

Posicionamiento de uso de estatinas en prevención primaria de la dislipemia diabética

José Juan Alemán Sánchez

Médico de familia. Gerencia de Atención Primaria. Tenerife

El presente artículo está basado en la revisión «Estatinas en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2» publicada en la revista Diabetes Práctica¹. Esta revisión fue elaborada por un grupo de trabajo designado por la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (RedGDPS) y constituye un documento de consenso entre sus autores, posteriormente avalado como documento de posicionamiento por la RedGDPS.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) está asociada con un significativo incremento del riesgo cardiovascular (RCV), de tal forma que el 50% de las personas con diabetes fallecen a causa de complicaciones cardiovasculares y la enfermedad coronaria (EC) es la primera causa de muerte en estos pacientes.

La aterosclerosis precoz asociada a la diabetes obedece no solo a la hiperglucemia, sino también a la asociación de diversos factores de RCV (FRCV) presentes en un mismo individuo. Entre estos factores destacan principalmente la dislipemia, la hipertensión, la hiperglucemia, la hiperinsulinemia, la resistencia a la insulina, las alteraciones de la coagulación, los productos finales de glucosilación y el aumento del estrés oxidativo, entre otros.

Si nos centramos en la dislipemia diabética, se ha de señalar que esta es una compleja alteración del metabolismo lipídico de la que aún desconocemos una gran parte. Desde el punto de vista clínico, se manifiesta por un incremento de las cifras de triglicéridos, una reducción de las cifras del colesterol de alta densidad y una alteración cualitativa en la composición de la fracción de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), con el resultado de partículas pequeñas y densas que conllevan un mayor efecto aterogénico. Esta tríada, que como ya se ha señalado caracteriza a la dis-

lipemia diabética, también se ha denominado «dislipemia aterogénica».

Disponemos de una gran diversidad de protocolos y guías clínicas para el abordaje de la dislipemia diabética, pero son frecuentes las divergencias en sus recomendaciones. Por este hecho, la RedGDPS encargó a un grupo de sus miembros la elaboración de una revisión y propuesta de posicionamiento en relación con la utilización de las estatinas en la prevención primaria del paciente con DM2. Fruto de este trabajo es el posicionamiento del que es objeto el presente artículo.

ESTATINAS Y PREVENCIÓN PRIMARIA EN EL PACIENTE CON DIABETES

Gran parte de la falta de evidencia para la utilización de las estatinas en la prevención primaria del paciente con DM2 obedece a la reducida participación de diabéticos en los estudios disponibles. Esto se traduce en una limitada e insuficiente información sobre los riesgos y beneficios de su utilización en esta población. Sobre la base de ello, la revisión que se realizó se limitó a los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y metaanálisis en los que solo se incluyeran pacientes con diabetes o un gran número de estos. Con el objetivo de valorar la indicación del tratamiento con estatinas en la prevención primaria del paciente con DM2, se analizaron seis ECA y se excluyeron posteriormente uno de ellos (tabla 1) y ocho metaanálisis (tabla 2); a ellos se añadieron tres estudios sobre coste-eficacia.

Resulta importante destacar que los estudios que demuestran la eficacia de las estatinas en prevención primaria se han realizado principalmente en población anglosajona y del norte de Europa y que numerosos estudios clínicos y epidemiológicos señalan que el valor predictivo del colesterol para presentar una EC es inferior en la po-

Tabla 1. Ensayos clínicos en prevención primaria. Tratamiento con estatinas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

	CARDS	ASPEN	ALHAT-LLT	ASCOT-LLA	MEGA
Tipo de estatina	Atorvastatina 10 mg	Atorvastatina 10 mg	Pravastatina 40 mg	Atorvastatina 10 mg	Pravastatina 10-20 mg
Porcentaje de participantes diabéticos en el estudio	100	100	35	24	21
Media de c-LDL (mg/dl) al iniciar el estudio	117	114	145	133	156
Media de c-LDL (mg/dl) al finalizar el estudio	81	84	121	89	128
Variable principal del estudio	Episodios coronarios, revascularización coronaria, ictus	Muerte CV, IAM no mortal, ictus no mortal revascularización, ángor inestable	Muerte por cualquier causa	IAM no mortal, enfermedad coronaria mortal	Primer episodio de enfermedad coronaria
RRA (%)	3,2	No significativa	0,4	1,1	1,7
NNT	31	–	250	99	59
Disminución mortalidad total					
RRR	0,73 (0,52-1,01)	–	0,99 (0,89-1,11)	0,87 (0,71-1,06)	0,72 (0,51-1,01)

c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; NNT: número necesario a tratar; RRA: reducción de riesgo absoluto; RRR: reducción de riesgo relativo.

Tabla 2. Prevención primaria con estatinas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Revisiones sistemáticas y metaanálisis

	Vijan et al.	Costa et al.	Thavendira-nathan et al.	CTT	Brugts et al.	Ray et al.	Therapeutic Letters	Revisión Cochrane
N.º de ensayos clínicos	6	12	7	14	10	11	7	11
Disminución de episodios cardiovasculares								
RRR	0,78 (0,67-0,89)	0,79 (0,70-0,89)	0,71 (0,6-0,83)	0,78 (0,69-0,87)	0,70 (0,61-0,81)	No disponible	0,79 (0,72-0,86)	0,70 (0,61-0,79)
RRA	0,03 (0,01-0,04)	- 0,01 (-0,04-0,0)			1,3			
Disminución de mortalidad total								
RRR	No disponible	No disponible	0,92 (0,84-1,01)	0,91 (0,82-1,10)	0,88 (0,81-0,96)	0,91 (0,83-1,01)	0,99 (0,90-1,08)	0,83 (0,73-0,95)
RRA					0,6			

CCT: cholesterol treatment trialists; RRA: reducción de riesgo absoluto; RRR: reducción de riesgo relativo.

blación mediterránea. Tal es así que se estima que, con cifras similares de colesterol, la incidencia de EC es de tres a cuatro veces inferior en la población mediterránea,

comparada con la del centro y norte de Europa. Además, entre los países desarrollados, España presenta una tasa baja de EC².

Está bien documentado que los pacientes con DM2 presentan un RCV dos veces superior al de las personas no diabéticas³ y que tienen un peor pronóstico tras sufrir un primer infarto agudo de miocardio (IAM)⁴. Pero no todos los pacientes diabéticos presentan el mismo riesgo, de ahí la importancia de individualizar el tratamiento en función del riesgo coronario (RC). Estudios como los de Evans et al.⁵, Cano et al.⁶ y el metaanálisis de Bulughapitiya⁷ señalan que, efectivamente, el paciente con diabetes presenta mayor RCV que el paciente sin diabetes, pero este riesgo es inferior (un 44%) al del paciente que previamente ha sufrido un IAM, lo que no apoya la tesis de asumir (y abordar) la DM2 como un «equivalente coronario».

La mayoría de las guías de práctica clínica recomiendan el tratamiento con estatinas en los pacientes diabéticos en prevención primaria, al considerar que la DM2 es un equivalente coronario. Esta recomendación está basada en los resultados de ECA realizados en pacientes diabéticos con alto RCV (15% en los estudios CARDS y WOSCOPS), donde varios de los participantes ya presentaban alguna enfermedad cardiovascular (ECV) al entrar en los estudios. Estos ECA incorporaron pacientes con un amplio rango de riesgo, que incluía en ocasiones pacientes en prevención secundaria. Pero en estos estudios no estratificaron los resultados según el riesgo basal; en consecuencia, el beneficio relativo del control estricto para los pacientes con un nivel de riesgo específico no pudo ser determinado.

El RCV del paciente con DM2 depende de diferentes variables, incluidos la edad, la duración de la diabetes, el grado de control de los diferentes FRCV y la presencia o no de nefropatía u otras lesiones arterioscleróticas subclínicas. La heterogeneidad del riesgo de desarrollar EC en los pacientes con diabetes se puso de manifiesto en el estudio DIAD⁸, realizado en población diabética asintomática, con bajo RCV; la tasa de episodios cardíacos observada fue muy baja, un 0,69% al año; sin embargo, en el Strong Heart Study⁹, que incluyó una población con mayor RCV, las tasas de EC en pacientes diabéticos dependieron en parte de la coexistencia de otros FRCV y solo aquellos diabéticos con varios FRCV asociados tuvieron tasas equivalentes a las de los pacientes no diabéticos con EC previa.

ESTIMACIÓN DEL RIESGO CORONARIO EN EL PACIENTE CON DIABETES

Las funciones derivadas del estudio SCORE no disponen de tablas de estimación de riesgo para la población diabética, y su aplicación implica considerar a todos los

pacientes diabéticos como pacientes de alto RCV. Existen tablas específicas para los diabéticos (United Kingdom Prospective Diabetes Study), pero no han sido validadas en la población española. La función de Framingham calibrada por el grupo REGICOR¹⁰ ha sido validada en la población española (estudio VERIFICA)¹¹ y dispone de una tabla para la población con diabetes. Estas tablas calculan el RC.

El presente posicionamiento recomienda la estimación del RC mediante las tablas del proyecto REGICOR. La utilidad principal de la aplicación de una tabla de riesgo es seleccionar a aquellos pacientes que más pueden beneficiarse de las diferentes intervenciones sanitarias. Sin embargo, es importante tener claro que estas estimaciones no deben sustituir al juicio clínico. Por último, no deben utilizarse las tablas de riesgo en las siguientes situaciones clínicas:

- En prevención secundaria.
- En pacientes mayores de 75 años de edad.
- En pacientes con colesterol total > 320 mg/dl o c-LDL > 240 mg/dl.
- En pacientes con hipercolesterolemia familiar o dislipemias genéticas.

CIFRAS OBJETIVO DE C-LDL

Un aspecto controvertido en la prevención primaria es si deben fijarse unos objetivos determinados de c-LDL o si debe pautarse una dosis moderada de estatinas (aquella dosis que logre al menos una reducción del 30-40%) sin fijar un objetivo definido de c-LDL. La recomendación establecida en el posicionamiento es que deben fijarse unos objetivos de c-LDL en función del RC del paciente.

Actualmente no disponemos de evidencia sólida para aconsejar una cifra objetivo de control para el c-LDL, ni en prevención primaria ni en secundaria. Tampoco disponemos de ECA que comparen la administración de dosis fijas de estatinas, generalmente dosis bajas-moderadas, frente a la titulación de dosis progresivas hasta alcanzar la cifra de c-LDL objetivo de control. En la mayoría de los ECA se utilizó una dosis fija de estatinas y no se tituló la dosis. En los estudios en que se utilizaron dosis altas, se trataba de pacientes que presentaban un síndrome coronario agudo, y menos de la mitad de los participantes alcanzaron las cifras objetivo de control del estudio. En los ECA la intervención clínica realizada fue la administración de estatinas y no los niveles de c-LDL alcanzados, si bien se observó que el grado de reducción del c-LDL se asoció con una disminución del riesgo de ECV. Aunque la asociación entre los niveles de c-LDL y el

riesgo de EC es continua, el riesgo aumenta considerablemente al aumentar las cifras de c-LDL, originando una relación curvilínea o logarítmica lineal; la reducción de riesgo relativo de EC sería igual en cualquier tramo de reducción de la concentración de c-LDL, pero con niveles bajos de este la reducción de riesgo absoluto del riesgo de EC es cada vez menor y clínicamente poco relevante. Esto cuestiona si es coste-eficaz el tratamiento con estatinas en este grupo de pacientes.

En estudios previos se observó que las concentraciones de c-LDL superiores a 145 mg/dl son un FRCV independiente y que esta asociación es menos relevante con cifras de c-LDL inferiores a 130 mg/dl; en cambio, cuando el RC a los 10 años es $\geq 13\%$, el tratamiento con estatinas consigue reducir la mortalidad¹².

En el estudio PROVE IT-TIMI 22¹³ el subgrupo de pacientes con concentraciones de c-LDL inferiores a 125 mg/dl obtuvo menos beneficios. Debemos tener en consideración que las reducciones intensas del c-LDL se produjeron en pacientes ingresados por un síndrome coronario agudo o por ictus, por lo que debemos ser muy cautos a la hora de extrapolar los resultados de estos ECA a la práctica clínica habitual.

En el estudio PROSPER¹⁴, realizado exclusivamente en mayores de 70 años, las estatinas fueron eficaces en la prevención secundaria, pero no en la primaria. Por ello, la decisión de iniciar el tratamiento con estatinas en prevención primaria en diabéticos mayores de 75 años debe hacerse de forma individualizada y una vez valorados los riesgos y beneficios. Hay que recordar que la edad atenúa la relación entre el colesterol y la mortalidad por EC.

Para la toma de decisiones en la intervención, también hemos de tener presente que en algunos estudios^{15,16} se observó que la duración de la diabetes incrementaba la morbilidad y la mortalidad por ECV. En el estudio de Fox et al.¹⁵ el riesgo de ECV y el riesgo de muerte de causa cardiovascular aumentaron a partir de los 10 años de duración de la diabetes: *hazard ratio* (HR) 1,38 (intervalo de confian-

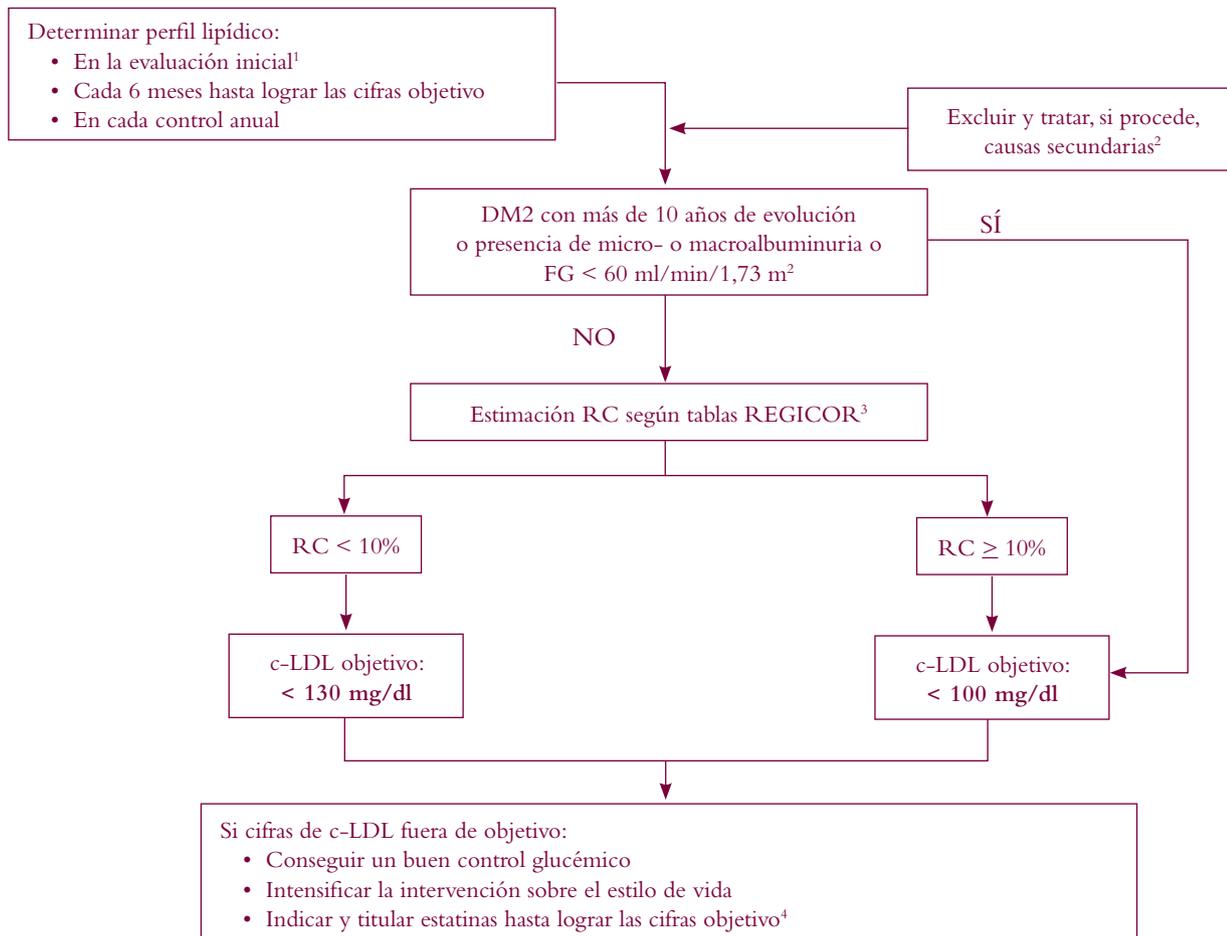
za [IC] 95%, 0,99-1,92) y HR 1,86 (IC 95%, 1,17-2,93), respectivamente.

RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN EL PACIENTE CON DIABETES TIPO 2

Los pasos que se han de seguir para el abordaje de la dislipemia en el paciente con DM2 en prevención primaria se detallan en el algoritmo de la figura 1; en síntesis, son los siguientes:

- 1. Recomendar estilos de vida cardiosaludables** (dieta mediterránea, aumentar la actividad física y abandonar el tabaco, si es fumador) y **motivar al cambio** de hábitos cuando estos no se cumplen.
- 2. Estimar el RC** de todos los pacientes diabéticos, utilizando las tablas específicas del proyecto REGICOR (Framingham calibrada), excepto si la diabetes tiene más de 10 años de evolución o si presenta una enfermedad renal crónica, pues estas dos situaciones se consideran de RC alto. Aquellos diabéticos que presentan antecedentes familiares de ECV precoz, obesidad, retinopatía, alteración del índice tobillo/brazo o aumento del grosor de la íntima media carotídea deben reclasificarse a una categoría de riesgo superior.
- 3. Establecer las cifras objetivo de c-LDL** en función del RC del paciente:
 - **Diabéticos con un RC $\geq 10\%$:** conseguir un c-LDL < 100 mg/dl.
 - **Diabéticos con un RC < 10%:** conseguir un c-LDL < 130 mg/dl.
- 4. Indicar tratamiento con estatinas** cuando sea preciso iniciar tratamiento farmacológico para alcanzar los objetivos marcados. Al menos conseguir una reducción del 30 al 40% del c-LDL.
- 5. Titular las estatinas** en dosis moderadas-altas hasta conseguir el objetivo marcado, siempre y cuando sean bien toleradas. Si no se alcanzase el objetivo señalado, valorar el tratamiento combinado.

Figura 1. Abordaje de la dislipemia en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 en prevención primaria



c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; DM2: diabetes mellitus tipo 2; FG: filtrado glomerular; RC: riesgo coronario.

¹ La evaluación inicial del paciente con diabetes exige una valoración global de todos los factores de riesgo cardiovascular y ha de incluir un perfil lipídico completo.

² Las causas más frecuentes son: fármacos, hipotiroidismo, alcohol, colestasis, síndrome nefrótico.

³ En la estimación del RC se han de tener presentes los modificadores del riesgo: antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz, obesidad, retinopatía, alteración del índice tobillo/brazo o aumento del grosor de la íntima media carotídea.

⁴ El tratamiento farmacológico combinado puede ser una opción solamente en pacientes muy seleccionados y con un seguimiento estrecho.

BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez Poncelas A, Alemán Sánchez J, Álvarez Cosmea A, Serrano Cumplido A, Torres Baile J, en representación de la RedGDPS. Estatinas en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2. *Diabetes Práctica* 2011;2:9-17.
- Muller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, Willich SN. An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. *Eur Heart J* 2008;29:1316-26.
- Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-22.
- Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mähönen M, Niemelä M, Haffner SM, et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care* 1998;21:69-75.
- Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 2002;324:939-42.

6. Cano JF, Baena-Diez JM, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J, et al. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetic compared with nondiabetic first acute myocardial infarction patients: a population-based cohort study in southern Europe. *Diabetes Care* 2010;33:2004-9.
7. Bulugahapitiya U, Siyambalapatiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2009;26:142-8.
8. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004;27:1954-61.
9. Howard BV, Best LG, Galloway JM, Howard WJ, Jones K, Lee ET, et al. Coronary heart disease risk equivalence in diabetes depends on concomitant risk factors. *Diabetes Care* 2006;29:391-7.
10. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cerdán F, et al. [Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function]. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:253-61.
11. Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:40-7.
12. Jackson PR, Wallis EJ, Haq IU, Ramsay LE. Statins for primary prevention: at what coronary risk is safety assured? *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:439-46.
13. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
14. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
15. Fox CS, Sullivan L, D'Agostino RB Sr, Wilson PW. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2004;27:704-8.
16. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Arch Intern Med* 2011;171:404-10.