

## PREGUNTA CLÍNICA N° 13

### ¿CUÁNDO HAY QUE INICIAR EL TRATAMIENTO CON HIPOLIPEMIANTES EN PACIENTES CON DIABETES EN PREVENCIÓN PRIMARIA?

Fecha de edición: Noviembre 2014

## RESUMEN

### 1. Introducción.

En el caso de los pacientes diabéticos continúa el debate sobre si los pacientes con diabetes mellitus tienen el mismo riesgo que los pacientes con enfermedad coronaria y si se debe abordar el tratamiento considerando la diabetes como un equivalente de la enfermedad coronaria en cuanto al riesgo cardiovascular, o por el contrario, se debe utilizar una función de riesgo para estimar el riesgo cardiovascular de los pacientes diabéticos.

En la versión anterior de la guía (1) se hacían las siguientes recomendaciones:

En pacientes diabéticos sin enfermedad cardiovascular debe de estimarse el riesgo coronario para tomar decisiones de intervención hipolipemiantre.

En la estimación del riesgo coronario en pacientes con diabetes susceptibles de prevención primaria, se recomienda la utilización de las tablas del proyecto REGICOR de riesgo coronario.

En pacientes diabéticos tipo 2 entre 40 y 75 años con un riesgo coronario >10% en las tablas del proyecto REGICOR, se recomienda el inicio del tratamiento con estatinas a dosis bajas-moderadas.

En los diabéticos mayores de 75 años es necesario individualizar la recomendación en función de los factores de riesgo cardiovascular del paciente.

En pacientes diabéticos tipo 2 con riesgo cardiovascular >10% en la tabla del proyecto REGICOR y que no toleran las estatinas o estén contraindicadas, se puede considerar la administración de fibratos.

En diabéticos de larga evolución >15 años valorar el tratamiento con estatinas a dosis bajas-moderadas, con independencia del riesgo coronario.

### 2. Resumen respuesta en GPC base.

La guía NICE (2), a pesar de tener herramienta validada en población diabética y en su medio, reconoce que tiene limitaciones y finalmente realizan la recomendación teniendo en cuenta criterios económicos. Dan más importancia a la valoración de factores de riesgo cardiovascular y ponen como punto de corte la edad de 40 años para iniciar tratamiento con estatinas.

### 3. Resumen de la evidencia.

La población con DM tipo 2 tiene un riesgo cardiovascular incrementado con respecto a la población sin diabetes (3). Sin embargo, los pacientes diabéticos sin antecedente de enfermedad coronaria no pueden considerarse pacientes de prevención secundaria, ya que su riesgo no es equivalente a estos pacientes.

Esto se pudo observar en un metaanálisis (4) que incluyó 13 estudios de cohortes con más de 45.000 pacientes con un seguimiento medio de 13,4 años. Los pacientes con diabetes y sin infarto de miocardio previo tuvieron menor riesgo (43% menos) de desarrollar eventos cardiovasculares en comparación con los pacientes sin diabetes y con antecedentes de infarto de miocardio (OR: 0,56; 0,53 a 0,60). Este metaanálisis no apoya la hipótesis de que la diabetes es un "equivalente de enfermedad coronaria". Los autores consideran que las decisiones para iniciar el tratamiento con fármacos en pacientes con diabetes para la prevención primaria de enfermedad coronaria deberían basarse en las estimaciones del riesgo cardiovascular, en lugar de generalizar los tratamientos a todos los pacientes con diabetes.

Resultados en el mismo sentido se obtuvieron del estudio de cohortes prospectivo de Cano y col (5) con 10 años de seguimiento llevado a cabo en población mediterránea (4.410 pacientes, entre 30 a 74 años). Los resultados de este estudio tampoco apoyan la equivalencia de riesgo de enfermedad coronaria entre los pacientes con infarto de miocardio y los pacientes diabéticos. Las razones de riesgo ajustadas (HR) de incidencia de enfermedad coronaria a los 10 años y de mortalidad cardiovascular en hombres y mujeres con diabetes fueron significativamente menores que en los pacientes con infarto de miocardio: HR 0,54 (IC 95%: 0,45 a 0,66) y 0,28 (0,21-0,37) y 0,26(0,19- 0,36) y 0,16 (0,10-0,26), respectivamente. La duración de la diabetes (>8 años) el tipo de tratamiento (insulina frente a dieta o antidiabético oral) o el mal control glucémico (HbA1c>7%) son indicadores de mayor RCV en pacientes diabéticos, siendo este riesgo menor que el de los pacientes con IM previo.

El riesgo cardiovascular de los pacientes con diabetes mellitus es menor que el de los pacientes con infarto de miocardio previo incluso en pacientes con diabetes evolucionada, según una estimación a 15 años realizada ad hoc por los autores del estudio en esta cohorte de pacientes diabéticos, realizada para responder a la solicitud del grupo elaborador de esta actualización que quería conocer en qué periodo evolutivo la diabetes podría igualarse en términos de riesgo de eventos cardiovasculares a los pacientes con infarto previo.

Por tanto, seguimos considerando que la utilización de una función del cálculo de riesgo sigue siendo la estrategia más recomendada en la estimación del riesgo cardiovascular de estos pacientes y nos ayuda a seleccionar a aquellos en los que el balance riesgo/beneficio del tratamiento farmacológico va a ser más favorable.

La anterior edición de esta guía recomendaba la utilización de la función de riesgo de REGICOR para el cálculo del riesgo coronario en diabéticos, basándonos en los resultados obtenidos en la cohorte de diabéticos del estudio VERIFICA (6), donde la predicción de eventos de la función de REGICOR en esta cohorte no difirió de lo observado a los 5 años.

Hay otras ecuaciones de riesgo que se han venido utilizando en pacientes con diabetes y que incluyen, además de los factores clásicos de riesgo cardiovascular otros más específicos de la diabetes como su duración y la hemoglobina glicada. La más conocida es *UKPDS risk engine*. Sin embargo, esta ecuación de riesgo no está validada en nuestro medio y su utilización podría sobreestimar el verdadero riesgo cardiovascular de nuestra población diabética, como ya ocurrió en un estudio de validación realizado con cohortes de Holanda y Alemania, donde esta ecuación mostró una capacidad discriminativa en cuanto a eventos cardiovasculares moderada y una calibración de la ecuación pobre (7).

En cuanto al nivel de riesgo a partir del cual iniciar el tratamiento hipolipemiante, en la anterior guía fueron los estudios en diabéticos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular (8-10) los que se tuvieron en cuenta para establecer de forma arbitraria un punto de corte a partir del cual el tratamiento con estatinas produciría una mejor relación beneficio-riesgo, teniendo en cuenta que en aquellos diabéticos con un riesgo cardiovascular menor y una evolución menor en el tiempo el tratamiento con estatinas no produjo reducción de la mortalidad total ni de eventos cardiovasculares. Este punto de corte se estableció en el 10% a diez años según la función de REGICOR. No han aparecido nuevos estudios o ecuaciones de riesgo validadas en nuestro medio que hayan hecho cambiar la recomendación de la edición anterior de la guía.

Se ha puesto el punto de corte en el 10% a los 10 años basándonos en los resultados obtenidos de los ensayos clínicos en pacientes diabéticos. En estudio CARDs, atorvastatina 10 mg redujo la variable principal pero los sujetos tenían un RCV alto. El grupo placebo presentaba una incidencia de eventos coronarios agudos de 1,47 /100 personas año. Es decir, el riesgo a 10 años de esta población estaría alrededor del 15%, que se repite en la misma dirección en el subgrupo de diabéticos del estudio HPS. Sin embargo, los pacientes del estudio ASPEN tenían un riesgo más bajo. De hecho, tuvieron una baja tasa de eventos cardiovasculares (2% a los 4 años) y en estos pacientes no hubo diferencias en la variable principal entre el grupo placebo vs atorvastatina 10mg. Tampoco se observó ningún beneficio en el subgrupo de pacientes diabéticos sin antecedente de enfermedad cardiovascular del estudio ASCOT-LLA (tasa de eventos coronarios 7,2% a los 3 años).

#### 4. De la evidencia a la recomendación.

##### **Balance beneficios y riesgos, opinión de los pacientes, recursos, balance de las consecuencias:**

No es conocido el beneficio de aplicar una ecuación de riesgo para la estratificación del riesgo en pacientes con diabetes sin enfermedad cardiovascular en la reducción de eventos cardiovasculares, aunque evidencia indirecta apunta en el sentido de que la actuación sobre múltiples factores de riesgo disminuye la morbilidad cardiovascular.

Los costes de la intervención son bajos y los beneficios pueden ser importantes. Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas.

**Razonamiento justificación de la recomendación:**

La utilización de las tablas del cálculo del riesgo cardiovascular/coronario han demostrado estimar de forma más precisa el riesgo de eventos cardiovasculares en la población general y diabéticos en particular que la utilización de los factores de riesgo cardiovascular por separado.

No se ha podido demostrar que en los pacientes diabéticos con un riesgo <10%, la intervención con estatinas se traduzca en beneficio alguno.

**Recomendación:**

- Se recomienda estimar el riesgo coronario en pacientes diabéticos sin enfermedad cardiovascular para tomar decisiones de intervención hipolipemiante.
- Se recomienda la utilización de las tablas del proyecto REGICOR de riesgo coronario en la estimación del riesgo coronario en pacientes con diabetes susceptibles de prevención primaria.,
- Se recomienda el inicio del tratamiento con estatinas a dosis bajas-moderadas en pacientes diabéticos tipo 2 en prevención primaria, entre 40 y 75 años con un riesgo coronario >10% en las tablas del proyecto REGICOR.

**Consideraciones para la implementación:**

Valorar individualmente y consensuar con el paciente la necesidad de tratamiento en función del riesgo cardiovascular de la población a la que pertenece.

**Factibilidad:**

Factible.

**Evaluación y prioridades para la investigación:**

Estudios de validación de las tablas de RCV en población diabética con cohortes más numerosas y tiempo adecuado de seguimiento.

## 5. Bibliografía.

- (1) San Vicente Blanco R, Pérez Irazusta I, Ibarra Amarica J, Berraondo Zabalegui I, Uribe Oyarbide F, Urraca García de Madinabeitia J, et al. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Osakidetza. Vitoria-Gasteiz.2008.
- (2) NICE. Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease CG67. 2008.
- (3) Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *Bmj* 2006 Jan 14;332(7533):73-8.
- (4) Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine* 2009;26:142-8.
- (5) Cano JF, Baena-Diez JM, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J, et al. 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.
- (6) Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health* 2007;61(1):40-7.
- (7) van DS, Peelen LM, Nothlings U, van der Schouw YT, Rutten GE, Spijkerman AM, et al. External validation of the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk engine in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2011 Feb;54(2):264-70.
- (8) 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(7):1478-85.
- (9) 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.
- (10) Collins R, Armitage J, Parish S, Sleigh P, Peto R, Group HPSC. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361(9374):2005-16.