

Riesgo de diabetes con los tratamientos cardioprotectores

Xavier Mundet Tudurí

Director del Área de Docencia, Formación e Investigación. Gerencia de Atención Primaria de Barcelona Ciudad. Institut Català de la Salut

En esta mesa, titulada «Diabetes risk with cardioprotective treatments», los ponentes (David Preiss, Neil R. Poulter y Kausik K. Ray) hicieron una revisión de las evidencias disponibles actualmente del aumento de riesgo de desencadenar una hiperglucemia de los fármacos que utilizamos para el control lipídico (estatinas y otros hipolipemiantes) y para el tratamiento de la hipertensión arterial.

HIPOLIPEMIANTES

Los antecedentes

Tras la primera alerta lanzada con el WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study), que observó inesperadamente en un análisis de los datos *post hoc* una reducción del 30% del riesgo de padecer diabetes con el uso de pravastatina, la buena noticia no se confirmó en los estudios posteriores, que describieron resultados totalmente opuestos (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm [ASCOT-LLA], aumento del 14%; HPS [Heart Protection Study], aumento del 15%; Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure [CORONA], aumento del 14%). El estudio Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER), que lo analizó como un objetivo específico secundario, determinó que el riesgo observado era un 25% superior entre los pacientes que recibían estatinas.

Lo que sabemos actualmente

Ante los resultados contradictorios de los estudios, la agregación de todos ellos mediante un metaanálisis nos reportará la evidencia definitiva al respecto. Sattar et al. lo publicaron en el año 2010. Incluyeron los 10 estudios en los cuales se comparaba el uso de estatinas frente a placebo y realizados en prevención primaria y secundaria; con

más de 1.000 pacientes incluidos; tiempo de seguimiento superior a un año y que se hubiesen publicado ($n = 6$) o no ($n = 7$).

De los 91.140 pacientes estudiados, se concluyó que el uso de estatinas aumenta el riesgo relativo de hiperglucemia en un 9%: intervalo de confianza (IC) del 95% del 2-17% (figura 1).

¿Existe alguna variable (dosis de fármaco, obesidad o edad) que predisponga a aumentar el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2?

La primera variable que parece obvio estudiar en relación con el riesgo de desarrollar hiperglucemia es la dosis de estatinas. El análisis de las dosis utilizadas en la mayoría de los estudios mostró una débil tendencia, que no fue estadísticamente significativa (figura 2).

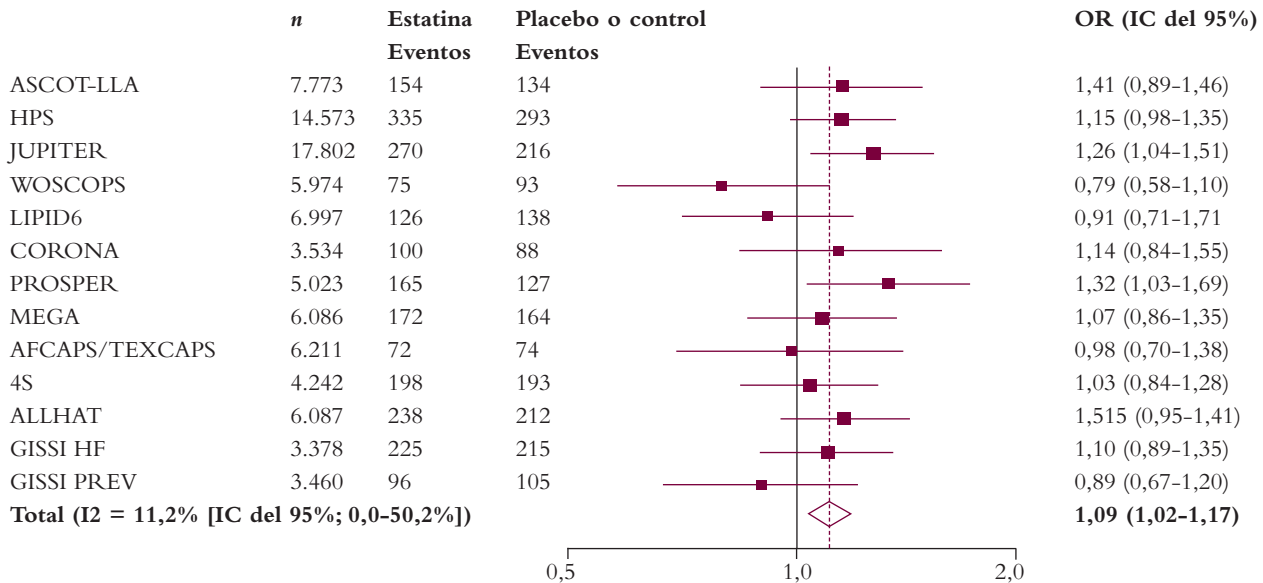
¿Y la presencia de obesidad entre los pacientes aumenta el riesgo? La pregunta es pertinente conocida la relación entre la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, la respuesta fue negativa, por lo que se deduce que el efecto hiperglucemiante está directamente relacionado con el fármaco.

La tercera variable analizada fue la edad del paciente. Se observó que si la edad es más avanzada el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 es superior. Otro motivo para no utilizar las estatinas en pacientes de edad avanzada.

¿Cuál es el impacto en la práctica asistencial?

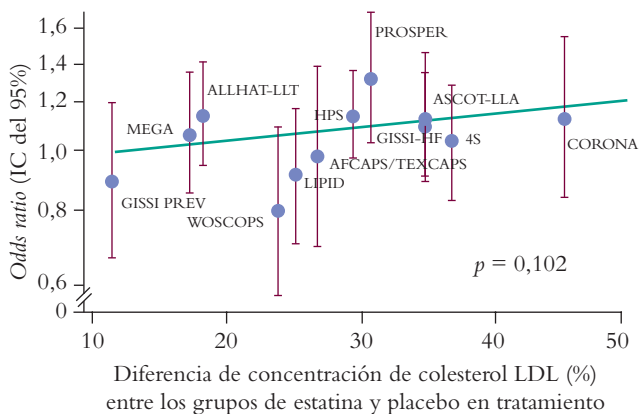
Ante una población a la cual prescribimos una estatina, por cada mmol/l (38,6 mg/dl) de reducción de lipoproteínas de baja densidad provocaremos un caso de diabetes me-

Figura 1: Asociación entre el tratamiento con estatinas y la incidencia de diabetes en los 13 mayores ensayos clínicos



AFCAPS/TEXCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; ALLHAT: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial; ASCOT-LLA: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm; CORONA: Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure; GISSI HF: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico heart failure; GISSI PREV: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico-prevenzione; HPS: Heart Protection Study; IC: intervalo de confianza; JUPITER: Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin; LDL: lipoproteína de baja intensidad; PROSPER: Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk; WOSCOP: West of Scotland Coronary Prevention Study.

Figura 2: Relación entre la reducción de la concentración de colesterol LDL y la incidencia de diabetes



IC: intervalo de confianza; LDL: lipoproteína de baja densidad.

litus tipo 2 y evitaremos 5,4 eventos coronarios y 9 cardiovasculares.

Dicho de otra manera: tratando a 255 pacientes durante 4 años desencadenaremos «innecesariamente» en un solo paciente una diabetes mellitus tipo 2. El riesgo, ciertamente, es despreciable.

¿El uso de dosis elevadas de estatinas aumenta el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2?

Aunque la tendencia observada entre la dosis y el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 en el metaanálisis de Sattar et al. fue leve, dado que se recomiendan altas dosis de estatinas en los pacientes en prevención secundaria, parece pertinente preguntarse cuál es el beneficio y el riesgo de los pacientes sometidos a dosis elevadas (80 mg de atorvastatina u 80 mg de simvastatina). La respuesta nos la aporta el metaanálisis de Preiss et al., donde se comparó el riesgo de una dosis elevada frente a una dosis «moderada»: 40 mg de pravastatina o 20 mg de simvastatina.

Entre los 32.752 pacientes agregados de los cinco ensayos analizados (criterios de inclusión: ensayos con más de 1.000 pacientes y con más de un año de seguimiento), 1.449 en el grupo de tratamiento intensivo y 1.300 en el grupo de tratamiento moderado desarrollaron diabetes mellitus tipo 2. En términos de riesgo relativo representa un aumento del 12% (IC del 95%: 4-22%) frente a una reducción del 16% (IC del 95%: 6-25%) de aparición de nuevos eventos cardiovasculares. Traducido a la práctica clínica: por cada 1.000 pacientes tratados durante un año, reduciremos 6,5 eventos cardiovasculares y 2 pacientes desarrollarán diabetes mellitus

tipo 2. En otras palabras, tratando a 498 pacientes, aparecerá un paciente con diabetes mellitus tipo 2, mientras que tratando a 155 pacientes evitaremos un evento cardiovascular.

Igual que en el metaanálisis de Sattar et al., los autores analizaron y no detectaron ninguna variable de entre las siguientes: edad, índice de masa corporal, glucemia basal o nivel de lipoproteínas de alta densidad, relacionada con la mayor incidencia de aparición de diabetes mellitus tipo 2. Únicamente detectaron una relación (sin ninguna significación clínica) entre la aparición de diabetes mellitus tipo 2 y los niveles bajos de triglicéridos.

¿Cuál es el mecanismo etiopatogénico?

Aunque son escasos los conocimientos al respecto, todos los estudios parecen indicar que las estatinas aumentan la resistencia a la insulina reduciendo el transporte de la glucosa dentro de la célula.

¿Los otros hipolipemiantes alteran el metabolismo glucémico?

No existen estudios que hayan analizado la mayor o menor incidencia de diabetes mellitus tipo 2. Únicamente existe un estudio con fenofibrato que no detectó diferencias ni en la glucemia basal ni en la hemoglobina glucosilada entre los pacientes tratados o no con este fibrato.

Aunque inicialmente la niacina parece aumentar la glucemia basal (4 semanas) y la hemoglobina glucosilada (12 semanas) a largo plazo (36 semanas), luego ambas se reducen. No existen estudios con la ezetimiba.

ANTIHIPERTENSIVOS, ¿QUÉ HAY DE NUEVO?

Lo que ya sabemos

El ponente no aportó nada nuevo a lo ya sobradamente conocido, como es el efecto diabetógeno de uno de los primeros grupos farmacológicos utilizados (los diuréticos) cuando se comparan con el placebo. Su efecto sobre la glucemia no sólo se observa durante su uso, sino también después de su retirada, por lo que no se aconseja su administración en pacientes de alto riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2.

El segundo grupo farmacológico introducido en la práctica asistencial, los betabloqueantes, también aumen-

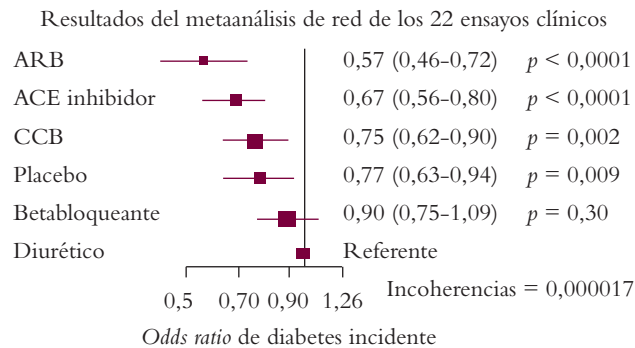
tan el riesgo de desencadenar hiperglucemia en un 25% (Gress et al.).

Afortunadamente, el tercer y ampliamente usado grupo (los antagonistas del calcio) tiene un efecto neutro en el riesgo de desarrollar hiperglucemia.

Finalmente, entre los considerados en su momento «nuevos» fármacos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina 2 (ARA2), la incidencia de hiperglucemia no sólo es neutra, sino que además en algunos estudios se observó un efecto preventivo de desarrollar una diabetes entre los pacientes.

En los estudios donde el diurético es el fármaco comparador (Elliot y Meyer), la reducción de la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 de mayor a menor grado fue del 40% de los ARA2, del 30% de los IECA, y del 25% de los antagonistas del calcio. Los betabloqueantes tienen la misma incidencia de diabetes mellitus tipo 2 que los diuréticos (figura 3).

Figura 3: Prevención de la diabetes tipo 2: impacto de los tratamientos hipotensores



Elliott W, et al. Lancet 2007;369:201-7.

¿Qué sabemos de las combinaciones de antihipertensivos?

El comportamiento de las combinaciones de fármacos antihipertensivos es similar al efecto de cada uno de ellos por separado, y su asociación no supone ninguna ventaja o inconveniente sobre el metabolismo glucémico. Por ello es fácil deducir que la mejor combinación será utilizar un IECA o ARA2 junto con un antagonista del calcio.

En esta línea se revisó la guía NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) 2011, la cual hace una recomendación específica en pacientes diabéticos (sin otras

comorbilidades). Según ésta, la monoterapia debe realizarse con los IECA/ARA2 en pacientes menores de 55 años y los antagonistas del calcio en los mayores de esta edad. Si no se controlan las cifras de tensión arterial, la combinación de IECA/ARA2 + antagonistas del calcio es la recomendada cualquiera que sea la edad del paciente. El diurético tiazídico se reserva para la triple terapia y el betabloqueante (o alfabloqueante) para el estadio de tratamiento final.

¿Cuál es el efecto de la hiperglucemia sobre la morbimortalidad cardiovascular?

El estudio ASCOT determinó que el riesgo de padecer un evento cardiovascular o de muerte por cualquier causa es un 7% superior por cada mmol/l (18 mg/dl) de incremento de glucemia.

A pesar de este claro efecto hiperglucémico de algunos antihipertensivos, no se han realizado estudios que constaten si la hiperglucemia inducida por los fármacos antihipertensivos añade una mayor morbimortalidad que la propiamente atribuida a la hipertensión.

RIESGO DE DIABETES CON LAS TERAPIAS «CARDIOPROTECTORAS». ¿QUÉ ES LO MÁS IMPORTANTE?

El tercer ponente resumió los puntos claves sobre el tema.

Riesgo cardiovascular e hiperglucemia

- La diabetes mellitus no tiene el mismo riesgo cardiovascular que la «disglucemia» (intolerancia oral a la glucosa o glucemia basal alterada).

- No existe una relación lineal entre la hiperglucemia y el riesgo vascular. La relación es en forma de J.
- En un paciente no diabético el nivel de hemoglobina glucosilada se asocia a un mayor riesgo cardiovascular.
- El riesgo cardiovascular se incrementa a medida que la duración de la diabetes mellitus aumenta.

Hipolipemiantes

- Las estatinas elevan el riesgo de hiperglucemia. Dicho riesgo depende de la dosis.
- ¿Este efecto pernicioso a corto plazo se compensa con el beneficio a largo plazo cardiovascular? Posiblemente, pero no se ha estudiado.
- El beneficio absoluto aumenta si el objetivo es la prevención de un segundo evento. Y aún mayor si se trata de un tercero.
- Si se escoge la estatina más adecuada con relación a su potencia para conseguir el efecto, el beneficio es mayor.
- Los efectos a largo plazo sobre las complicaciones microvasculares no se han evaluado.
- Son necesarios estudios de seguimiento a largo plazo en prescripciones farmacológicas crónicas.

Antihipertensivos

- Los betabloqueantes, y especialmente los diuréticos, incrementan el riesgo de hiperglucemia.
- Los antihipertensivos de elección en el paciente diabético son los bloqueantes del sistema renina angiotensina y los antagonistas del calcio.
- La presión arterial es un factor de riesgo cardiovascular más importante que la hiperglucemia. Sin embargo, si para su correcto control es necesario el uso de un diurético, éste debe utilizarse.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, De Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42.
- Preiss D, Seshasai S, Welsh P, Murphy S, Ho JE, Watters D, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy. A meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556-64.
- Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs. A network metaanalysis. *Lancet* 2007;369:201-7.
- Gress TW, Nieto J, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;342:905-12.
- Sever PS, Dahlif B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.