

Controversias actuales en el tratamiento de la dislipemia en las personas con diabetes en prevención primaria

José Juan Alemán Sánchez

Médico de familia. Unidad de Investigación, Hospital Nuestra Señora de Candelaria-Gerencia de Atención Primaria. Centro de Salud de Tacoronte, Tenerife. Miembro de la redGDPS

En nuestra profesión, y en nuestra labor formativa como médicos, son muchos los temas clínicos apasionantes que hemos de abordar. No cabe la menor duda de que la prevención primaria de eventos vasculares con estatinas es uno de ellos. Sin embargo, este aspecto positivo se torna en numerosas ocasiones vacilación cuando atendemos a las incertidumbres que aún hoy persisten para trasladar la mejor evidencia a nuestros pacientes.

A pesar de los años transcurridos desde el inicio de la utilización de las estatinas en la prevención cardiovascular y de los innumerables estudios realizados, aún existen *gaps* de información que cuestionan su indicación en determinadas situaciones clínicas. Este aspecto adquiere una crucial importancia no solo por la alta incidencia y prevalencia de la enfermedad a prevenir y por el pronóstico de esta, sino también por tratarse de uno de los pocos fármacos que ha demostrado reducir las tasas de mortalidad total en los países industrializados. La limitación de su uso en poblaciones susceptibles de obtener beneficio con su utilización no dejaría de acarrear serios problemas médicos, éticos, económicos, sociales y personales.

Los ensayos clínicos clásicos de intervención en prevención primaria con diferentes hipolipemiantes demostraron una reducción de entre un 20 % y un 40 % del número de eventos coronarios y una disminución de la mortalidad cardiovascular del 30 % a los cinco años. Estos estudios se realizaron en poblaciones con alta incidencia de cardiopatía isquémica y con un número muy limitado de mujeres, ancianos y diabéticos. Estudios posteriores, tales como el JUPITER y el MEGA, incluyeron un número mayor de pacientes de estos subgrupos y también a población con menor riesgo basal. Además, y en relación con la población diabética, se publicaron los datos aportados por el estudio CARS, realizado con población exclusivamente diabética y en prevención primaria. En la actualidad disponemos de diversos metaanálisis, con sus limitaciones en cuanto a la metodología y derivadas de los propios ensayos incluidos, que señalan, con una aceptable

consistencia, un efecto favorable de las estatinas en la prevención primaria, incluso en los subgrupos de población señalados que clásicamente eran excluidos de los ensayos clínicos (ancianos, mujeres y diabéticos). Además, se despejaron las dudas sobre una mayor incidencia de cáncer o de mortalidad por otras causas asociadas al tratamiento con estatinas. A estos estudios de eficacia clínica y de seguridad se han unido en los últimos años los análisis de coste-efectividad y coste-beneficio con resultados controvertidos y muy discutidos, pero que en su mayoría muestran resultados favorables a un uso más amplio de las estatinas, incluso en población de mucho menor riesgo.

Pero ¿dónde están, pues, las principales incertidumbres en el uso de las estatinas en prevención primaria, y en particular en los pacientes con diabetes? Queda claro que la eficacia y el balance riesgo-beneficio de las estatinas está fuera de toda duda para la reducción de las cifras de distintas fracciones lipídicas y de eventos cardiovasculares, e incluso mortalidad, en población de alto riesgo vascular. Y es en este último extremo, en el riesgo vascular basal, donde radica uno de los aspectos claves para la correcta indicación de las estatinas, pues este riesgo condiciona su eficacia y su coste-efectividad.

Efectivamente, todos los análisis de eficacia han demostrado de forma consistente que la eficacia clínica de las estatinas para la reducción de eventos vasculares mantiene una relación lineal y positiva con el riesgo vascular basal, y que esta es mucho más robusta que la que muestra con las cifras del colesterol total o de cualquiera de sus fracciones o ratios.

De aquí deriva una de las grandes limitaciones para la extrapolación de los datos extraídos de los ensayos clínicos realizados con estatinas, la gran mayoría de ellos derivados de población anglosajona. Como sabemos, los riesgos varían entre las distintas poblaciones en función de otros factores de exposición; así, el riesgo atribuible poblacional de cardiopatía isquémica asociado a la dislipemia es del 31 % en Estados Unidos, del 19 % en Europa y del 9 % en España.

Precisamente por ello, el beneficio de las intervenciones sobre la dislipemia depende más del riesgo vascular del individuo que de las cifras lipídicas por sí solas. Y esto nos lleva a otro aspecto polémico, como es el de establecer la metodología para estimar el riesgo vascular del individuo, los puntos de corte para definir el riesgo alto y sus modificadores. Es bien conocida la limitada concordancia entre las distintas funciones de riesgo y la gran variabilidad del rendimiento de estas.

Pero frente a estos factores, bien conocidos y ampliamente argumentados en la literatura, en los últimos años, e incluso meses, han surgido nuevos elementos de confusión. Recientemente hemos asistido, como ya se ha señalado, a una proliferación de estudios de coste-efectividad y coste-eficiencia a favor de un uso más amplio de las estatinas. También hemos conocido publicaciones que señalan una mayor incidencia de los efectos adversos ya conocidos de la estatinas, así como de otros efectos nuevos no identificados previamente (algunos bien documentados, como la diabetes *de novo*, y otros más cuestionados como las cataratas, el deterioro cognitivo, el aumento de peso o la disminución de actividad física). Además, se han planteado serios cuestionamientos a la hipótesis lipídica y al lema «cuanto más bajo, mejor», y se han propuesto nuevos objetivos terapéuticos: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) frente a riesgo vascular o incluso colesterol no-HDL (lipoproteínas de alta densidad). Finalmente, también hemos asistido a una encendida polémica sobre la necesidad de una utilización mayor de dosis altas de estatinas y a modificaciones muy sustanciales en los umbrales de riesgo para iniciar el tratamiento farmacológico.

Por otro lado, se ha de señalar que todas estas cuestiones se acentúan ante la diabetes, añadiéndose otras tales como la muy escasa disponibilidad de funciones de estimación de riesgo calibradas para nuestra población diabética, la controversia de la equivalencia a riesgo alto por la mera consideración de diabetes, la distinta capacidad predictiva de las fracciones lipídicas, etc. Todo ello hace que el abordaje de la dislipemia en el paciente con diabetes en prevención primaria no deje de ser un reto.

Muchas de estas cuestiones se han materializado en las nuevas recomendaciones de las últimas guías de Estados Unidos (American College of Cardiology [ACC]/American Heart Association [AHA] 2013) y de Europa (European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society 2011, V Task Force 2012 y National Institute for Health and Care Excellence 2014), con estrategias de intervención en muchos casos encontradas y con argumentaciones dispares, aunque basadas en los mismos estudios.

Pero la confusión aumenta cuando se conoce que con las nuevas recomendaciones (ACC/AHA) se estima que en Estados Unidos se deberían tratar unos 45 millones de personas más de las actualmente tratadas, en el Reino Unido 12 millones, y en el norte de Europa a casi todos los varones y al 66 % de las mujeres mayores de 55 años. Ante estos datos, la polémica en los foros científicos ha sido extraordinariamente intensa en ambos continentes. Y también en ambos continentes la polémica saltó a los medios de comunicación, con la correspondiente alarma social que obligó a que algunas instituciones políticas (en Estados Unidos y Reino Unido) se interesaran por la legitimidad de estas recomendaciones y por la independencia de los paneles de expertos que las elaboraron, fenómeno que cuenta con escasos antecedentes.

En este escenario de incertidumbres, de nuevas evidencias y de nuevas recomendaciones, resulta muy oportuno el presente monográfico, que con sus contenidos, elaborados por acreditados autores, nos ayudará a esclarecer muchos de los extremos aquí señalados, a ofrecer a nuestros pacientes un abordaje terapéutico responsable y a la utilización de las estatinas atendiendo a los obligados criterios de eficacia, seguridad, coste y preferencias.

Resulta evidente que la tendencia de las actuales recomendaciones es hacia un mayor empleo de las estatinas. Estos fármacos han probado una eficacia y seguridad sin parangón en la prevención cardiovascular, pero no cabe duda de que el tratamiento personalizado, basado en el riesgo cardiovascular, es un enfoque sencillo, seguro, más eficaz y basado en la evidencia actual.