

¿Deben tratarse todos los pacientes con diabetes en prevención primaria? Guías americanas frente a guías europeas

Manuel Antonio Ruiz Quintero

Médico EAP. Centro de Salud de Agost, Alicante. Miembro redGDPS

La diabetes mellitus por sí sola es un factor independiente de riesgo cardiovascular; además, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se asocia con una altísima frecuencia a la hipertensión, la dislipemia y la obesidad abdominal, lo que conlleva un riesgo cardiovascular muy elevado, especialmente en mujeres y si coexiste con síndrome metabólico.

El tratamiento de la dislipemia forma parte del tratamiento integral del paciente con riesgo cardiovascular elevado, como ocurre en el diabético. La enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica es un trastorno crónico que se desarrolla de manera insidiosa a lo largo de la vida y suele estar avanzada cuando aparecen los síntomas, por lo que la frontera entre prevención primaria y secundaria en cierto modo es ficticia, ya que puede cambiar simplemente en un segundo, el momento de producirse un evento cardiovascular. Pero dado que en los estudios de ensayos clínicos este criterio forma parte de la selección de pacientes, está ampliamente aceptado.

Menos conocido es que, usando el modelo IMPACT (International model for policy analysis of commodities and trade) para el análisis del conjunto de datos, Unal et al.¹ concluyen que la mitad de la reducción de la mortalidad puede atribuirse a la disminución en población sin enfermedad coronaria previa. El tratamiento de los tres factores de riesgo principales: hipertensión arterial (HTA), dislipemia y tabaco, tuvo un impacto en la mortalidad cuatro veces mayor en pacientes en prevención primaria que en secundaria.

El colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) predice mejor el riesgo coronario que el colesterol total (CT) y se considera patrón oro para decidir la intervención farmacoterapéutica (cambios de estilo de vida y fármacos antidislipémicos).

GUÍAS AMERICANAS FRENTE A GUÍAS EUROPEAS: FIRE AND FORGET VERSUS TREAT FOR TARGET

El Adult Treatment Panel III (ATP III) del National Cholesterol Education Program y las guías europeas publicadas respectivamente en 2011 (dislipemia) y 2012 (riesgo cardiovascular) por la European Society of Cardiology (ESC) y la European Atherosclerosis Society (EAS) coincidían en que el descenso del c-LDL es el eje del tratamiento, con puntos objetivos, a conseguir por los pacientes dependiendo de su nivel de riesgo^{2,3}.

En 2013 la publicación de la guía del American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) para el tratamiento del colesterol⁴ tuvo gran impacto entre los profesionales por el cambio que supuso pasar de ser colesterolocéntricos a estatinocéntricos, pero, sobre todo, por el abandono de los objetivos de c-LDL. Esta guía es aplicable tanto en prevención primaria como secundaria, con la excepción de pacientes con insuficiencia cardíaca clase II-IV de la New York Heart Association o los pacientes con enfermedad renal terminal en diálisis.

Participa también de este planteamiento estatinocéntrico la guía KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), que marca las nuevas directrices en la enfermedad renal crónica y recomienda iniciar el tratamiento con estatinas en dosis fija sin objetivo de c-LDL⁵. Las excelentes reflexiones de Lobos Bejarano et al.⁶, sobre el contenido de la totalidad de las guías, nos llevan a reafirmar que abandonar la estrategia según objetivos de c-LDL podría tener un impacto negativo en la práctica clínica, creando cierta confusión e inseguridad entre los profesionales. Asimismo, el menor seguimiento puede debilitar la adherencia de los pacientes. La guía ACC/AHA solo entiende la utilidad del seguimiento para este último punto, la adherencia al tratamiento.

Otra diferencia entre ambas guías es la tipificación de las recomendaciones, al utilizar el sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) la americana, y seguir la europea la formulación clásica: clase de recomendación (I, IIa, IIb, III) y nivel de evidencia (A, B, C).

En el paciente diabético la alteración lipídica más frecuente se caracteriza por la presencia de unos niveles de triglicéridos elevados, niveles bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y un c-LDL normal o discretamente elevado. Las partículas de c-LDL en los diabéticos son más pequeñas y densas, con mayor susceptibilidad a la oxidación y gran poder aterogénico. Por ello la europea contempla el c-HDL como posible modificador del riesgo cardiovascular, mientras que no lo hace la americana.

La europea acepta el tratamiento combinado con ezetimiba (evidencia IIb) y otros hipolipemiantes (como los fibratos útiles en casos de c-HDL bajo y triglicéridos elevados).

La guía estadounidense incluye la diabetes mellitus y el tratamiento de la HTA entre las variables predictivas, además de las incluidas en la europea: edad, CT, presión arterial sistólica y tabaquismo.

No todo son divergencias entre las guías: el papel central del c-LDL para el diagnóstico y tratamiento y el reconocimiento de las estatinas como los fármacos indiscutibles son comunes a ambas.

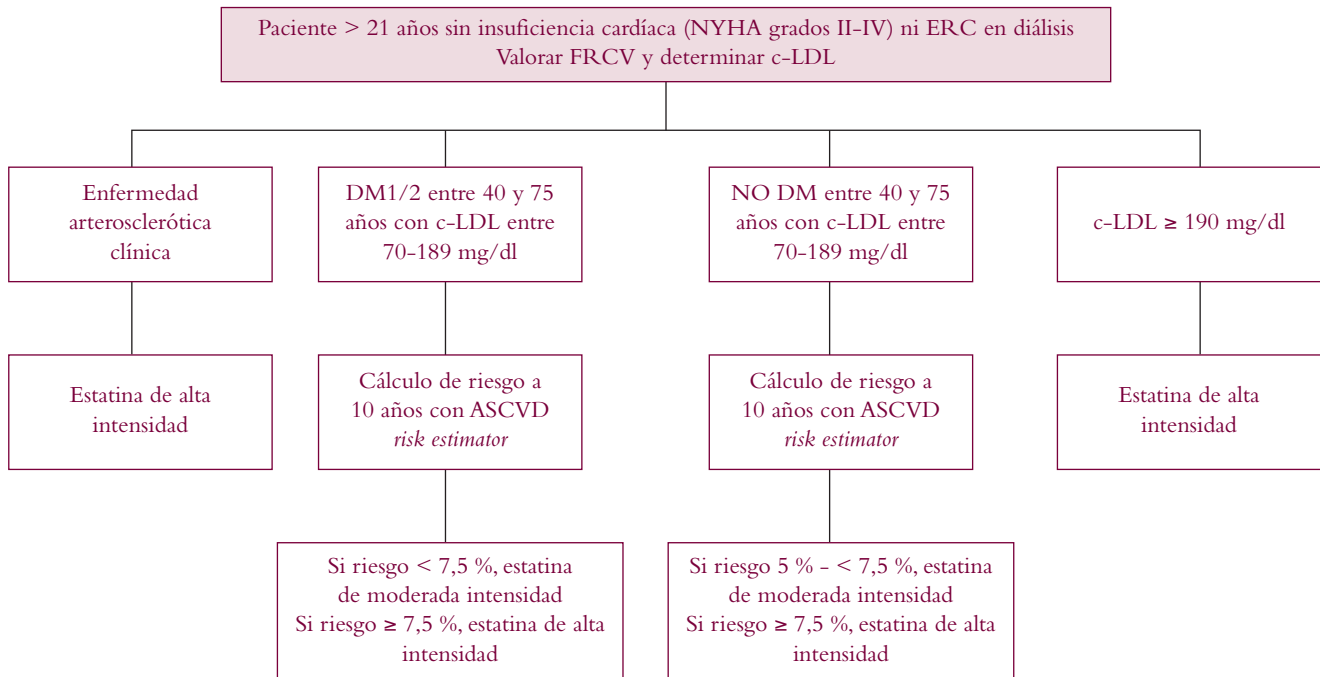
Si nos centramos en el paciente diabético, las guías europeas para la prevención cardiovascular lo califican en dos niveles de riesgo:

- Riesgo muy alto: pacientes con DM2 y algún otro factor de riesgo cardiovascular, pacientes con DM1 y lesión de órganos diana (como microalbuminuria).
- Riesgo alto: pacientes con DM2 sin otro factor de riesgo cardiovascular.

Los objetivos de control, según las guías europeas, para los pacientes con riesgo cardiovascular muy alto para el c-LDL son < 70 mg/dl ($< 1,8$ mmol/l) o una reducción $\geq 50\%$ de los valores basales. Para personas con riesgo alto debe considerarse un valor objetivo de c-LDL < 100 mg/dl ($< 2,5$ mmol/l).

Las directrices de la ACC/AHA de 2013 recomiendan tratar a cuatro grandes grupos de pacientes de prevención primaria y secundaria con estatinas, utilizando una aplicación para el cálculo del riesgo cardiovascular, el ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease) *risk calculator*, basada en la puntuación de riesgo de Framingham (población norteamericana) (figura 1).

Figura 1. Algoritmo de tratamiento según la Guía ACC/AHA 2013



ASCVD: Atherosclerotic Cardiovascular Disease; c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; FRCV: factor de riesgo cardiovascular; NYHA: New York Heart Association.

En la guía ACC/AHA de 2013, ya quedó claro que los diabéticos acotados en una banda de edad (40-75 años) deben ser tratados todos con estatinas. La diferencia estriba en la elección de la estatina a utilizar, de intensidad alta para los pacientes diabéticos con un riesgo a 10 años $\geq 7,5\%$, calculado con el ASCVD *risk* calculator, y de moderada intensidad para los diabéticos con riesgo $< 7,5\%$.

La terapia con estatinas es dependiente del riesgo (tabla 1).

El punto más débil de las guías americanas es su calculadora de riesgo. El Rotterdam Study⁷ demuestra que el ASCVD *risk calculator* sobrestima el riesgo a 10 años de un 75 % a un 150 %. La consecuencia es el tratamiento de más individuos, incluso con estatinas de potencia alta-mediana, y dosis mayores de las necesarias. Este hecho precisa ser revisado y en un futuro realizar las correcciones oportunas.

Tras la aparición de estas guías, se produce un cambio consustancial, la recomendación de tratamiento con dosis moderadas y altas de estatinas de inicio, no teniendo en cuenta la variabilidad individual de respuesta a las mismas, que permitiría, en la guía europea al menos, un aumento progresivo de dosis, basándonos en la sensibilidad individual de respuesta a las estatinas (respondedores frente a los que no lo son), como demostró Pedro Botet J⁸.

Los pacientes con DM2 que podrían no requerir tratamiento hipolipemiente serían aquellos menores de 40 años de edad, con diabetes de corta duración, sin otros factores de riesgo ni complicaciones y con c-LDL $< 2,5$ mmol/l (< 100 mg/dl)⁹.

El beneficio del tratamiento con estatinas en el paciente diabético en prevención primaria ha sido puesto de mani-

fiesto en los estudios CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study)¹⁰, HPS (Heart Protection Study) y ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-lipid lowering arm)¹¹, que apoyan el uso de estatinas en este tipo de pacientes. El metaanálisis más reciente de la Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTT), que incluyó 27 estudios y más de 170 000 pacientes, confirmó que la reducción de la ECV depende del nivel de c-LDL conseguido¹². Este metaanálisis (CTT) indica que los pacientes con DM2 se benefician del tratamiento dislipémico, produciéndose una disminución del riesgo relativo de manera similar a los no diabéticos, pero el DM2 tiene un riesgo absoluto más elevado, por lo tanto el beneficio absoluto será mayor.

Los estudios de prevención primaria incluían pocas mujeres, por lo que se presentaban dudas sobre la eficacia de las estatinas en este grupo poblacional. Los metaanálisis de CTT¹³ y de Brugs¹⁴ no encontraron diferencias en cuanto a los efectos del tratamiento entre varones y mujeres. Por ello, debe considerarse el uso de estatinas para la prevención primaria en mujeres con riesgo cardiovascular alto del mismo modo que en varones.

En 2010 se publicó un metaanálisis elaborado por Sattar et al.¹⁵, cuyo objetivo era valorar si la terapia con inhibidores de la HMGCoA (hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A) reductasa (estatinas) estaba asociada a un incremento del riesgo de desarrollar diabetes de nueva aparición. La terapia con estatinas se asoció a un 9 % de incremento en el riesgo, aunque se consideró asumible en comparación con la importancia de la disminución del riesgo de episodios cardiovasculares, un 16 %, con el tratamiento intensivo con estatinas¹⁶. El riesgo de desarrollar diabetes es mayor con el empleo de dosis altas de estatinas.

Tabla 1. Valoración de estatinas según la eficacia (American College of Cardiology/American Heart Association)

Intensidad alta	Intensidad media	Intensidad baja
Atorvastatina (40*) 80 mg	Atorvastatina 10 a 20 mg	Pravastatina 10 a 20 mg
Rosuvastatina 20 a 40 mg	Rosuvastatina 5 a 10 mg	Lovastatina 20 mg
	Simvastatina ⁺⁺ 20 a 40 mg	<i>Simvastatina 10 mg</i>
	Pravastatina 40 a 80 mg	<i>Fluvastatina 20 a 40 mg</i>
	Lovastatina 40 mg	<i>Pitavastatina 1 mg</i>
	Fluvastatina XL 80 mg	
	<i>Fluvastatina 40 mg cada 12 horas</i>	
	<i>Pitavastatina 2 a 4 mg</i>	

* Evidencia en un solo ensayo clínico: reducción de dosis de atorvastatina 80 mg en intolerantes (IDEAL).

⁺⁺ No se recomiendan dosis más altas por la incidencia de efectos adversos.

En cursiva, dosis de estatinas aprobadas por la Food and Drug Administration, pero no verificadas en los ensayos clínicos revisados.

¿El uso de estatinas deteriora el control glucémico en los diabéticos? En el metaanálisis de Zhou¹⁷ el tratamiento con estatinas no tenía influencia significativa sobre la hemoglobina glucosilada (HbA1c), la glucemia basal, el índice de masa corporal, la insulinemia en ayunas ni el HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment insulin resistance). Sin embargo, el análisis de subgrupos mostró efecto significativo en detrimento de las estatinas de alta potencia sobre la HbA1c, aunque esto no es suficiente para no recomendar su uso en pacientes con riesgo cardiovascular alto.

El planteamiento de las guías europeas ha recibido un espaldarazo con los resultados del IMPROVE-IT (IMproved Reduction of Outcomes Vytorin Efficacy International Trial), presentados en el congreso de la AHA de Chicago el pasado 17 de noviembre 2014. Por primera vez en un estudio, con 18 144 pacientes de alto riesgo, con un 27 % de diabéticos, con un c-LDL medio al inicio del tratamiento de 95 mg/dl, en un brazo de tratamiento ezetimiba con simvastatina, y en el otro simvastatina sola, se produjo un 42 % de pérdidas en ambos brazos. El grupo de simvastatina redujo su c-LDL a 69,9 mg/dl, frente a los 53,2 mg/dl en el grupo de ezetimiba con simvastatina. Esta bajada de 17 mg/dl de promedio se asoció con una reducción significativa de la tasa de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular de un 2 % (34,7 % para la simvastatina sola frente a 32,7 % para ezetimiba más simvastatina), lo que representó 270 eventos menos en siete años de seguimiento, lo que supone un NNT de 50 (número necesario de pacientes a tratar para evitar un evento). No hubo diferencias en el c-HDL ni en la proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us), considerada un marcador mayor de riesgo cardiovascular.

A la vista de los resultados, algunos autores refuerzan la necesidad de ensayos clínicos de punto final, dado que en

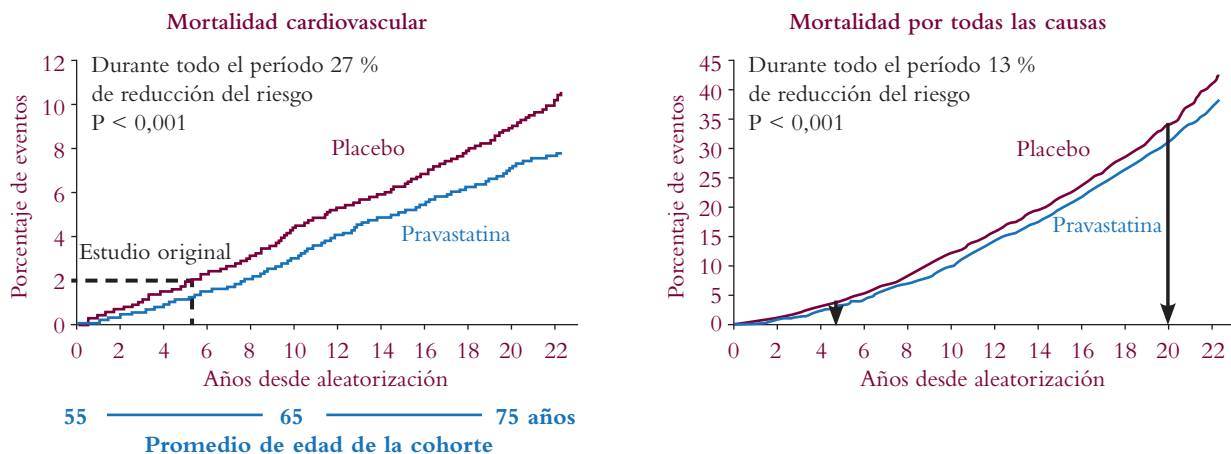
anteriores estudios el fármaco (ezetimiba) evaluado por criterios indirectos (espesor íntima-media carótida por ultrasonido) no obtuvo hallazgos significativos, pero lo ha logrado ahora. Este estudio refuerza el planteamiento de los triadistas (CTT) y el estudio IMPROVE-IT cae en la línea de regresión que indica cuanto menos c-LDL, mejor.

Recientemente se han comunicado datos sobre el seguimiento a 20 años del WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study)¹⁸, el estudio escocés de tratamiento de dislipemia con pravastatina 40 mg en pacientes diabéticos en prevención primaria. Parece existir también un efecto herencia (*legacy*) en el tratamiento de la dislipemia en el diabético, con disminución de las muertes de causa cardiovascular y disminución de la mortalidad por todas las causas mantenida en el tiempo, lo cual nos lleva a añadir un cuanto más bajo mejor el cuanto antes, mejor (figura 2).

CONCLUSIONES

- A día de hoy todos los pacientes diabéticos, salvo excepciones, deben recibir una estatina.
- En el momento actual podemos concluir que la publicación de estas guías refuerza el papel del c-LDL como objetivo diagnóstico, terapéutico y de control.
- Las estatinas son el pilar fundamental del tratamiento, si bien la evidencia del IMPROVE-IT abre la puerta al tratamiento asociativo de estatina y ezetimiba.
- Tal como preconizan las guías europeas para pacientes de muy alto y alto riesgo, como es el caso del diabético en prevención primaria, es más eficiente para la práctica clínica habitual trabajar con base en objetivos control de c-LDL.

Figura 2. Seguimiento a largo plazo de estudio con estatina. Experiencia del WOSCOPS



- Las guías europeas presentan una estratificación del riesgo mejor validada que las propuestas por la estadounidense, dado que solo está basada en ensayos clínicos aleatorizados, sin una integración de toda la evidencia científica disponible.
- Una última reflexión: resultados del estudio DYSIS-España¹⁹ muestran que la mayoría de los pacientes con diabetes en tratamiento con estatinas no alcanzan los

objetivos lipídicos recomendados y/o presentan una elevada frecuencia de valores alterados de c-HDL y triglicéridos. Este estudio muestra la existencia de importantes diferencias entre las recomendaciones de las guías y la práctica clínica, así como la necesidad de un tratamiento más intensivo e integral de la dislipidemia en los pacientes en alto riesgo, especialmente en diabéticos, para reducir de forma eficaz el riesgo cardiovascular en ellos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Unal B, Critchley JA, Capewell S. Modelling the decline in coronary heart disease deaths in England and Wales, 1981-2000: comparing contributions from primary prevention and secondary prevention. *BMJ* 2005;331:614.
2. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
3. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635-701.
4. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2889-934.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:259-305.
6. Lobos Bejarano JM, Galve E, Royo-Bordonada MA, Alegría Ezquerro E, Armario P, Brotons Cuixart C, et al. Posicionamiento del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular y la Sociedad Española de Cardiología en el tratamiento de las dislipemias. Divergencia entre las guías europea y estadounidense. *Rev Esp Cardiol* 2014;67:913-9.
7. Kavousi M, Leening MJ, Nanchen D, Greenland P, Graham IM, Steyerberg EW, et al. Comparison of application of the ACC/AHA guidelines, Adult Treatment Panel III guidelines, and European Society of Cardiology guidelines for cardiovascular disease prevention in a European cohort. *JAMA* 2014;311(14):1416-23.
8. Pedro-Botet J, Schaefer EJ, Bakker-Arkema RG, Black DM, Stein EM, Corella D, et al. Apolipoprotein E genotype affects plasma lipid response to atorvastatin in a gender specific manner. *Atherosclerosis* 2001;158:183-93.
9. Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Dunn SP, Urbina EM. Review of clinical practice guidelines for the management of LDL-related risk. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(2):196-206.
10. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364(9435):685-96.
11. Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, Wedel H, Collins R, Beevers G, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-lipid lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005;28:1151-7.
12. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380(9841):581-90.
13. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
14. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376.
15. 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(9716):735-42.
16. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305(24):2556-64.
 17. Zhou Y, Yuan Y, Cai RR, Huang Y, Xia WQ, Yang Y, et al. Statin therapy on glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14(12):1575-84.
 18. Packard CJ, Ford I, Murray H, McCowan C. Lifetime clinical and economic benefits of statin-based LDL lowering in the 20-year follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study. American Heart Association 2014 Scientific Sessions; November 18, 2014.
 19. Millán J, Alegría E, Guijarro C, Lozano JV, Vitale GC, González-Timón B, et al. Dislipemia en población diabética tratada con estatinas. Resultados del estudio DYSIS en España. *Med Clin (Barc)* 2013;141:430-6.