron hidroclorotiazida a dosis de 12,5; 25, y 50 mg/día. Asignación: 1:1:1:1. Duración: 2-3 años. Todos los grupos recibieron las mismas indicaciones higiénico-dietéticas.

A todos los pacientes se les realizó una consulta telefónica cada 3 meses y una consulta telefónica anual. En todas se preguntaba por crisis renoureterales sintomáticas, para evaluar la recurrencia clínica.

A todos los pacientes se les realizó una tomografía computarizada renal sin contraste de baja intensidad basalmente y al finalizar el seguimiento, para evaluar la recurrencia radiológica.

Basal y anualmente se realizaron a todos los pacientes estudios bioquímicos en sangre y en orina de 24 h. El análisis se realizó por intención de tratar.

■ Variables de resultado

■ Variable principal

Variable combinada de recurrencia sintomática o radiológica de litiasis renal.

■ Variables secundarias

- Componentes individuales de la variable primaria:
 - Recurrencia sintomática de litiasis renal.
 - Recurrencia radiológica de litiasis renal.
- Cambios en la bioquímica urinaria inducida por hidroclorotiazida o placebo.
- Impacto de la gravedad de la enfermedad litiasica renal (estimada por el número de episodios renoureterales en los 10 años previos a la aleatorización) y anomalías bioquímicas en la recurrencia de litiasis.
- Impacto de la composición de las litiasis en su recurrencia.

■ Tamaño muestral



Se estableció un tamaño muestral necesario de 416 pacientes (104 por grupo) para alcanzar una potencia de, al menos, el 80% con un error de tipo 1 de dos colas del 5% y un seguimiento de 2 a 3 años, con una pér-

didada de seguimiento del 10% de los pacientes, para objetivar una reducción del objetivo primario del 10, el 35 y el 50% con las dosis de 12,5; 25, y 50 mg de hidroclorotiazida frente a placebo.

■ Promoción

Estudio financiado por la Swiss National Science Foundation (beca: 33IC30_166785) y por el Hospital Universitario Inselspital de Berna (Suiza).

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

No hubo diferencias en los cuatro grupos en ninguna de las variables basales. Edad: 49 años (intervalo de confianza [IC]: 39-55), con el 20% de mujeres y el 99% de raza blanca. La mediana de crisis renoureterales en los 10 años previos fue de 3 (IC: 2-4). El 63% de los pacientes presentaban hipercalciuria (definida como calciuria > 200 mg/24 h).

Resultados de la variable principal

Se exponen en la figura 1. No hubo diferencias entre la toma de hidroclorotiazida y la tasa de eventos de la variable principal (recurrencia clínica y/o radiológica), independientemente de la dosis de hidroclorotiazida utilizada. Razón de tasas frente a placebo: 1,33 (0,92-1,93); 1,24 (0,86-1,79); 0,92 (0,63-1,36), en los grupos de 12,5; 25, y 50 mg de hidroclorotiazida, respectivamente.

Resultados de las variables secundarias

- La recurrencia clínica y la recurrencia radiológica se exponen en la figura 1. Tampoco hubo diferencias en las recurrencias clínicas, pero las hubo en las radiológicas, con menos recurrencia en el grupo tratado con 25 mg (*odds ratio* [OR]: 0,49; IC: 0,27-0,87) y con 50 mg de hidroclorotiazida (OR: 0,54; IC: 0,29-0,98).
- En las variables bioquímicas no hubo diferencias en el seguimiento ni en el volumen de diuresis entre los cuatro grupos, ni en la excreción urinaria de sodio que fue globalmente elevada (> 181 mmol/24 h), ni en los índices de sobresaturación de la orina. Sin embargo, hubo diferencias en la calciuria en 24 h, que disminuyó significativamente con la intervención farmacológica. Placebo: 277,46 ± 137,07; hidroclorotiazida 12,5 mg: 231,96 ± 119,53; hidroclorotiazida 25 mg: 232,52 ± 156,80; hidroclorotiazida 50 mg: 236,82 ± 139,19.
- La falta de adherencia (definida como pérdida superior al 20% de las dosis diarias de fármaco, comunicadas por el propio paciente) fue del 26% en el grupo placebo y del 15, 24 y 26% en los grupos de 12,5; 25, y 50 mg de hidroclorotiazida, respectivamente.

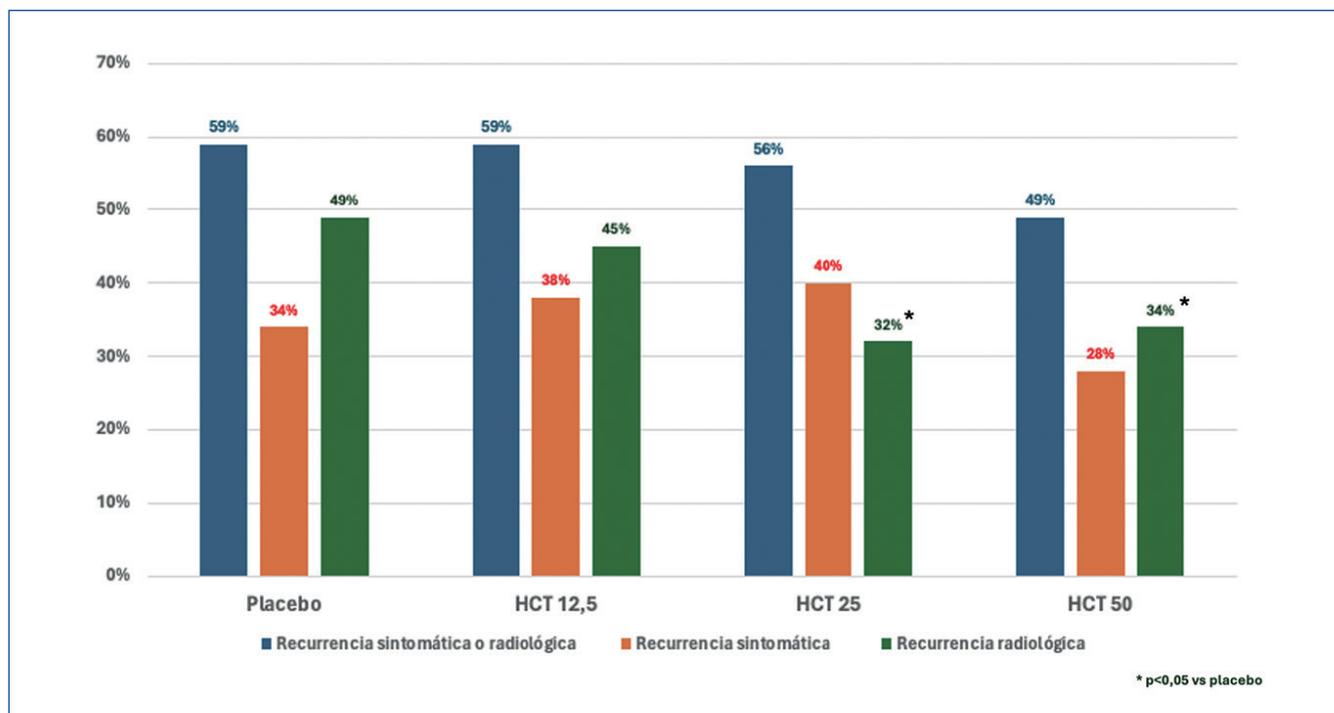


Figura 1. Recurrencia sintomática y/o radiológica (variable principal) y recurrencia sintomática y radiológica individualizadas (variables secundarias) en los cuatro grupos. HCT: hidroclorotiazida (en mg/día). Elaboración propia.

Efectos secundarios

La incidencia de eventos adversos graves no fue superior en los pacientes tratados con hidroclorotiazida que en el grupo placebo.

Sin embargo, hubo más casos de diabetes mellitus nueva, hipopotasemia, gota, reacciones cutáneas e incremento de la creatinina plasmática por encima del 150% de la basal, en los grupos tratados con hidroclorotiazida respecto a placebo.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tratamiento con hidroclorotiazida no difiere sustancialmente del placebo en la prevención de la recurrencia de litiasis renal en pacientes de alto riesgo (dos o más episodios previos de nefrolitiasis).

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El estudio NOSTONE¹ muestra cómo el tratamiento con hidroclorotiazida durante al menos 2 años, independientemente de la dosis, no es eficaz para disminuir un combinado de recurrencia clínica o radiológica de litiasis renal en pacientes con dos o más crisis re-oureterales previas. Es un estudio estadísticamente robusto, con sólo el 7% de pérdidas de seguimiento y que plantea lógicas dudas sobre si hay que utilizar tiazidas en el tratamiento de la litiasis renal, como se contempla actualmente en todas las guías de práctica clínica sobre litiasis renal.

Sin embargo, el estudio tiene varios sesgos que hay que tener en cuenta antes de extrapolar sus resultados a un paciente en concreto:

- Sólo el 60% de los pacientes seleccionados tenían hipercalciuria, con una definición bastante arbitraria (< 200 mg/día, independientemente del peso corporal). Los pacientes con hipercalciuria son los que, *a priori*, más se beneficiarían del tratamiento con tiazidas y el hecho de que no todos los pacientes la presentaran podría quitar poder estadístico a los resultados observados.
- Las recurrencias clínicas podrían representar litiasis que ya estaban presentes antes del inicio del tratamiento con hidroclorotiazida y que se expulsan durante el seguimiento, con lo que de alguna forma penalizarían estadísticamente al grupo de intervención. De hecho, los pacientes tratados con dosis de 25 y 50 mg de hidroclorotiazida tuvieron menos recurrencias radiológicas.
- Los pacientes no siguieron bien la dieta pobre en sal que se recomienda en estos pacientes. De hecho, la excreción media de sodio en el seguimiento fue superior a 181 mmol/día, muy por encima de las recomendaciones de una dieta pobre en sodio (< 87 mmol/día). Es bien conocido que la alta ingesta de sodio puede disminuir el efecto hipocalciúrico de las tiazidas. De hecho, la reducción observada en la calciuria en el grupo de intervención fue del 9 al 17%, mientras que en otros ensayos con tiazidas la reducción en la calciuria observada fue del 20-30%^{2,3}.
- Se utilizó una tiazida de vida media relativamente corta (6-12 h). Cabe la duda de si los resultados hubieran sido iguales con una tiazida de mayor duración de acción (clortalidona o indapamida).
- En algunos estudios con tiazidas, las curvas comienzan a separarse a partir de los 2 o 3 años de tratamiento. El tiempo de seguimiento de 2,9 años del NOSTONE podría ser insuficiente como para mostrar diferencias. Bien es cierto que los análisis estadísticos de sensibilidad realizados por los autores no muestran ninguna tendencia en este sentido⁴.

Estas matizaciones hacen que haya que individualizar la idoneidad de las tiazidas en cada paciente concreto, teniendo en cuenta algo que es una constante en todos los estudios con estos fármacos: el hecho de que tienen efectos secundarios que hay que tener en cuenta a la hora de su prescripción.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El estudio NOSTONE muestra que en pacientes con litiasis renal recidivante y que no siguen una dieta pobre en sodio, la hidroclorotiazida no es útil para prevenir recurrencias.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tema: Litiasis renal

Tipo de artículo: Ensayo clínico

Palabras clave: Recurrencia. Hidroclorotiazida. Hipercalciuria

NIVEL DE EVIDENCIA: I

GRADO DE RECOMENDACIÓN: A

■ NOTAS CLÍNICAS

¿Debemos prescribir tiazidas a los pacientes con litiasis renal cálcica recidivante?

La litiasis renal es un problema de salud pública, de prevalencia creciente que afecta al 20% de hombres y al 10% de mujeres en los países desarrollados, y que presenta elevada recurrencia. Sin intervenciones terapéuticas, tras un primer episodio de litiasis, el 40 y el 75% de los pacientes presentarán recurrencias a los 5 y 20 años, respectivamente⁵.

En la prevención de recurrencias, el abordaje es multifactorial, con el objetivo de disminuir la sobresaturación urinaria, e incluye cambios en el estilo de vida (aumentar la ingesta de líquidos, dieta sin sal y sin abusar de las proteínas animales) y el uso de tiazidas, especialmente en la litiasis cálcica y/o si se demuestra hipercalciuria.

Los diuréticos tiazídicos y semejantes a tiazidas se utilizan desde hace más de 50 años para prevenir la recurrencia de litiasis renal, ya que han demostrado que disminuyen la calciuria y el riesgo de formación de cristales de calcio. Hay muchos estudios que han demostrado su beneficio para disminuir recurrencias, si bien con una calidad de evidencia limitada, como se recoge en un metanálisis reciente⁶. El estudio NOSTONE viene a cubrir esta falta de evidencia con un diseño sólido y unos resultados que son clínicamente muy relevantes, y que no hablan a favor de seguir utilizando las tiazidas, fármacos que, además, se asocian a efectos secundarios como consecuencia de sus acciones renales (hipopotasemia, alteración del filtrado glomerular, hiperglucemia e hiperuricemia), unido a la preocupación sobre la asociación del uso prolongado de hidroclorotiazida con cáncer de piel⁷.

Sin embargo, hay dos interrogantes como consecuencia del estudio NOSTONE. El primero es si los resultados hubieran sido los mismos si los pacientes hubieran seguido bien la dieta sin sal, ya que la respuesta hipocalciúrica fue muy inferior a la observada en otros estudios, y el segundo es referente a las implicaciones a largo plazo del descenso observado en este ensayo en las recurrencias radiológicas, que fueron menores en el grupo tratado con hidroclorotiazida. Probablemente sean necesarios estudios adicionales con pacientes más cumplidores, con otras tiazidas de vida media más larga, y con seguimiento más prolongado, antes de concluir que las tiazidas no son útiles para evitar la recurrencia de litiasis renal.

Recientemente se ha publicado un abordaje epidemiológico diferente, la aleatorización mendeliana de indicadores genéticos de las tiazidas y la reducción del riesgo de cálculos renales, en el que se observa un efecto beneficioso de las tiazidas⁸. Este tipo de abordajes permite obtener estimaciones no sesgadas y sin las limitaciones inherentes al tiempo de seguimiento, a diferencia de los ensayos clínicos tradicionales.

Con todo ello, probablemente todavía queda recorrido para las tiazidas en la litiasis renal. Es difícil para los profesionales sanitarios prescindir de fármacos, especialmente si no hay otras alternativas farmacológicas disponibles. Por ello, los autores de esta nota clínica proponen mantener su uso en determinadas circunstancias que se resumen en la tabla 1.

Conflictos de intereses

No hay conflictos de interés para este artículo de ninguno de los autores del resumen estructurado.

Tabla 1. Uso de tiazidas para disminuir la recurrencia de litiasis renal cálcica

Indicar siempre como primera línea terapéutica

- Aumentar la ingesta hídrica para conseguir un volumen de diuresis cercano a los 2,5 l/día
- Dieta sin sal
- Evitar dietas ricas en proteínas

Como segunda línea

- Si se confirma la adherencia a la dieta sin sal mediante estudio en orina de 24 horas:
 - Iniciar tiazidas a dosis equipotentes a 25-50 mg de hidroclorotiazida al día.

Siempre que se use una tiazida, monitorizar periódicamente (cada 6-12 meses)

- Efectos secundarios bioquímicos: hipopotasemia, diabetes, hiperuricemia y alteración del filtrado glomerular
- Aparición de lesiones cutáneas
- Sodio en orina de 24 h para confirmar la adherencia a la dieta sin sal

En función del resultado de esta monitorización, valorar la idoneidad de continuar con las tiazidas

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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;388:781-91.
2. Pasilan RM, Pawar N, Alawieh R, Hiremath S, Teakell J. Hydrochlorothiazide and Prevention of Kidney Stone Recurrence: A #NephJC Editorial on the NOSTONE Trial. *Kidney Med.* 2023;5:100739.
3. Scholz D, Schwille PO, Sigel A. Double-blind study with thiazide in recurrent calcium lithiasis. *J Urol.* 1982;128:903-7.
4. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med.* 2002;346:77-84.
5. Bargagli M, Trelle S, Bonny O, Fuster DG. Thiazides for kidney stone recurrence prevention. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2024;33:427-32.
6. Li DF, Gao YL, Liu HC, et al. Use of thiazide diuretics for the prevention of recurrent kidney calculi: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med.* 2020;18:106.
7. Haisma MS, Greven N, Logendran M, et al. Chronic use of hydrochlorothiazide and risk of skin cancer in Caucasian adults: a pharmlines initiative inception cohort study. *Acta Derm Venereol.* 2023;103:adv3933.
8. Triozzi JL, Hsi RS, Wang G, Akwo EA, Wheless L, Chen HC, et al.; VA Million Veteran Program. Mendelian Randomization Analysis of Genetic Proxies of Thiazide Diuretics and the Reduction of Kidney Stone Risk. *JAMA Netw Open.* 2023;6:e2343290.