

## PREGUNTA 27

# ¿Cuándo está indicado el tratamiento con estatinas en pacientes con diabetes?

Antonio Rodríguez Poncelas

Los pacientes diabéticos presentan un riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular (ECV) dos veces superior al de los pacientes sin diabetes mellitus (DM)<sup>1</sup>, pero el riesgo es inferior al de la población con antecedentes de enfermedad coronaria (EC)<sup>2,3</sup>. En el estudio de Howard et al.<sup>4</sup>, las tasas de EC en pacientes diabéticos se relacionaron con la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV), y solamente los pacientes diabéticos que tenían varios FRCV asociados tuvieron tasas de EC similares a las de los pacientes no diabéticos con EC previa. Como no todos los pacientes diabéticos presentan el mismo riesgo cardiovascular (RCV), es importante individualizar el tratamiento en función de este riesgo.

Las recomendaciones sobre el tratamiento con estatinas en pacientes diabéticos varían según las distintas guías de práctica clínica y sociedades científicas, con diferentes niveles de evidencia y grados de recomendación.

- La **guía española sobre DM**<sup>5</sup> recomienda considerar un tratamiento con estatinas en diabéticos con riesgo coronario  $\geq 10\%$  según la tabla REGICOR, y en pacientes diabéticos de más de 15 años de evolución, especialmente si son mujeres.
- La **guía SIGN**<sup>6</sup> aconseja administrar 40 mg de simvastatina, o 10 mg de atorvastatina, como prevención primaria a todos los pacientes con DM tipo 2 (DM2) mayores de 40 años, independientemente de las cifras basales de colesterol, e intensificar el tratamiento con 80 mg de atorvastatina si presentan un síndrome coronario agudo, revascularización cardíaca o evidencia angiográfica de EC.
- La **guía canadiense**<sup>7</sup> recomienda la administración de estatinas en el paciente diabético en las siguientes situaciones: si presenta ECV; pacientes con DM2  $\geq 40$  años y en los pacientes diabéticos menores de 40 años si muestran complicaciones microvasculares o si tienen más de 30 años y el tiempo de evolución de su DM es superior a los 15 años.
- La **European Society of Cardiology/European Association for the Study of Diabetes (ESC/EASD)**<sup>8</sup> recomienda la administración de estatinas en pacientes con DM tipo 1 (DM1) y DM2 de muy alto riesgo: presencia de ECV, con uno o más FRCV o lesión de órgano diana con el objetivo de alcanzar un colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL)  $< 1,8$  mmol/l ( $< 70$  mg/dl) o al menos una reducción del 50 % si no se puede alcanzar el objetivo. En los pacientes con DM2 sin otro FRCV y sin lesiones de órgano diana se recomienda el tratamiento con estatinas con el objetivo de alcanzar un c-LDL  $< 2,5$  mmol/l ( $< 100$  mg/dl) y considerar el tratamiento con estatinas en los pacientes con DM1 de alto RCV independientemente de los niveles de c-LDL.
- El **Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC) y la Sociedad Española de Cardiología**<sup>9</sup> proponen medidas similares a las de la ESC/EASD: administrar estatinas en pacientes con DM1 y DM2 con uno o más FRCV o lesión de órgano diana, con el objetivo de alcanzar un c-LDL  $< 1,8$  mmol/l ( $< 70$  mg/dl) o al menos una reducción del 50 % si no se puede alcanzar el objetivo. En pacientes con DM1 y DM2 sin otros FRCV ni daño de órgano diana, se recomienda el tratamiento con estatinas con el objetivo de alcanzar un c-LDL  $< 2,5$  mmol/l ( $< 100$  mg/dl).
- La nueva guía de tratamiento del colesterol sérico del **American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)**<sup>10</sup> considera a los pacientes diabéticos uno de los cuatro grupos principales para la prescripción de estatinas y recomienda la administración de dosis moderadas en los pacientes diabéticos de 40 a 75 años de edad con un c-LDL entre 70 y 189 mg/dl y sin ECV y dosis altas de estatinas si el RCV a 10 años es  $\geq 7,5\%$  (estimado con una nueva función especí-

fica), sin tener que alcanzar unos objetivos específicos de c-LDL.

- La guía del **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**<sup>11</sup> recomienda el tratamiento con 20 mg de atorvastatina a todos los pacientes con DM2 con un RCV (estimado con la tabla de riesgo QRISK2) a los 10 años  $\geq 10\%$ . También aconseja el tratamiento con estatinas en pacientes con DM1 mayores de 40 años, o con más de 10 años de evolución de la DM, o que tengan una nefropatía establecida u otros FRCV asociados.
- Las indicaciones de la **American Diabetes Association (ADA)**<sup>12</sup> para el tratamiento del colesterol sanguíneo en la DM siguen las recomendaciones del ACC/AHA y sugieren la administración y dosis de estatinas según el RCV y no según los niveles de c-LDL. En los pacientes con DM que han tenido alguna ECV, recomiendan administrar dosis altas de estatinas; en los pacientes con DM menores de 40 años pero que tienen algún FRCV, prescribir dosis moderadas o altas de estatinas; y en los pacientes con DM entre 40 y 75 años sin FRCV, considerar la administración de dosis moderadas de estatinas.

Las estatinas son efectivas en la prevención secundaria de la ECV, por lo que se aconseja su uso independientemente de las cifras de colesterol en este tipo de pacientes. Asimismo, son efectivas en la prevención primaria de la ECV en pacientes diabéticos con alto riesgo vascular. No obstante, la relación beneficio/daño es más incierta en los diabéticos con

riesgo vascular moderado y bajo<sup>13,14</sup>. Se consideran dosis altas de estatinas la administración de 40-80 mg de atorvastatina o 20-40 mg de rosuvastatina; dosis moderadas: 10-20 mg de atorvastatina, 5-10 mg de rosuvastatina, 20-40 mg de simvastatina o 40-80 mg de pravastatina. La combinación de estatinas con fibratos o niacina no ha demostrado beneficios cardiovasculares adicionales, por lo que no se recomienda asociar estos fármacos. En el caso de presentar una intolerancia a las estatinas, es preferible intensificar las medidas no farmacológicas, reducir la dosis o cambiar de estatina. No se aconseja realizar el tratamiento con estatinas con el objetivo de alcanzar unas determinadas cifras de control de c-LDL. La prevención cardiovascular del paciente diabético exige la valoración del RCV mediante una tabla de cálculo del riesgo calibrada para nuestra población. Se recomienda utilizar las tablas del proyecto REGICOR.

Si bien este documento provee recomendaciones basadas en la evidencia para el manejo de los niveles de colesterol en la prevención de la ECV en los diabéticos, y puede ajustarse a las necesidades clínicas de la mayoría de los pacientes, no es un sustituto del juicio clínico, considerando cuidadosamente las características clínicas y circunstancias individuales de cada paciente.

## NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1++	Las estatinas son efectivas en la prevención secundaria de la ECV en los pacientes con DM independientemente de las cifras basales de colesterol
1+	Las estatinas son efectivas en la prevención primaria de la ECV en pacientes diabéticos con alto riesgo vascular
1+	La relación beneficio/daño de las estatinas es más incierta en los diabéticos con riesgo vascular moderado y bajo
Grado de recomendación	Recomendación
A	Se recomienda administrar dosis moderadas de estatinas en pacientes con DM y ECV independientemente de las cifras basales de colesterol; en pacientes que hayan sufrido un síndrome coronario agudo, se debe administrar dosis altas de estatinas
B	Se recomienda administrar dosis moderadas de estatinas a los pacientes con DM sin ECV previa y con un riesgo cardiovascular $\geq 10\%$ según las tablas REGICOR
C	Se aconseja administrar dosis moderadas de estatinas a los pacientes con DM con niveles de colesterol total $\geq 320$ mg/dl o colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad $\geq 240$ mg/dl y en ausencia de otros factores de riesgo vascular
C	Se recomienda administrar dosis moderadas de estatinas a los pacientes con DM con un filtrado glomerular $< 45$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> o un cociente albúmina/creatinina $\geq 300$ mg/g
C	Se sugiere administrar dosis moderadas de estatinas a los pacientes con DM y más de 15 años de evolución de la enfermedad

DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Emerging Risk Factors Collaboration. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, 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.
2. Bulughapitiya U, Siyambalapatiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2009;26(2):142-8.
3. Cano JF, Baena-Díez JM, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J, et al.; on behalf of the REGICOR and GEDAPS Investigators. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetic compared with nondiabetic first acute myocardial infarction patients. *Diabetes Care* 2010;33:2004-9.
4. 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.
5. Guía de práctica clínica sobre diabetes tipo 2. Guías de práctica clínica en el SNS. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A national clinical guideline. 2010. Disponible en: URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116>.
7. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB, McPherson R, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2013;29:151e67.
8. Authors/Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34:3035-87.
9. 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.
10. 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.
11. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. National Clinical Guideline Centre (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence; 2014.
12. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. Sec. 8. In *Standards of Medical Care in Diabetes-2015*. *Diabetes Care* 2015;38 (Suppl 1):S49-57.
13. 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.
14. Reiner Ž. Statins in the primary prevention of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2013;10:453-64.