

Apuntes de la literatura biomédica

Reducción de morbilidad y mortalidad cardiovascular con diuréticos en pacientes diabéticos y no diabéticos

La actual tendencia a utilizar Inhibidores de Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) en el tratamiento de la hipertensión asociada con diabetes, así como la no utilización de diuréticos tiazídicos, proviene del estudio de Warram y col. (*Arch Intern Med* 1991; 151: 1350) en el que se mostró un aumento de la mortalidad cardiovascular en quienes se usó tiazidas. Los mecanismos no han sido aún dilucidados, pero se sospecha una relación con hipocalcemia y arritmias.

El estudio de Hipertensión Sistólica en el Programa de Viejos (Systolic Hypertension in the Elderly Program, SHEP), un experimento clínico controlado con placebo, doble ciego, tuvo como una de las intervenciones el uso de clortalidona. Se comparó la eficacia del tratamiento con el diurético en pacientes diabéticos (DMNID) con la eficacia en pacientes no diabéticos. En términos de eficacia se planteó como objetivo la normalización de las cifras de presión arterial. Se midieron para seguridad los eventos cerebrovasculares (fatales y no fatales), infartos de miocardio no fatales, muerte cardíaca, enfermedad coronaria o enfermedad cardiovascular mayores.

Un total de 4.736 pacientes hipertensos (presiones sistólicas mayores de 160 mmHg y diastólicas mayores de 90 mmHg) con más de 60 años fueron incluidos en el experimento. 57% de los participantes eran de sexo femenino; todos tenían hipertensión arterial con cifras sistólicas menores de 220 mmHg; fueron excluidos aquellos pacientes con

diabetes mellitus que requerían insulina, con enfermedad coronaria manifiesta o con otras enfermedades importantes. Igualmente eran excluidos quienes tuvieran trastornos psiquiátricos que requirieran manejo farmacológico. Los pacientes fueron asignados al azar a recibir 12.5 ó 25 mg diarios de clortalidona (2.363 pacientes, de los cuales 283 (48.54%) con diabetes) o placebo (2.369, de los cuales 300 eran diabéticos (51.45%)). La edad promedio general fue de 62 años. En total 583 pacientes (12.3%) eran diabéticos. Para obtener el control de la presión podía aumentarse la dosis inicial de 12.5 mg diarios a 25 mg/día, o agregarse atenolol o reserpina si no se obtenían cifras normales de presión arterial.

La tasa de ocurrencia de Enfermedad Cardiovascular mayor en los pacientes no diabéticos fue de 11% en quienes recibieron diurético, en comparación con 16% en quienes recibieron placebo (El valor de p, o probabilidad de que se hubiera obtenido este resultado por azar fue menor de 0.001). La reducción absoluta de riesgo (RAR) fue del 5% (un total de 20 pacientes necesitan ser tratados con diuréticos para prevenir un evento mayor en Enfermedad Cardiovascular; a esto se le conoce como Número Necesario para Tratar, NNT. El intervalo de confianza del 95% para este valor es de 14-36.), con una Reducción Relativa de Riesgo (RRR) del 30%. En los pacientes diabéticos también la tasa de ocurrencia de enfermedad cardiovascular mayor fue menor entre quienes recibían diurético, 20%, que entre quienes recibían placebo (28%, $p < 0.003$). Estos datos proporcio-

nan una RAR de 8%, con NNT de 12 (deben tratarse 12 pacientes diabéticos con diurético para prevenir un evento mayor de enfermedad cardiovascular), IC95% de 7169 y RRR de 27% (IC95% 2%-46%).

El estudio no encontró aumento en la morbilidad o mortalidad cardiovascular en los pacientes diabéticos a quienes se administró clortalidona como tratamiento antihipertensivo, en comparación con aquellos que recibieron placebo. Por el contrario, encontró una reducción en los riesgos absoluto y relativo de eventos mayores cardiovasculares.

Estos resultados pueden ser extrapolados a poblaciones similares: viejos mayores de 60 años, diabéticos no insulino requirientes, con hipertensión sistólica aislada no mayor de 220 mmHg.

• Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al. for the Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996; 276: 1886-1892.

Comparación entre calcio de la dieta y suplemento de calcio como factores de riesgo para aparición de cálculos renales en mujeres

Tradicionalmente se ha asignado un papel importante a la dieta, y específicamente al contenido alto de calcio, en la génesis de cálculos renales, particularmente los de oxalato de calcio. Los datos en mujeres son mucho menos frecuentes, porque la frecuencia es menor (sólo un tercio de la frecuencia en hombres) y porque hay menos estudios disponibles y ninguno con evaluación prospectiva (estudio de cohortes).

La restricción del calcio en la dieta podría, al menos en forma teórica evitar la formación de cálculos de oxalato de calcio, la forma más frecuente de nefrolitiasis. Sin embargo, otro estudio del Dr. Curhan (*N Eng J Med* 1993; 328: 833) mostró que la administración de una dieta alta en calcio se asoció, prospectivamente, con un riesgo disminuido de formación de cálculos. El autor propone como mecanismo que la ingesta alta de calcio reduce la absorción de oxalatos y su posterior excreción urinaria al ligarlos en el tracto gastrointestinal. La restricción de calcio adicionalmente podría también producir un balance negativo de calcio, y disminución de la densidad mineral ósea.

La pregunta de si los suplementos de calcio en la dieta aumentan la frecuencia de nefrolitiasis tiene interés adicional de gran importancia en mujeres, puesto que se utilizan suplementos en la menopausia para la prevención y tratamiento de la osteoporosis. Si los suplementos no se toman con las comidas, al no producir el efecto postulado por el Dr. Curhan sobre la disminución de excreción urinaria de oxalatos, podría producirse el efecto contrario, es decir un aumento de la génesis de cálculos de oxalato de calcio.

Para estudiar la asociación entre calcio, suplementos de calcio y contenido de otros factores relacionados con la génesis de nefrolitiasis (contenidos altos de sodio, sacarosa o proteína animal) se llevó a cabo un estudio de cohortes en 91.731 mujeres que participaban en el Nurses Health Study, sin historia de nefrolitiasis en el momento del ingreso al estudio. Fueron seguidas por 12 años.

Un estudio de cohortes compara un grupo, libre del desenlace (sin

cálculos) y expuesto a un factor de riesgo (dieta alta en calcio) con otro grupo muy similar, también libre del desenlace, pero no expuesto al factor de riesgo. Se les sigue por un tiempo suficiente y se comparan las frecuencias de aparición del desenlace entre los expuestos y los no expuestos, utilizando como medida el Riesgo Relativo (RR), que informa cuántas veces más frecuente es el desenlace entre los expuestos.

El Nurses' Health Study empezó en 1976 con 121.700 enfermeras superiores entre 30 y 55 años de edad, residentes en alguno de los 11 estados de los Estados Unidos escogidos para el estudio. Cada una de estas mujeres recibe por correo un cuestionario cada seis meses que interroga información sobre hábitos de vida, otras exposiciones de interés y cualquier enfermedad nueva diagnosticada. Para el presente estudio se utilizaron para el análisis datos de 91.731 mujeres que habían respondido un cuestionario en 1992 que incluía datos sobre historia de nefrolitiasis y que además habían respondido al menos uno de los cuatro cuestionarios sobre hábitos nutricionales que habían sido enviados desde 1980.

Para la evaluación de dieta se enviaron cuestionarios semicuantitativos de frecuencia de alimentos durante el año inmediatamente anterior. Adicionalmente se recolectó información sobre suplementos de calcio, bien aislados o como parte de suplementos vitamínicos.

La aplicación de todo formulario debe tener una validación, que en este caso se hizo previamente y está publicada.

Los valores de los nutrientes fueron ajustados de acuerdo con el valor calórico total, que tiende a

ser fijo. Las variaciones se atribuyen más a cambios en la composición de la dieta más que a la cantidad de ésta que se ingiera.

Para la búsqueda del desenlace (nefrolitiasis) se preguntaba a cada mujer en el estudio en 1992 si alguna vez se le habían diagnosticado cálculos renales. Si la respuesta era positiva se enviaba un segundo cuestionario en el que se pedía información para confirmar el diagnóstico y para establecer la fecha de ocurrencia, los síntomas y otras condiciones relevantes, así como el tipo de cálculo. Hubo una tasa de respuesta del 95%. Entre las personas que respondieron se hizo una validación de los datos seleccionando al azar a 90 y confirmando los datos a partir de las historias clínicas. En todos los casos con solamente una excepción se confirmaron los datos.

Para el análisis se consideró el número de meses-persona con el que contribuía cada persona, libre de enfermedad, hasta la aparición de un cálculo o hasta el final del periodo de recolección de datos, Mayo de 1992. De acuerdo con la exposición se dividió entonces a la población en quintiles y se comparaba la frecuencia de litiasis entre los extremos alto y bajo en cada categoría.

Hubo un total de 903.849 años-persona de seguimiento. Entre estas pacientes se documentaron 864 casos nuevos de nefrolitiasis sintomática, menos de 1 caso por 1.000 años-persona. Hubo información sobre el tipo de cálculo en 390 mujeres, de las cuales el 86.2% reportó que sus cálculos tenían calcio. Hubo historia de nefrolitiasis en 24.2% de las mujeres que tuvieron cálculos.

Una vez que se ajustó por edad y por valor calórico total se encon-

tro que el consumo mayor de calcio en la dieta estaba fuertemente asociado con riesgo reducido de cálculos renales (valor de p para la tendencia <0.001). El riesgo relativo en las mujeres en el quintil más alto de ingesta de calcio en la dieta fue de 0.49 (IC95% 0.39-0.60) al compararlas con el quintil más bajo. Un riesgo relativo de 1 significaría que no hay efecto del consumo de calcio en la dieta.

Un valor superior a uno en el Riesgo Relativo implicaría un efecto de formación de cálculos. En este caso, el valor negativo implica protección. Los intervalos de confianza del 95% están ambos por debajo de uno, reforzando el efecto protector. Si uno de los extremos del intervalo está por debajo del uno implicando un efecto protector y el otro extremo es mayor de uno (efecto de generación de cálculos) el resultado final no es interpretable puesto que no podría concluirse que a veces es protector y a veces deletéreo. Este hallazgo equivaldría a no haber tenido significación estadística.

Otros factores diferentes a la cantidad de calcio en la dieta podrían ser responsables del resultado. De manera que el efecto protector del calcio se ajustó por edad, índice de masa corporal, ingesta de proteína animal, de alcohol, de sodio, de sacarosa, de líquidos y de calcio en suplementos. El resultado mostró que persistía el efecto protector, aunque era un poco menor (RR = 0.65, IC95% 0.50-0.83).

Puesto que algunas mujeres (n=73) tenían enfermedades que predisponen a la formación de cálculos y algunas tenían infección del tracto urinario como posible causa del cálculo (n=34) se hizo también un ajuste por estos

factores y el resultado siguió mostrando un efecto protector del calcio.

Al estudiar específicamente el riesgo de recibir suplementos de calcio y desarrollo de cálculos se encontró que, a diferencia del calcio en la dieta (protector), quienes recibían suplementos de calcio tenían un riesgo mayor de desarrollo de nefrolitiasis (RR = 1,20 (IC95% 1,02-1,41). El riesgo entre quienes consumían entre uno y 100 mg/día de suplemento de calcio era 1,26 veces mayor que entre quienes no consumían suplementos (IC 95% 0,79-2,00). Como puede verse, si bien el RR es mayor de uno, indicando riesgo, los intervalos de confianza están a ambos lados del uno. Se concluye entonces que no hay una diferencia estadística entre este riesgo encontrado y uno, ausencia de riesgo, en este subgrupo.

Los hallazgos del estudio apoyan la teoría de que el consumo de cantidades altas de calcio en la dieta protegen, en mujeres, contra la formación de cálculos renales de oxalato de calcio. Los resultados son interesantes no sólo porque se encuentra un efecto protector y porque en mujeres se recomiendan dietas con alto contenido de calcio por el riesgo de osteoporosis sino porque tradicionalmente se ha hecho la recomendación contraria: disminuir el contenido de calcio de la dieta. Según la teoría que explica el efecto protector, la disminución del calcio en la dieta podría incluso producir el efecto contrario por permitir una mayor absorción de oxalatos, que van a ser luego excretados en la orina y van a estimular la formación de oxalato de calcio, el constitutivo más frecuente de la litiasis renal.

Existen algunas otras teorías que podrían explicar los hallazgos y que el presente estudio no resuelve: la principal fuente de calcio en la dieta de las mujeres estudiadas fueron los productos lácteos, que son a su vez la principal fuente de fósforo. Se ha sugerido que el fósforo pueda reducir la excreción urinaria de calcio y la sobresaturación de oxalato de calcio en pacientes con hipercalcemia absorbiva.

El diseño del estudio permitió, al recoger la información sobre la dieta antes del desarrollo de los cálculos, evitar sesgos de memoria, que pueden ser muy frecuentes y alterar por completo el resultado del examen.

Las conclusiones del estudio son fácilmente generalizables a mujeres de edades entre 30 y 55 años. Incluso a mujeres menores si se observa que no hubo cambios en los riesgos con el aumento de la edad. Y aunque el estudio no permitió el ingreso de pacientes que ya hubieran desarrollado un cálculo de oxalato de calcio, no hay razón por la cual los resultados no puedan extrapolarse a mujeres que ya haya desarrollado cálculos, puesto que la fisiopatología es la misma tanto para el primer episodio como para los demás.

- 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: 497-504.

Alvaro Ruiz Darío Londoño

Dres. Alvaro Ruiz Morales: Profesor Asociado; Darío Londoño Trujillo: Instructor. Departamento de Medicina Interna, Unidad de Epidemiología Clínica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Santa Fe de Bogotá.