

# Los bloqueantes cálcicos de acción corta, a diferencia de los de acción larga, aumentan el riesgo cardiovascular

**Effect Of Long-Acting And Short-Acting Calcium Antagonists On Cardiovascular Outcomes In Hypertensive Patients.**

Alderman M, Cohen H, Roqué R, et al. *Lancet* 1997; 349:594-98

## Objetivo

Evaluar si los bloqueantes cálcicos de acción larga (BCAL) generan igual riesgo cardiovascular que los de acción corta (BCAC).

## Diseño

Estudio caso-control anidado dentro de una cohorte de hipertensos seguida prospectivamente.

## Lugar

Nueva York, E.E. U.U.

## Participantes

De una cohorte de 4350 hipertensos de un programa de control se tomaron 189 individuos con un primer evento cardiovascular (casos) y 189 controles.

## Evaluación de factores de riesgo

Los grupos fueron apareados por sexo, etnia, edad, tipo de tratamiento antihipertensivo previo, año de ingreso al estudio y tiempo de seguimiento. Se recolectaron datos de la droga antihipertensiva recibida a la fecha del evento en los casos y en igual fecha para los controles. La identificación de los eventos en los casos fue realizada en base a las historias clínicas o certificados de defunción.

## Medición de Resultados Principales

Se midieron eventos cardiovasculares mayores: muerte o internación por causa cardiovascular (infarto de miocardio no fatal, revascularizaciones, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, angina inestable y coronariopatía).

Los antagonistas se clasificaron como de acción larga (una toma diaria), corta (3 tomas) o intermedia (2 tomas).

Resultados Los pacientes que recibían BCAL (n=136), comparado con los tratados con b-bloqueantes, no aumentaron el riesgo de eventos cardiovasculares (OR 0.76; IC95% 0.41-1.43); mientras que los que recibían BCAC (n=27), aumentaron significativamente el riesgo (OR 3.88; IC95% 1.15-13.11, p=0.029). Entre los 38 pares de casos y controles que recibían ambos tipos de bloqueantes cálcicos, el riesgo de los de acción corta con relación a los de acción larga fue de 8.56 (IC95% 1.88-38.97; p < 0.01)

## Conclusiones

Los bloqueantes cálcicos de acción corta, a diferencia de los de acción larga, se asociaron significativamente a la ocurrencia de eventos cardiovasculares.

Fuente de Financiamiento: National Heart, Lung, and Blood Institute y National Institute of Health, EE.UU..

## COMENTARIO

La controversia sobre el aumento de eventos cardiovasculares asociado al uso de bloqueantes cálcicos se desató en 1995 a raíz de la publicación de un estudio caso-control que comparó el uso previo de varias drogas antihipertensivas entre pacientes con y sin infarto agudo de miocardio (IAM) (1). Este estudio mostró la asociación de IAM y el uso de bloqueantes cálcicos de acción corta en pacientes hipertensos. La publicación de otros trabajos, la mayoría retrospectivos, fue agregando datos a esta controversia, pero surgió una línea de debate que sugería que las preparaciones de acción larga no estarían asociadas a eventos cardiovasculares. La ausencia de estudios prospectivos diseñados para dirimir esta cuestión hace que los estudios como el que es motivo de comentario sean quizás la evidencia de mejor nivel que disponemos para responder a esta pregunta. Pero debemos ser cautos al analizar estudios caso-control y evaluar la forma en que se controlan los eventuales confundidores de las asociaciones halladas. En el estudio que estamos considerando se controlan adecuadamente posibles confundidores de la asociación como la historia previa de enfermedad cardiovascular, la severidad de la hipertensión, la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular o la duración del tratamiento con drogas. Sin embargo los autores no pudieron controlar fehacientemente el sesgo de indicación, ya que los pacientes con enfermedad vascular tenían proporcionalmente mayor

uso de bloqueantes cálcicos y otros antihipertensivos, lo que podría implicar que los bloqueantes cálcicos se indican con mayor frecuencia en pacientes más graves. Como observación, los autores sostienen que el usar beta bloqueantes como grupo de referencia tiende a reducir posibles problemas ya que estos fármacos son habitualmente prescritos en pacientes con historia de enfermedad cardiovascular en proporciones por lo menos similares a los bloqueantes cálcicos. La asociación entre el aumento del riesgo cardiovascular y el uso de preparaciones de acción corta esta basada en números pequeños (solo 27 pacientes los usaban) y el estudio no aclara el tiempo de tratamiento previo para considerarlo como factor de exposición. De todas maneras, es bastante importante en términos de magnitud estadística, es consistente con otros hallazgos anteriores y existen hipótesis fisiopatológicas que pueden explicar los hechos. Esto hace plausible la asociación desde el punto de vista clínico. Este trabajo enseña también que al evaluar una droga, no solo es importante el mecanismo de acción, sino que también puede tener relevancia clínica la farmacocinética de la droga. Hasta tener resultados sobre esta controversia por parte de estudios prospectivos diseñados específicamente, debemos ser sumamente cautos en el uso de bloqueantes cálcicos de acción corta como tratamiento inicial de la Hipertensión Arterial.

## Dr. Martín O' Flaherty

Servicio de Clínica Médica Hospital Italiano de Buenos Aires

## Referencias

1. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, Siscovick DS, Raghunathan TE, Weiss NS, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995;274:620-5.

# Meta-análisis: Los suplementos de potasio por vía oral disminuyen la presión arterial en hipertensos

Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomised controlled clinical trials.

Whelton P, He J, Cutler J et al. JAMA 1997;277:1624-1632.

## Objetivo

Medir los efectos sobre la presión arterial del suplemento con potasio por vía oral.

## Fuente de datos

Búsqueda en MEDLINE de trabajos controlados y randomizados publicados en idioma inglés antes de Julio de 1995 que evalúen suplementos de potasio.

## Selección de estudios

Utilizando un protocolo preestablecido, 2 de los autores en forma independiente resumieron la información acerca del tamaño de la muestra, duración, diseño del estudio, dosis de potasio, características de los participantes y resultados de los tratamientos. Se seleccionaron treinta y tres estudios controlados y randomizados (un total de 2609 participantes) en los cuales la suplementación con potasio fue la única diferencia entre el grupo intervención y el grupo control. Los estudios debían comunicar la media de los cambios en la presión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD), en grupos de pacientes normotensos, hipertensos tratados y no tratados. Los estudios, realizados entre 1981 y 1995, variaban entre 10 y 484 participantes, con una mediana de 32. Todos los estudios fueron realizados en adultos, con un rango de edad entre 18 y 79 años.

Veintiún estudios incluyeron pacientes hipertensos (1560 personas) y en 12 estudios intervinieron 1005 normotensos.

## Medición de resultados principales

Cambio neto (basal - post intervención) de la TAS y TAD en mm Hg.

## Resultados principales

Se encontró un descenso significativo de la TAS ( $P < 0,001$ ) y de la TAD ( $P < 0,001$ ), aún cuando se excluyó un trabajo con una media de 41 mmHg de descenso para la TAS y de 17 mmHg de descenso en la TAD. El efecto fue mayor en 28 estudios en los cuales no se administraron fármacos antihipertensivos, con un descenso significativo para la TAS de 4,85 mmHg (IC 95% 2,74 a 6,95,  $P < 0,001$ ); y para la TAD de 2,71 (IC 95% 0,80 a 4,61  $P < 0,01$ ).

## Conclusión

El suplemento con potasio disminuye la TAS y TAD. Aunque la mayoría de los ensayos clínicos han sido realizados con comprimidos de cloruro de potasio, se sospecha que una dieta de alimentos ricos en potasio generaría similar respuesta.

Fuente de financiamiento: National Institute of Health

## COMENTARIO

Desde 1928 se sabe que la administración de potasio en pacientes hipertensos puede disminuir la presión arterial. Addison había postulado que la prevalencia de hipertensión en América del Norte estaba relacionada con la dieta pobre en potasio y rica en sodio (1).

El meta-análisis ha sido realizado mediante una cuidadosa selección de artículos publicados, con estrictos criterios de exclusión y revisados en forma independiente por varios autores.

Este trabajo analiza detalladamente el rol de la baja ingesta de potasio en la génesis de la hipertensión arterial, así como puntualiza que se debe recomendar un alto aporte de potasio tanto en la prevención como en el tratamiento de la hipertensión arterial, especialmente en aquellos sujetos que no son capaces de disminuir el sodio en la dieta. En forma similar a otras intervenciones no farmacológicas, la reducción de la presión arterial es modesta cuando se la compara con el uso de drogas antihipertensivas (2,3). Por ende, el efecto sobre el riesgo de eventos cardiovasculares para un paciente individual será proba-

blemente pequeño. De todas maneras, es una intervención de bajo costo, que puede tener incluso efectos beneficiosos para la población normotensa.

En el caso de los suplementos farmacológicos de potasio, se agregan costos que deben incluir su monitoreo bioquímico. Por otra parte, existe la posibilidad de hiperkalemia si se administran suplementos de potasio junto con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o con antagonistas de los receptores de angiotensina, especialmente en ancianos con cierto grado de insuficiencia renal.

Los subgrupos de pacientes con hipertensión arterial volumen dependiente que no reciben medicación antihipertensiva podrían ser los más respondedores a esta intervención.

Los suplementos de potasio en la dieta probablemente sean igualmente efectivos, más baratos y más seguros que los suplementos farmacológicos (4).

**Dr. Gabriel Waisman**

Unidad de Fisiología Clínica e Hipertensión Arterial Servicio de Clínica Médica Hospital Italiano de Buenos Aires

## Referencias

1. The use of sodium chloride, potassium chloride, sodium bromide and potassium bromide in cases of arterial hypertension which are amenable to potassium chloride. Addison WLT. Can Med Assoc J. 1928;18:281.
2. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC et al. N Engl J Med. 1993;328:914-21.
3. Treatment of mild hypertension study: final results. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, et al. JAMA. 1993;270:713-24.
4. Increasing the dietary potassium intake reduces the need for antihypertensive medication. Siani A, Strazzullo P, Giacco A, et al. Ann Intern Med. 1991;115:753-59.