Estatinas en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2

Antonio Rodríguez Poncelas, José Juan Alemán Sánchez, Artemio Álvarez Cosmea, Adalberto Serrano Cumplido, José Luis Torres Baile, en representación de la RedGDPS

INTRODUCCIÓN

La hipercolesterolemia es uno de los factores de riesgo para presentar una enfermedad coronaria (EC). El riesgo de EC está relacionado con los niveles de colesterol y es gradual y continuo a partir de niveles bajos de colesterol total (CT).

La hipercolesterolemia se define con cifras de CT ≥ 240 mg/dl (6,5 mmol/l)[1]. No obstante, cifras a partir 200 mg/dl (5,2 mmol/l) ya pueden condicionar intervenciones terapéuticas si coexisten con otros factores de riesgo cardiovascular. Por tanto, es una definición puramente epidemiológica para considerar las intervenciones sobre la hipercolesterolemia.

Dado que la mayoría de la población presenta niveles discretamente elevados de CT, no sería adecuado realizar una intervención farmacológica a un grupo tan numeroso. El colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) predice mejor el riesgo coronario (RC) que el CT y se considera el elemento guía para decidir la intervención farmacológica. Los valores de c-LDL inferiores a 130 mg/dl (3,37 mmol/l) se consideran normales, los valores comprendidos entre 130 y 159 mg/dl (3,37-4,12 mmol/l) definen la hipercolesterolemia límite y las cifras iguales o superiores a 160 mg/dl (4,15 mmol/l) corresponden a la hipercolesterolemia definida.

El colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) es un factor de riesgo independiente de EC. Diferentes estudios epidemiológicos han mostrado que una disminución de sus niveles aumenta el riesgo de EC[2,3]. En el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) se observó que un aumento de 4 mg/dl del c-HDL se asociaba con una disminución del 15% de los episodios cardiovasculares (ECV)[4]. Entre los participantes de 50 a 80 años sin EC previa, el riesgo de EC o muerte por EC disminuyó un 25% con el aumento de 10 mg/dl del c-HDL[5]. Valores de c-HDL inferiores a 40 mg/dl (1,04 mmol/l) en varones e inferiores a 50 mg/dl (1,29 mmol/l) en mujeres aumentan el RC, mientras que valores superiores a 60 mg/dl (1,56 mmol/l) lo disminuyen. Sin embargo, en el metaanálisis de Briel M et al.[6] no se observó una disminución del riesgo de EC con el aumento de los niveles de c-HDL. Los resultados de este metaanálisis apoyan la idea de que el objetivo principal en las intervenciones sobre la hiperlipidemia es reducir los niveles de c-LDL.

Actualmente, el papel de los triglicéridos (TG) en el desarrollo de la EC es controvertido. La alteración lipídica más frecuente en el diabético se caracteriza por la presencia de unos niveles de TG elevados, niveles bajos de c-HDL y un c-LDL normal o discretamente elevado, pero las partículas de c-LDL en los diabéticos son más pequeñas y más densas, más susceptibles a la oxidación y con gran poder aterogénico.

El RC es la probabilidad de presentar una EC, mortal o no mortal, en un período determinado de tiempo, habitualmente cinco o diez años. La estimación del RC es útil en la práctica clínica, ya que orienta en la toma de decisiones terapéuticas ante pacientes con hipercolesterolemia moderada y la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV) asociados. El cálculo del RC se aplica sólo en prevención primaria (PP). Se considera que una persona tiene un RC muy alto cuando la probabilidad de presentar un ECV es igual o superior al 15% a los diez años, según las tablas de Framingham adaptadas a la población española[7]. Para las tablas SCORE el umbral para iniciar el tratamiento farmacológico se sitúa en el 5%; estas tablas expresan mortalidad cardiovascular y no disponen de tablas para la población diabética, pues consideran a todos los diabéticos como pacientes de riesgo cardiovascular muy alto. Existen tablas específicas para los diabéticos (estudio UKPDS), pero no han sido validadas en la población española. La función de Framingham calibrada por el grupo REGICOR[8] ha sido validada en población española (estudio VERIFICA)[9] y dispone de una tabla para la población con diabetes (DM), por lo que se recomienda la utilización de estas tablas en los pacientes diabéticos. Estas tablas calculan el RC.

La mayoría de los ensayos clínicos (ECA) que muestran la eficacia de las estatinas en PP se han hecho en población anglosajona y del norte de Europa. Diferentes estudios clínicos y epidemiológicos sugieren que el valor predictivo del colesterol para presentar una EC es inferior en la población del área mediterránea. Con cifras similares de colesterol, la incidencia de EC es de tres a cuatro veces inferior en la población mediterránea, comparada con la población del centro y el norte de Europa. Entre los países desarrollados, España presenta una tasa de EC baja[10].

Con el objetivo de magnificar los resultados, muchos estudios suelen presentar éstos como reducción del riesgo relativo (RRR). Sin embargo, las diferencias en las reducciones del riesgo absoluto (RRA) son clínicamente más importantes que las RRR a la hora de decidir si administramos o no un tratamiento, ya que los beneficios absolutos deben ser lo suficientemente importantes para justificar los costes y riesgos asociados al tratamiento, sobre todo en población de RC bajo[11]. La magnitud del beneficio del tratamiento farmacológico se calcula mediante la RRA observada y por el número necesario de pacientes a tratar (NNT) para evitar un ECV, lo cual nos ayuda a optimizar el tratamiento farmacológico.

Los diabéticos presentan un riesgo cardiovascular dos veces superior al de las personas no diabéticas[12] y tienen un pronóstico peor tras sufrir un primer infarto agudo de miocardio (IAM)[13]. Pero no todos los diabéticos presentan el mismo riesgo, de ahí la importancia de individualizar el tratamiento en función del RC. A partir de los datos del estudio de Haffner[14], se consideró la DM como un equivalente de RC. Estudios posteriores, Evans et al.[15], Cano et al.[16] y el metaanálisis de Bulugahapitiya[17], llegaron a conclusiones diferentes. El paciente con DM presenta mayor riesgo cardiovascular que el paciente sin DM, pero el riesgo es inferior (un 44%) al del paciente que previamente ha sufrido un IAM.

En la presente revisión se analizaron seis ECA, ocho metaanálisis y tres estudios sobre coste-eficacia, con el objetivo de valorar la indicación del tratamiento con estatinas en la PP del paciente con DM tipo 2.

PREVENCIÓN PRIMARIA CON ESTATINAS EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

En la mayoría de los estudios realizados en PP, la participación de diabéticos ha sido muy reducida, por lo cual se analizarán los ECA y metaanálisis que hayan incluido sólo pacientes diabéticos o un número importante de éstos.

Prevención primaria con estatinas en pacientes con diabetes. Ensayos clínicos (tabla 1)

Ensayos clínicos realizados exclusivamente en pacientes diabéticos

En el estudio **CARDS**[18] hubo una reducción de la variable principal (RRA 3,2%) en el grupo de intervención comparado con el placebo, con un NNT de 31 personas durante cuatro años. No se observaron diferencias significativas en la mortalidad total (*hazard ratio* [HR]: 0,68 [intervalo de confianza (IC) al 95%; 0,73-1,01]). Los beneficios en términos absolutos fueron modestos[19]. Los diabéticos que participaron en el estudio tenían al menos otro factor de riesgo asociado y un RC estimado de un 15% a los diez años.

En el estudio **ASPEN**[20], no hubo diferencias significativas en la variable principal entre ambos grupos: 13,7% en el grupo de atorvastatina y 15% en el grupo placebo (HR 0,9 [IC 95%; 0,73-1,12]). Según los resultados de este estudio, reducir el c-LDL en diabéticos sin ECV, con cifras de c-LDL < 160 mg/dl (4,24 mmol/l), no disminuiría la morbimortalidad cardiovascular. La diferencia en los resultados respecto al estudio CARDS podrían deberse en parte a que los pacientes en este estudio eran de mayor edad y había más hipertensos y fumadores, lo que nos llevaría a reflexionar sobre la necesidad de realizar una valoración global del RC a la hora de tratar con medicación hipolipemiante a un paciente con DM tipo 2**.**

Ensayos clínicos en prevención primaria que incluyeron a un subgrupo importante de participantes con diabetes

En el estudio **HPS** (*Heart Protection Study*)[21], la mortalidad por el conjunto de causas se redujo significativamente (12,9% en el grupo tratado con simvastatina frente a 14,7% en el grupo placebo; RRA 1,8 con un NNT de 56). La presentación de cualquier episodio vascular principal ocurrió en el 19,8% del grupo asignado a simvastatina y en el 25,2% en el grupo placebo (RRA 5,4, NNT 18).

En junio del año 2003 se publicó el subestudio de diabéticos del **HPS**[22], en el que un 20,2% en el grupo asignado a la simvastatina y un 25,1% en el grupo placebo presentaron un primer episodio relacionado con la variable principal (RRA 4,9, NNT 20). Un 51% de los diabéticos presentaba enfermedad cardiovascular (33% cardiopatía isquémica y el 18% otra enfermedad de tipo vascular). Los autores no presentan datos de mortalidad desglosados en el subgrupo de diabéticos. Cabe destacar el elevado número de participantes

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
(%) 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 ligado a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; NNT: número necesario de pacientes a tratar; RRA: reducción del riesgo absoluto; RRR: reducción del riesgo relativo.

que presentaban complicaciones vasculares al iniciar el estudio, mezclando pacientes en PP con pacientes en prevención secundaria (PS), consideración que se ha de tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados del estudio. En realidad, no puede considerarse como un estudio de PP, por lo cual no se incluye en la tabla 1.

En el estudio **ALLHAT-LLT**[23] la mortalidad por cualquier causa fue similar en ambos grupos, tratamiento con estatinas frente a placebo (RRR 0,99; IC 95%, 0,89-1,11), con una tasas de mortalidad a los seis años de 14,9% en el grupo de pravastatina frente a 15,3% en el grupo de cuidados habituales (RRA 0,4). En el subgrupo de 3.638 diabéticos, un número importante, no se observó una reducción ni en la mortalidad total (RRR 1,03; 0,86-1,22) ni en la mortalidad por causa coronaria (RRR 0,89; 0,71-1,10).

El estudio **ASCOT-LLA**[24] se interrumpió prematuramente al observar una reducción significativa de la variable principal del estudio, con un seguimiento medio de 3,3 años. Se produjeron 1,9% episodios relacionados con la variable principal en el grupo de atorvastatina y 3,0% en el grupo placebo (RRA 1,1, NNT 99). Los autores expresan los resultados como RRR (36% tras 3,3 años de tratamiento), pero, si valoramos los resultados en términos de RRA, necesitaríamos tratar 99 pacientes de alto riesgo durante 3,3 años para evitar un episodio relacionado con la variable principal. Todos los pacientes del estudio pueden considerarse de alto riesgo cardiovascular; además de la hipertensión arterial, tenían una media de 3,7 FRCV. La finalización prematura del estudio ha sido motivo de controversia, ya que no había diferencias en la mortalidad en el momento de su interrupción.

En el estudio **MEGA**[25] la incidencia de EC fue menor en el grupo tratado con dieta más pravastatina (66 [3,3%] episodios frente a 101 [5,0%], HR: 0,67, IC 95%: 0,49-0,91; p = 0,01. Mortalidad total: RRA 1,1%, NNT 91. Mortalidad cardiovascular: RRA 0,4%, NNT 250. Mortalidad no cardiovascular: RRA 0,7%, NNT 143). Se debe destacar que el 69% de los participantes en el estudio MEGA eran mujeres. Las diferencias entre ambos brazos de tratamiento no fueron estadísticamente significativas y no se observó ningún beneficio cuando el valor del c-LDL fue menor de 155 mg/dl. Necesitaríamos tratar a 119 participantes durante 5,3 años para evitar un ECV.

Prevención primaria con estatinas en pacientes con diabetes. Revisiones sistemáticas y metaanálisis (tabla 2)

En la revisión realizada por **Vijan et al.**[26] identificaron seis estudios en PP. En alguno de los ECA se incluyeron pa-

cientes con ECV previa: AFCAPS/TexCAPS (3,8% con DM), ALHAT-LLT (35% con DM), HHS (2,6% con DM), HPS (29% con DM), PROSPER (12,2% con DM) y ASCOT-LLA (24,5% con DM). Se observó una reducción de las complicaciones cardiovasculares en el grupo de tratamiento hipolipemiante (RRR 0,78 [IC 95%, 0,67-0,89]; RRA 0,03 [IC 95%, 0,01-0,04] en 4,3 años de tratamiento, con un NNT de 34-35]. Los autores comentan que la mayoría de los pacientes, incluidos aquéllos con cifras de c-LDL < 115 mg/dl y posiblemente con cifras de c-LDL < 100 mg/dl, se podrían beneficiar de la administración de dosis moderadas de hipolipemiantes.

En el metaanálisis realizado por **Costa et al.**[27], se incluyeron estudios en PP y PS: cuatro en PP (AFCAPS/TexCAPS, ALHAT-LLT, HHS y ASCOT-LLA), dos con pacientes en PP y PS (HPS y PROSPER) y seis en PS (4S, CARE, LIPID, LIPS, post-CABG y VA-HIT). Se observó una reducción de las episodios coronarios principales (RRR 0,79 [0,70-0,89], p < 0,0001; RRA de EC 0,02 [0,02-0,00], NNT 50). La diferencia de riesgo absoluto para los episodios coronarios entre los diabéticos tratados o no con estatinas fue de escasa relevancia clínica, un 0,02. El presente metaanálisis nos indica que los pacientes diabéticos podrían beneficiarse del tratamiento con estatinas en función de su RC y que los que presentaban un RC alto obtendrían un mayor beneficio.

En el metaanálisis realizado por **Thavendiranathan et al.**[28] se analizaron siete EC (WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS, ALHAT-LLT, HPS diabetes, PROSPER, ASCOT-LLA y CARDS), con 42.848 participantes. El grupo tratado con estatinas redujo los ECV (episodios coronarios principales [RRA 1,66, NNT 60]; episodios cerebrovasculares principales [RRA 0,37, NNT 268], IAM no mortal [RRA 1,65, NNT 61], revascularizaciones [RRA 1,08, NNT 93]). En los pacientes sin ECV previa al tratamiento con estatinas, se observó una reducción de los episodios coronarios y cerebrovasculares principales y de las revascularizaciones, pero no en la EC ni en la mortalidad total.

En el metaanálisis ***Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators***[29] analizaron el subgrupo de pacientes diabéticos, un total de 18.686 participantes con DM (1.466 con DM tipo 1 y 17.220 con DM tipo 2) procedentes de 14 ECA, donde un grupo seguía tratamiento con estatinas y al otro no se le administraban estatinas. Se observaron los siguientes resultados: muerte por cualquier causa, RRA 0,9% (no significativa), NNT 111; muerte por causa coronaria, RRA 0,7% (no significativa), NNT 143; muerte por causa vascular no coronaria, RRA 0,1% (no significativa), NNT 1.000; muerte por causa vascular, RRA 0,8%, NNT 125; y muerte por causa no vascular, RRA 0,0% (no significativa). Episodios coronarios principales, RRA 2,2%, NNT 45; revascularización coronaria, RRA 1,5%, NNT 67; ictus, RRA 1%, NNT 100; y episodios vasculares principales, RRA 3,6, NNT 28. Se ha de destacar que se incluyeron pacientes diabéticos en PP y en PS, hecho que se ha de tener en conside-

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

	Vijan et al.	Costa et al.	Thavendiranathan et al.	*CTT Collaborators*	Brughts et al.	Ray et al.	*Therapeutic Letters*	Revisión Cochrane
N.º de ensayos clínicos	6 (PP)	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** (-0,04-0,00)			**1,3**			
Disminución de mortalidad total								
RRR	No disponible	No disponible	**0,92** (0,84-1,01)	**0,91** (0,82-1,101)	**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*; PP: prevención primaria; RRA: reducción del riesgo absoluto; RRR: reducción del riesgo relativo.

ración al interpretar los resultados. Los resultados del presente metaanálisis no aportan evidencia para la administración de estatinas a todos los diabéticos en PP.

En el metaanálisis de **Brugts et al.**[30] se incluyeron diez ECA con un total de 70.388 participantes, de los cuales un 23% tenía DM tipo 1 o DM tipo 2. Se observaron los siguientes resultados (grupo de estatinas frente a grupo control): mortalidad por cualquier causa, RRA 0,6%, NNT 166; episodios coronarios principales, RRA 1,3, NNT 91; episodios vasculares cerebrales principales, RRA 0,4%, NNT 250. Los autores presentan los resultados en forma de RRR, con su consiguiente magnificación. Si observamos las RRA, los resultados son más modestos, con unos NNT elevados. Necesitaríamos tratar a 166 personas con estatinas durante 4,1 años para salvar una vida, 99 para evitar un episodio coronario principal y 250 para evitar un episodio vascular cerebral. Un 20% de los participantes había tenido algún episodio cardiovascular previo.

En el metaanálisis de **Ray et al.**[31] se incluyeron 11 ECA con 65.229 participantes, los cuales no debían presentar ECV previo a la inclusión en el estudio. Se observaron los siguientes resultados: muerte por cualquier causa, estatinas frente a placebo/control, RRR 0,91 (IC 95%, 0,83-1,01), RRA 0,31, NNT 322. Relación entre los niveles de lípidos y mortalidad: no se observó una relación significativa entre los niveles basales medios de c-LDL y la mortalidad, ni entre la reducción media de c-LDL y la mortalidad. Estos resultados indican que la utilización de estatinas en PP no reduce la mortalidad total. Incluso en población de alto riesgo, la administración de estatinas en PP sólo consigue un beneficio modesto.

The Therapeutics Letter[32] realizó una revisión en el año 2010. De los 11 ECA incluidos inicialmente, rechazó cuatro ECA por el riesgo elevado de presentar sesgos en su análisis. Finalmente analizó siete ECA con un total de 28.042 pacientes, con los siguientes resultados: mortalidad global, RRR 0,99 (0,90-1,08), RRA 0,06% (NNT 1.666); episodios coronarios principales, RRR 0,79 (0,72-0,80), RRA 1,34% (NNT 74).

En la **revisión de la Cochrane**[33] se analizaron 14 ECA en los que se incluyeron pacientes diabéticos, hipertensos y con microalbuminuria. Si bien se observó una disminución de la mortalidad con la administración de estatinas (mortalidad total RRR 0,83 [0,73-0,95] y de los episodios coronarios RRR 0,70 [0,61-0,79]), el efecto obtenido no justifica el coste y el esfuerzo ni el riesgo de los posibles efectos adversos.

Hay que destacar que los beneficios absolutos fueron bastante pequeños: sería necesario tratar a 1.000 personas durante un año para evitar una muerte.

Los autores destacan las deficiencias observadas en los ECA analizados y recomiendan tener precaución a la hora de prescribir estatinas para la PP en personas con riesgo cardiovascular bajo, ya que actualmente no disponemos de evidencia sólida.

Las personas con riesgo cardiovascular alto (≥ 20% a los 10 años), según la tabla de Framingham, podrían beneficiarse del tratamiento con estatinas, aunque se desconocen los efectos a largo plazo.

Estudios de coste-eficacia del tratamiento con estatinas en prevención primaria

En el estudio de **Timbie et al.**[34], se observó que los pacientes con DM tipo 2 y un riesgo cardiovascular alto se beneficiaban del tratamiento con estatinas si alcanzaban el objetivo de control del c-LDL, mientras que en los pacientes con un riesgo cardiovascular moderado, las tres cuartas partes de la población, el beneficio obtenido era escaso.

En el estudio de **Shah et al.**[35] la aplicación de la guía NECP-ATP, que no considera la DM tipo 2 como un equivalente de RC, sería la que tendría el mejor coste-beneficio por episodio evitado.

El objetivo del estudio de **Greving et al.**[36] fue valorar si el tratamiento con estatinas en la PP del ECV es coste-eficaz. El coste por QALY ganado osciló entre los 5.000 euros en los pacientes con un riesgo cardiovascular del 25% y los 125.000 euros en los pacientes con un riesgo cardiovascular del 5%. Observaron que en la práctica clínica diaria, a pesar del bajo coste de las estatinas por la presencia de genéricos en el mercado, su administración en PP en pacientes de riesgo cardiovascular bajo no es coste-eficaz.

Objetivo de colesterol LDL en el paciente diabético en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular

La mayoría de las guías de práctica clínica recomiendan el tratamiento con estatinas en los pacientes diabéticos en PP, al considerar que la DM es un equivalente de RC. Asumen que todos los diabéticos tiene un RC muy alto. Esta opinión está basada en los resultados de ECA realizados en pacientes diabéticos con riesgo cardiovascular alto (15% en los estudios CARDS y WOSCOPS), donde varios de los participantes ya presentaban algún ECV al entrar en los estudios. Estos ECA incorporaron pacientes con un rango de riesgo amplio, incluidos en ocasiones pacientes en PS, pero no estratificaron los resultados según el riesgo basal; en consecuencia, el be-

neficio relativo del control estricto para los pacientes con un nivel de riesgo específico no pudo determinarse. Las discrepancias entre los diferentes estudios podrían deberse a la complejidad de la DM. No todos los pacientes con DM tipo 2 en PP son iguales. El riesgo cardiovascular del paciente con DM tipo 2 depende de diferentes variables, incluidos la edad, la duración de la DM, el grado de control de los diferentes FRCV y de la presencia, o no, de nefropatía u otras lesiones arterioscleróticas subclínicas. La heterogeneidad del riesgo de desarrollar EC en los pacientes con DM se puso de manifiesto en el estudio DIAD[37], realizado en población diabética asintomática, con riesgo cardiovascular bajo; la tasa de episodios cardíacos observada fue muy baja, un 0,69% al año; sin embargo, en el *Strong Heart Study*[38], que incluyó una población con mayor riesgo cardiovascular, las tasas de EC en pacientes diabéticos dependieron en parte de la coexistencia de otros FRCV, y sólo aquellos diabéticos con varios FRCV asociados tuvieron tasas equivalentes a las de los pacientes no diabéticos con EC previa.

Actualmente no disponemos de evidencia sólida para aconsejar una cifra objetivo de control para el c-LDL, ni en PP ni en PS. 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 que 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, lo que origina una relación curvilínea o logarítmica lineal; la RRR de EC sería igual en cualquier tramo de reducción de la concentración de c-LDL, pero con niveles bajos de c-LDL la RRA del riesgo de EC es cada vez menor y clínicamente poco relevante, lo que 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 (3,75 mmol/l) 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 ≥ 13%, el tratamiento con estatinas consigue reducir la mortalidad[39].

En el estudio PROVE IT-TIMI 22[40], 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 PROSPER[41], realizado exclusivamente en mayores de 70 años, las estatinas fueron eficaces en la PS, pero no en la PP. Por ello, la decisión de iniciar el tratamiento con estatinas en PP en diabéticos mayores de 75 años debe hacerse de forma individualizada y una vez valorados los riesgos y beneficios. La edad atenúa la relación entre el colesterol y la mortalidad por EC.

En algunos estudios[42,43] se observó que la duración de la DM incrementaba la morbilidad y la mortalidad por ECV. En el estudio de Fox et al., el riesgo de ECV y el riesgo de muerte de causa cardiovascular aumentaron a partir de los 10 años de duración de la DM (HR 1,38 [IC 95%, 0,99-1,92] y HR 1,86 [IC 95%, 1,17-2,93], respectivamente).

Un aspecto controvertido en la PP 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% del c-LDL), sin fijar un objetivo final de c-LDL. Nuestra posición es que deben fijarse unos objetivos de c-LDL en función del RC.

Recomendamos la valoración del RC mediante las tablas del proyecto REGICOR. La utilidad principal de una tabla de riesgo es seleccionar aquellos pacientes que pueden beneficiarse más de las diferentes intervenciones sanitarias. Es importante tener claro que nunca debe sustituir al juicio clínico.

No deben utilizarse las tablas de riesgo en las siguientes situaciones:

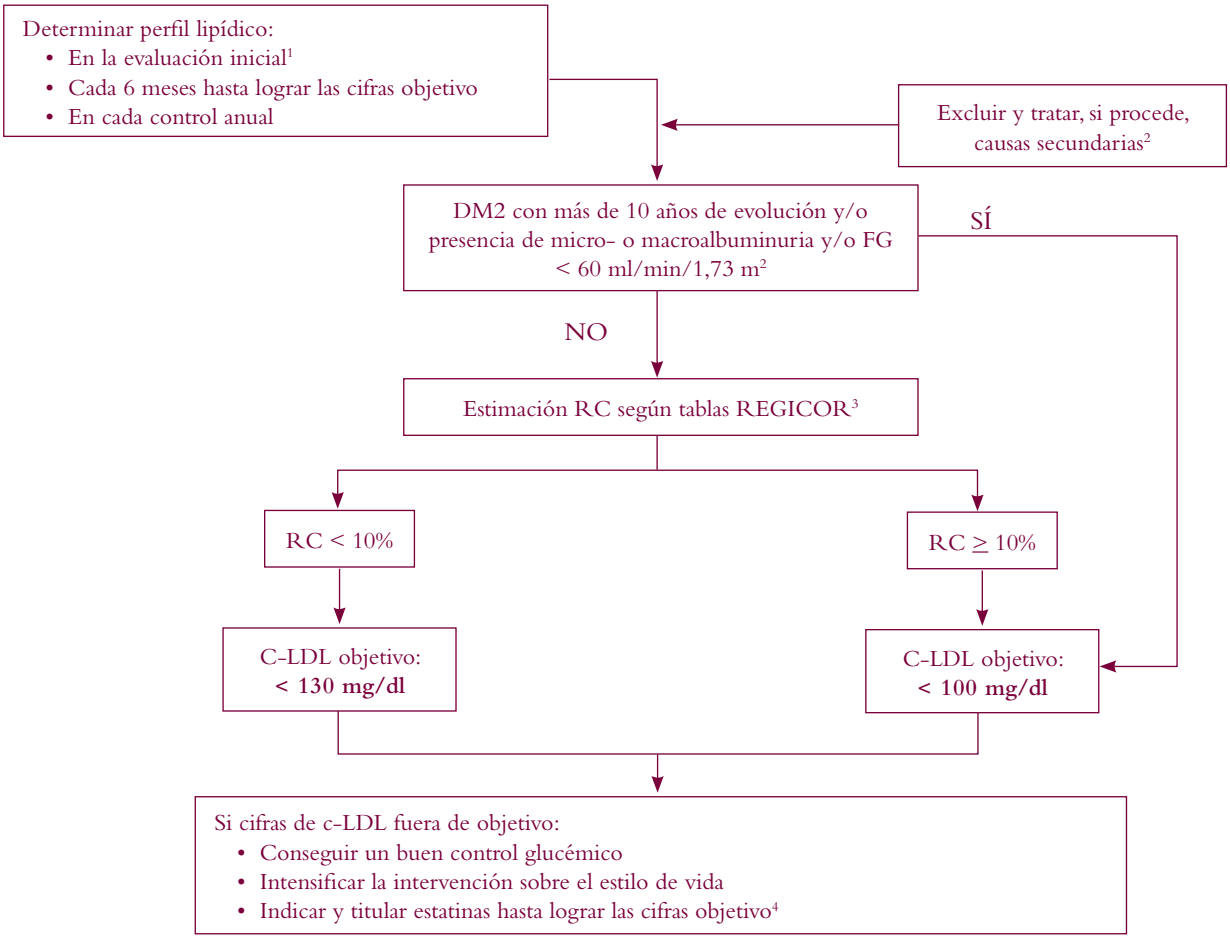
- En prevención secundaria.
- En pacientes mayores de 75 años de edad.
- En pacientes con CT > 320 mg/dl o c-LDL > 240 mg/dl.
- En pacientes con hipercolesterolemia familiar o dislipemias genéticas.

Recomendaciones para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en el paciente con diabetes tipo 2 (algoritmo 1)

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 éstos no se cumplen.

2. **Estimar el RC** de todos los pacientes diabéticos mediante las tablas específicas del proyecto REGICOR (Framingham calibrada). 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 ≥ 10%:** conseguir un c-LDL < 100 mg/dl.
   - **Diabéticos con un RC < 10%:** conseguir un c-LDL < 130 mg/dl.
4. **Iniciar tratamiento con estatinas** cuando se precise tratamiento farmacológico para alcanzar los objetivos marcados.
5. **Titular las estatinas** en dosis moderadas-altas hasta conseguir el objetivo marcado, siempre y cuando sean bien toleradas. Si con la dosis moderada-alta no se alcanzase el objetivo señalado, valorar el empleo de combinaciones farmacológicas adecuadas para la consecución de los objetivos indicados.

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



c-LDL: colesterol ligado 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 combinado puede ser una opción solamente en pacientes muy seleccionados y con un seguimiento estrecho.

BIBLIOGRAFÍA

1. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-97.
2. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. Circulation 1989;79:8-15.
3. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Circulation 2002;106:3143-421.
4. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). BMJ 1998;316:823-8.
5. Castelli WP. The fact and fiction of lowering cholesterol concentrations in the primary prevention of coronary heart disease. Br Heart J 1993;69(1 Suppl):S70-3.
6. Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, Karanicolas PJ, Akl EA, Wu P, et al. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. BMJ 2009;338:b92. doi: 10.1136/bmj.b92.
7. Marrugat J,Vila J, Baena-Díez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. Relative validity of the 10-year cardiovascular risk estimate in a population cohort of the REGICOR study. Rev Esp Cardiol 2011;64:385-94.
8. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordón F, et al. [Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function]. Rev Esp Cardiol 2003;56:253-61.
9. Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al.; VERIFICA Investigators. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. J Epidemiol Community Health 2007;61:40-7.
10. Müller-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.
11. Crooke M. From evidence to practice: consensus in cardiovascular risk assessment and diabetes. Clin Biochem Rev 2009;30:179-86.
12. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet 2010;375:2215-22.
13. 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.
14. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339:229-34.
15. 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(7343):939-42.
16. Cano JF, Baena-Díez JM, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J, et al.; REGICOR and GEDAPS Investigators. 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.
17. Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. Diabet Med 2009;26:142-8.
18. 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;364:685-96.
19. Garg A. Statins for all patients with type 2 diabetes: not so soon. Lancet 2004;364:641-2.
20. 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.
21. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;360:7-22.
22. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleigh P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2003;361:2005-16.
23. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients

randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981-97.

24. 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 randomised controlled trial. Lancet 2003;361:1149-58.
25. 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 randomised controlled trial. Lancet 2006;368:1155-63.
26. Vijan S, Hayward RA; American College of Physicians. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians. Ann Intern Med 2004;140:650-8.
27. Costa J, Borges M, David C, Vaz Carneiro A. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2006;332:1115-24.
28. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2006;166:2307-13.
29. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. 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.
30. 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. doi: 10.1136/bmj.b2376.
31. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. Arch Intern Med 2010;170:1024-31.
32. Do statins have a role in primary prevention? An update. Therapeutics Letter Issue 77. Mar-Apr 2010.
33. Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Gasas JP, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2011;(1):CD004816.
34. Timbie JW, Hayward RA, Vijan S. Variation in the net benefit of aggressive cardiovascular risk factor control across the US population of patients with diabetes mellitus. Arch Intern Med 2010;170:1037-44.
35. Shah ND, Mason J, Kurt M, Denton BT, Schaefer AJ, Montori VM, et al. Comparative effectiveness of guidelines for the management of hyperlipidemia and hypertension for type 2 diabetes patients. PLoS One 2011;6(1):e16170.
36. Greving JP, Visseren FL, de Wit GA, Algra A. Statin treatment for primary prevention of vascular disease: whom to treat? Cost-effectiveness analysis. BMJ 2011;342:d1672. doi: 10.1136/bmj.d1672.
37. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al; Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD Study. Diabetes Care 2004;27(8):1954-61.
38. 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(2):391-7.
39. 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.
40. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med 1995;333:1301-7.
41. 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.
42. Fox C, Sullivan K, D´Agostino R, Wilson P; Framingham Heart Study. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study. Diabetes Care 2004;27:704-8.
43. Goya S, Gerald A, Whincup P, 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.