

¿Cuál es el tratamiento adecuado para la dislipemia diabética en prevención primaria? Criterios de elección de una estatina

Artemio Álvarez Cosmea

Médico de familia. Centro de Salud Ventanielles. Oviedo

Las distintas sociedades científicas, así como las principales guías de práctica clínica de la dislipemia diabética, consideran que las estatinas son el tratamiento de elección en los pacientes diabéticos con alteraciones lipídicas. Así, un metaanálisis del Cholesterol Treatment Trialist Collaborators muestra que en 18 686 pacientes con diabetes en tratamiento con estatinas por cada reducción de 39 mg/dl de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) se produce una disminución del 21 % de eventos cardiovasculares mayores ($p < 0,001$)¹. Otros fármacos, como los fibratos, el ácido nicotínico, las resinas y el omega-3, se considera que no han demostrado beneficio alguno en la prevención primaria de eventos cardiovasculares².

En general, las estatinas estarían indicadas en todo paciente diabético de alto riesgo o con al menos un factor de riesgo, con el objetivo de alcanzar un c-LDL < 100 mg/dl (optativo < 70 mg/dl)³.

¿CUÁLES SON LOS CRITERIOS DE ELECCIÓN DE UNA ESTATINA EN PACIENTES DIABÉTICOS?

De las siete estatinas comercializadas en España (simvastatina, lovastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina), el médico de Atención Primaria debe elegir con base en los siguientes criterios clínicos: a) evidencias de los ensayos clínicos (EC); b) potencia de reducción de c-LDL; c) interacciones farmacológicas; d) coste del tratamiento farmacológico. Además debemos considerar cuál es el efecto de las estatinas en el control glucémico, así como si existen diferencias entre ellas.

Evidencias de ensayos clínicos de las estatinas en prevención primaria en diabetes

En prevención primaria con estatinas destaca sobre todo el estudio CARDS⁴ (Collaborative Atorvastatin Diabetes

Study), en el que 10 mg de atorvastatina en diabéticos con al menos un factor de riesgo logran una reducción del riesgo absoluto de la variable principal (episodios coronarios, revascularización coronaria e ictus) del 3,2 %, con un número de pacientes a tratar para evitar un evento cardiovascular de 31 personas en cuatro años. Estos pacientes tenían un riesgo cardiovascular estimado de un 15 % a los diez años. Sin embargo, en otro estudio con 10 mg de atorvastatina (ASPEN [Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints])⁵, no se encontraron diferencias significativas respecto a la variable principal.

En otros estudios donde se analiza el subgrupo de pacientes diabéticos, se logran beneficios con atorvastatina 10 en el ASCOT-LLA⁶ (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm) (pacientes hipertensos con al menos tres factores de riesgo), simvastatina 40 en el HPS⁷ (Heart Protection Study) (aunque la mayoría de los pacientes han tenido un evento cardiovascular) y pravastatina 10-20 en el MEGA⁸ (Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese).

Reducción del colesterol LDL (potencia)

Tanto las recomendaciones de la American Diabetes Association 2014³ como las de las sociedades europeas⁹ aconsejan utilizar estatinas con el objetivo de alcanzar un c-LDL determinado (< 100 mg/dl o < 70 mg/dl en pacientes con eventos cardiovasculares). En caso de no lograr el objetivo de c-LDL, sería razonable una reducción del 30-40 %. Las estatinas y las dosis que podrían alcanzar esa reducción son las siguientes: atorvastatina 10, 20, 40, 80 mg, fluvastatina 80 mg, simvastatina 20-40 mg, rosuvastatina 5, 10, 20 mg, así como pitavastatina 2-4 mg. En caso de que la reducción para alcanzar el objetivo de c-LDL fuera > 50 %, entonces solo quedarían rosuvastatina 20 y atorvastatina 80 mg. Sin embargo, las nuevas recomendaciones de la American Heart Association/American College of Cardiology¹⁰ consideran

que en pacientes diabéticos de muy alto riesgo se deben utilizar estatinas en dosis altas (rosuvastatina 20, atorvastatina 40-80 mg) si no existen situaciones que así lo impidan.

Interacciones farmacológicas

A la hora de elegir una estatina es fundamental conocer las interacciones que puedan tener con otros fármacos, para evitar efectos secundarios indeseables. Aquellas que se metabolizan por el citocromo p450 3A4 (simvastatina, lovastatina, atorvastatina) en teoría son las que más interacciones van a tener; entre estas, la Food and Drug Administration ha lanzado una comunicación para simvastatina¹¹ y lovastatina¹², referente a dosis máximas para utilizar si el paciente está tomando otros fármacos. En el caso de pacientes polimedcados, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina y pitavastatina son las de menor grado de interacciones farmacológicas.

Coste del tratamiento farmacológico

Debemos tener en cuenta que la mayoría de los estudios económicos están anticuados, ya que los precios de las estatinas varían constantemente con la aparición de los genéricos. En la práctica clínica nos podemos guiar por el coste de una estatina para una determinada reducción de c-LDL: teniendo en cuenta las estatinas disponibles en farmacias, así como el precio a fecha de enero de 2014, podríamos decir que, para una disminución de c-LDL de hasta el 35 %, simvastatina es la más económica; entre el

35-50 % tendríamos la atorvastatina, y por encima del 50 %, rosuvastatina¹³.

Efecto sobre el control glucémico: a lo largo de los últimos años se han publicado múltiples artículos de la incidencia de diabetes en pacientes en tratamiento con estatinas. En el caso de pacientes diabéticos, la pregunta clave es cuál es el impacto del tratamiento con estatinas en el control glucémico¹⁴. Los expertos consideran que no hay suficientes evidencias en los EC para evaluar este impacto ni tampoco para comparar las distintas estatinas. Se podría decir que existe un ligero incremento en la hemoglobina glucosilada (HbA1c) de un 0,3 % o menos. En un metaanálisis¹⁵ reciente que incluye 9 EC con atorvastatina, pravastatina y simvastatina, existe un ligero incremento de la HbA1c del 0,12 % (IC 95 % 0,04-0,20, p = 0,003) en pacientes diabéticos tratados con estatinas, comparados con el grupo control, aunque los autores refieren que esto tiene muy poco impacto en la práctica clínica diaria. En un subanálisis en población diabética del estudio LIVES¹⁶ (LIVALO Effectiveness and Safety Study) tratada con pitavastatina se observó un descenso moderado (0,28 %) pero significativo (p < 0,001) de la HbA1c.

En la tabla 1 se resumen los criterios de elección de las estatinas en prevención primaria de diabetes.

PUNTOS CLAVE

Teniendo en cuenta los cuatro criterios anteriores (EC, potencia, interacciones y coste), podríamos decir que probablemente en pacientes diabéticos de alto ries-

Tabla 1. Criterios de elección de una estatina en prevención primaria en diabetes

	A	S	L	Pr	F	R	Pi
EC	√	PS		SD			
Potencia							
30-40 %	10-20-40-80	20-40			80	5-10-20	2-4
> 50 %	80√					20√	
Interacciones							
		Comunicación FDA*	Comunicación FDA#	√	√	√	√
Coste							
	√	√					

A: atorvastatina; EC: ensayos clínicos; F: fluvastatina; FDA: Food and Drug Administration; L: lovastatina; Pi: pitavastatina; Pr: pravastatina; PS: prevención secundaria; R: rosuvastatina; S: simvastatina; SD: subgrupo diabetes.

√: fármaco de elección.

*Comunicación FDA simvastatina: contraindicada con: itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de proteasa VIH, nefazodona, gemfibrozil, ciclosporina, danazol. No pasar de 10 mg con verapamilo o diltiazem. No pasar de 20 mg con amiodarona, amlodipino o ranolazina.

#Comunicación FDA lovastatina: evitar con ciclosporina y gemfibrozilo. No pasar de 20 mg con danazol, diltiazem y verapamilo. No pasar de 40 mg con amiodarona.

go atorvastatina 10–80 mg (según porcentaje de c-LDL que reducir) sería la estatina que se debería elegir. Simvastatina 40 mg sería una opción en pacientes en los

que no se dan interacciones farmacológicas. En caso de reducciones superiores al 50 %, tendríamos en cuenta rosuvastatina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18.686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.
2. National Clinical Guideline Centre (NICE). Draft for consultation. Lipid modification. Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. February 2014. Disponible en: www.nice.org.uk/nicemedia/live/13637/66547/66547.pdf.
3. ADA. Executive summary: standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl 1):S5-13.
4. 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): multicenter randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
5. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: The Atorvastatin Study for prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006;29:1478-85.
6. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al.; ASCOT investigators. 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
7. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
8. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, et al.; MEGA Study Group. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA study): a prospective randomized controlled trial. *Lancet* 2006;368:1155-63.
9. Reiner Z, Catapano AL, de Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al.; 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.
10. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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.
11. FDA drug safety communication: new restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury: 2011 (updated December 15, 2011; cited October 4, 2013). Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm>. Acceso: 17 de noviembre de 2014.
12. FDA drug safety communication: important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs: 2012 (February 28, 2012). Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm#dose>. Acceso: 3 de diciembre de 2014.
13. Fernández Sanchis D. Factores de elección de estatinas para los algoritmos de prescripción. *Rev O.F.I.L.* 2014;24:115-30.
14. Maki KC, Ridker PM, Brown WV, Grundy SM, Sattar N. An assessment by the Statin Diabetes Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014;8:S17-29.
15. Erqou S, Lee CC, Adler AI. Statins and glycaemic control in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2014;57:2444-52.
16. Teramoto T, Shimano H, Yokote K, Urashima M. New evidence on pitavastatin: efficacy and safety in clinical studies. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:817-28.