

PREGUNTA CLÍNICA N° 14

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE DE ELECCIÓN EN PACIENTES CON DIABETES?

Fecha de edición: Noviembre 2014

RESUMEN

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Pacientes con diabetes en prevención primaria
Intervención	Estatinas, fibratos, asociación estatinas-fibratos
Comparación	Estatinas, fibratos, asociación estatinas-fibratos
Resultados	Eventos cardiovasculares y mortalidad
Tipo de estudio	RS de ECA, ECA

2. Introducción.

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. (Recomendación B)

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPC Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
NICE Guía de Diabetes	<p>Revisan el RCV anualmente, valorando los factores de riesgo (FR) cardiovascular, (incluyendo el sd metabólico, la circunferencia de la cintura, historia cardiovascular personal o familiar)</p> <ul style="list-style-type: none">Para >40 años: recomiendan iniciar directamente el tratamiento con una estatina a menos que no haya presente factores de riesgo (FR) cardiovasculares (esto es, no tenga sobrepeso, sea normotenso (<140/80 mmHg en la ausencia de la terapia antihipertensiva), no tenga microalbuminuria, no fume, no tenga un perfil de lípidos de alto riesgo, no tenga antecedentes de enfermedad cardiovascular, y no tenga antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular)Si el riesgo cardiovascular por FR es bajo, evalúan anualmente el riesgo cardiovascular utilizando la herramienta de riesgo UKPDS y tratan con una estatina si el RCV > 20% en 10 años.Para <40 años valoran posibilidad de pautar una estatina si tiene FR cardiovasculares (múltiples características del síndrome metabólico, presencia de factores de riesgo		

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 14.

	<p>convencionales, microalbuminuria, en situación de riesgo del grupo étnico, o antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura).</p> <p>Proponen aumentar dosis de estatina si no se llega a objetivos lipídicos, nuevo evento CV o aumento en la tasa de excreción de albúmina.</p>		
--	--	--	--

Resumen GPC Base:

La guía NICE recomienda el tratamiento con estatinas.

3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta.

Criterios	Si	No
Las guías base responden a la pregunta	X	
Existen revisiones sistemáticas que responden a la pregunta		X

Conclusión:

Precisa actualización porque el acuerdo entra las GPC base es parcial y no es congruente con lo recomendado en la GPC a actualizar.

Estrategia a seguir	Marcar con X
Adopción GPC/Revisión sistemática	
Elaboración parcial	X
Elaboración de novo	

3.3. Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales. (solo si es necesario)

Criterios selección estudios	ECA o Cohortes prospectivas
Período de búsqueda	2008-2013
Bibliografía de expertos	No
Bases de datos y estrategia de búsqueda	Ver Anexo I

* Se ha modificado el Algoritmo de adaptación utilizado en Etxeberria A, Rotaeché R, Lekue I, Callén B, Merino M, Villar M: Descripción de la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la guía de práctica clínica sobre asma de la CAPV. Proyecto de Investigación Comisionada. In. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2005. Informe no: Osteba D-05-03.

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 14.

4. Resumen de la evidencia (tablas de estudios y valoración de calidad).

4.1. GRADE Evidence Profile

Bibliografía: De Vries F.M., Denig P., Pouwels K.B., Postma M.J., Hak E.. Primary prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events with statins in diabetic patients: A meta-analysis. *Drugs* 2012; 72(18):2365-73.

Comparación 1: Estatinas vs. Placebo en pacientes con diabetes (prevención primaria)

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							N° de pacientes		Magnitud del efecto			
N° de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo*	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Grupo estatinas (sinvas 40 y atorvas. 10 mg)	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: Evento cardiovascular o cerebrovascular mayor (tiempo medio de seguimiento: 3,8 años; evaluada con RR²)												
4	ECA	no serio ³	no seria ⁴	no seria	no seria	Poco probable	434/5100 (8,5%)	576/5087 (11,3%)	RR 0,75 (de 0,67a 0,85)	35 menos por 1000 (de 58 menos a 28 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Desenlace2: Ictus fatal y no fatal (tiempo medio de seguimiento: 3.8 años; evaluada con RR)												
4	ECA	no serio	no seria ⁶	no seria	no seria	Poco probable	75/3645 (2,1%)	109/3630 (3%)	RR 0,69 (de 0,51 a 0,92)	101 menos por 1000 (de 362 a 59 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Desenlace3: IM fatal o no fatal (tiempo medio de seguimiento: 3.8 años; evaluada con RR)												
4	ECA	no serio	no seria ⁸	no seria	no seria	Poco probable	99/3645 (2,7%)	141/3630 (3,9%)	RR 0,70 (de 0,54 a 0,90)	86 menos por 1000 (de 290 a 50 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Desenlace4: Mortalidad por todas las causas (tiempo medio de seguimiento: 3.8 años; evaluada con RR)												
4	ECA	no serio	no seria ¹⁰	no seria	Seria ¹¹	Poco probable	105/2387 (4,4%)	123/2356 (5,2%)	RR 0,84 (de 0,65 a 1,09)	-	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	CRITICA

¹ rango 2,4 a 4,8 años

² primer caso de muerte CV, IM no fatal, ictus no fatal, angina inestable o revascularización

³ Limitaciones metaanálisis: Distintos criterios de diagnóstico de diabetes, el riesgo basal de los pacientes de cada estudio puede variar, los eventos incluidos en la variable principal pueden ser distintos. Sin embargo no se cree que tengan influencia porque se han empleado técnicas para balancear los grupos por factores pronósticos

⁴ Q: 5,59; I2: 46%; Tau: 0,01(p=0.13)

⁶ Q: 2,14; I2: 7%; Tau: 0

⁸ Q: 2,65; I2: 25%; Tau: 0,02

¹⁰ Q: 1,85; I2: 46%; Tau: 0,03

¹¹ Imprecisión en la estimación

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 14.

Bibliografía: Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. International Journal of Cardiology. 2010;141(2):157-66.

Comparación 2: Fibratos vs. Placebo en pacientes con diabetes de tipo 2 con o sin enfermedad cardiovascular

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo*	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: Mortalidad por todas las causas (rango de seguimiento de 3 a 6,2 años)												
4	ECA	no serio	seria ⁰	seria ¹	seria	Poco probable	459 eventos)	450 eventos)	RR 0,97 (de 0,74 a 1,26)	-	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICA
Desenlace2: Mortalidad cardíaca												
5	ECA	no serio	seria ²	seria ¹	seria	Poco probable	162 eventos	174 eventos	RR 0,86 (de 0,56 a 1,32)	-	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICA
Desenlace3: IM fatal												
3	ECA	no serio	seria ³	seria ¹	seria	Poco probable	13 eventos	12 eventos	RR 1,11 (de 0,51a 2,42)	-	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICA
Desenlace4: IM no fatal												
4	ECA	no serio	no serio	seria ¹	seria	Poco probable	234 eventos	298 eventos	RR 0,79 (de 0,67a 0,93)	-	⊕⊕○○ BAJA	CRITICA
Desenlace5: Ictus												
4	ECA	no serio	no serio	seria ¹	seria	Poco probable	234 eventos	298 eventos	RR 0,79 (de 0,67a 0,93)	-	⊕⊕○○ BAJA	CRITICA
Desenlace6: cáncer												
4	ECA	no serio	no serio	seria ¹	seria	Poco probable	442 eventos	435 eventos	RR 1 02 (de 0,9 a 1,16)	-	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE

⁰ I²= 55.9% p<0.08

¹ serio: mezcla prev 1º y 2º. RCV muy variado

² I²=:57.7% p<0.05

³ I²= 45.3% p=0.16

⁴ I²=82.6% p=0.06

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 14.

Bibliography: ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med [Internet]. 2010 [cited 2010 Apr 29];362(17):1563-74.

Comparación 3: Simvastatina +Fenofibrato vs. Simvastatina+placebo

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo*	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: Evento cardiovascular mayor (IM no fatal, ictus no fatal o mortalidad cardiovascular) (tiempo medio de seguimiento: 4,7 años)												
1	ECA	no serio	no seria	seria ¹	no seria	Poco probable	291/2765 (10,5%) (2,2 x año)	310/2735 (12%) (2,4 por año)	HR 0,92 (de 0,79 a 1,08)	-	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA

¹36% pacientes con ECV previa. En pacientes en prevención primaria los valores son: fenofibrato 7,29% de eventos (n= 1757) y placebo 7,34% (n= 1745)

4.2. Resumen de la evidencia.

En cuanto al tratamiento hipolipemiante en DM2, se elige el metanálisis de De Vries (1) para valorar la calidad de la evidencia, porque es el más reciente, además es de buena calidad y está específicamente diseñado para valorar la eficacia de las estatinas en disminución de ECV en personas con DM2 sin ECV previo. Incluye 4 ECA (ASCOT_LLA, ASPEN, CARDS, HPS) (2-5); la calidad global de la evidencia es alta y sus resultados dicen que las estatinas reducen los eventos CV y cerebrovasculares mayores (RR:0,75; IC95%: 0,67-0,95), los ictus fatales y no fatales (RR:0,69; IC95%: 0,51-0,92), el infarto de miocardio fatal y no fatal (RR: 0,70; IC95%: 0,54-0,90) sin que haya sido significativa la reducción de mortalidad por todas las causas (RR: 0,84; IC95%: 0,65-1,09)(calidad moderada). Tres de los cuatro ECA utilizan atorvasvatina 10 mg y el otro simvastatina 40 mg. Se ha creído necesario hacer un apunte sobre el RC, estimado según ecuación de REGICOR, de los pacientes diabéticos de los 4 ECA incluidos en este metanálisis, con los datos de las características basales de los mismos. De esta manera se ha comprobado que el RC basal estimado de los pacientes de los tres ECA que obtiene diferencias significativas es mayor del 10% y en algún supuesto incluso del 19% (varones fumadores) y sin embargo, en el estudio ASPEN, que es el único que incluye población mediterránea y en el que las estatinas no han resultado eficaces, el RC es entre 5-10% (3).

El metanálisis no hace referencia a los efectos adversos. Tomando cada ECA individualmente no han detectado diferencias significativas en efectos adversos de ningún tipo, incluidos los graves. Apenas tuvieron casos de rabdomiolisis. Hay muchas publicaciones sobre los posibles efectos adversos de las estatinas. De forma paradójica se ha comprobado que entre los efectos secundarios del tratamiento con estatinas es la probabilidad de generar Diabetes incluso a dosis bajas pero con mayor riesgo a dosis altas (sugerimos consultar la respuesta elaborada sobre este tema enlace a respuesta del grupo de lípidos).

Los resultados de eficacia del estudio de De Vries, son concordantes con los del subgrupo de pacientes diabéticos mayormente de tipo 2 sin enfermedad cardiovascular previa, del metanálisis de CCT 2008 (6) (RR de eventos vasculares mayores de 0,73 (0,66 a 0,82). Este metanálisis de datos individuales incluye personas diabéticas de 13 ECA (no incluye el estudio ASPEN) y su enfoque es distinto al de Vries ya que su objetivo es estimar el efecto clínico derivado de la reducción de cada mmol/L de LDL. El beneficio absoluto es proporcional al riesgo basal y a la reducción absoluta de LDL por lo que los autores recomiendan considerar tratar con estatinas a todas las personas con diabetes que tengan un riesgo suficientemente alto de eventos vasculares pero no determinan dicho riesgo. No hace mención a los efectos adversos.

Respecto a los fibratos, el metanálisis de Saha 2010 (7) ha analizado su eficacia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, mostrándose que los fibratos reducen el riesgo de infarto de miocardio no fatal, sin mostrar beneficios en la mortalidad ni efectos significativos en otros resultados cardiovasculares (IM fatal, angina inestable, revascularización coronaria, mortalidad por todas las causas, riesgo de cáncer o mortalidad por cáncer en pacientes con diabetes tipo 2. La calidad global de la evidencia es baja, sobre todo porque los datos provienen de personas diabéticas en su mayoría con ECV previa constituyendo así, evidencia indirecta.

La ezetimiba no tiene estudios de morbimortalidad en población diabética por lo que no recomendamos su uso.

Otro estudio (ACCORD) (8) ha mostrado que el tratamiento intensivo **combinando distintos hipolipemiantes** (fenofibrato+simvastatina vs simvastatina+placebo) no se disminuye la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en su conjunto ni en cada componente por separado. Tampoco se detectaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a la evolución hacia enfermedad renal terminal.

También se ha publicado un estudio de modelos matemáticos (9) que analiza la **intensificación escalonada en la dosis de estatinas** y antihipertensivos con el objetivo de obtener LDL <100 mg/dl junto con cifras PA<130/80 mm Hg en pacientes con diabetes; por un lado obtuvo un beneficio de 1.5 años de vida ajustados a calidad pero sólo en un grupo limitado de alto riesgo y por otro, puede producir daño debido a los efectos adversos de los fármacos o los riesgos derivados de la polifarmacia.

Por todo lo expuesto, se ha considerado que se podría recomendar tratamiento con estatinas en las personas diabéticas cuyo RC sea >10% según ecuación REGICOR. Los principios activos de elección son simvastatina 20-40 mg/día o atorvastina 10-20 mg/día salvo si están contraindicadas o no se toleran.

5. De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

Pregunta N°14: ¿Cuál es el tratamiento hipolipemiante de elección en pacientes con diabetes?

Población: pacientes con diabetes
Intervención: tratamiento hipolipemiante
Comparación: no tratamiento hipolipemiante
Perspectiva: clínica

C1: Estatinas vs. placebo
 C2: Fibratos vs. placebo
 C3: Estatinas + fibratos vs. estatinas

Calidad	Beneficios y riesgos	Criterios	Juicio	Detalles del juicio	Evidencia disponible	Información adicional																																		
CALIDAD	¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes?	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	<table border="1"> <tr><td>C1</td><td>A</td></tr> <tr><td>C2</td><td>B</td></tr> <tr><td>C3</td><td>Mo</td></tr> </table> <p>A: Alta, Mo: Moderada, B: Baja, MB: Muy Baja</p>	C1	A	C2	B	C3	Mo	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces:</th> <th>C1</th> <th>C2</th> <th>C3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Eventos cardiovasculares o cerebrovasculares mayores</td> <td>A</td> <td>-</td> <td>Mo</td> </tr> <tr> <td>2. Accidente cerebrovascular fatal/no fatal</td> <td>A</td> <td>B</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>3. Infarto de miocardio fata/no fatal</td> <td>A</td> <td>B</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>4. Mortalidad por todas las causas</td> <td>Mo</td> <td>MB</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>5. Mortalidad cardíaca</td> <td>-</td> <td>MB</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>6. IM no fatal</td> <td>-</td> <td>B</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces:	C1	C2	C3	1. Eventos cardiovasculares o cerebrovasculares mayores	A	-	Mo	2. Accidente cerebrovascular fatal/no fatal	A	B	-	3. Infarto de miocardio fata/no fatal	A	B	-	4. Mortalidad por todas las causas	Mo	MB	-	5. Mortalidad cardíaca	-	MB	-	6. IM no fatal	-	B	-	<p>C-1: incluye ECA de calidad alta, 4 o 5 en escala JADAD y excluye seguimiento <80%. C-2: Los fibratos han mostrado reducir IM no fatal. La población de los estudios incluye pacientes diabéticos tipo 2 con y sin ECV previa, con un riesgo basal superior, por lo que el beneficio esperado en población con DM y sin ECV previa puede ser menor. C-3: Tampoco se observaron diferencias significativas en variables secundarias</p>	Efectos secundarios tratados en otra pregunta.
			C1	A																																				
C2	B																																							
C3	Mo																																							
Desenlaces:	C1	C2	C3																																					
1. Eventos cardiovasculares o cerebrovasculares mayores	A	-	Mo																																					
2. Accidente cerebrovascular fatal/no fatal	A	B	-																																					
3. Infarto de miocardio fata/no fatal	A	B	-																																					
4. Mortalidad por todas las causas	Mo	MB	-																																					
5. Mortalidad cardíaca	-	MB	-																																					
6. IM no fatal	-	B	-																																					
<table border="1"> <tr><td>C1</td><td>B>>R</td></tr> <tr><td>C2</td><td>B>R</td></tr> <tr><td>C3</td><td>B=R</td></tr> </table> <p>B>>R: Los beneficios superan los riesgos/ inconvenientes B>R: Los beneficios superan ligeramente los riesgos/ inconvenientes B=R: Los beneficios y riesgos/ inconvenientes están equilibrados</p>	C1	B>>R	C2	B>R	C3	B=R	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces:</th> <th>C1</th> <th>C2</th> <th>C3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Eventos cardiovasculares o cerebrovasculares mayores</td> <td>A</td> <td>-</td> <td>Mo</td> </tr> <tr> <td>2. Accidente cerebrovascular fatal/no fatal</td> <td>A</td> <td>B</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>3. Infarto de miocardio fata/no fatal</td> <td>A</td> <td>B</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>4. Mortalidad por todas las causas</td> <td>Mo</td> <td>MB</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>5. Mortalidad cardíaca</td> <td>-</td> <td>MB</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>6. IM no fatal</td> <td>-</td> <td>B</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>B-I/M: Beneficio importante/Modesto; P-B: Poco beneficio; SE: Sin efecto; P-R: Pocos riesgos/ inconv; R-I/M: Riesgos/incon importantes/Modestos</p>	Desenlaces:	C1	C2	C3	1. Eventos cardiovasculares o cerebrovasculares mayores	A	-	Mo	2. Accidente cerebrovascular fatal/no fatal	A	B	-	3. Infarto de miocardio fata/no fatal	A	B	-	4. Mortalidad por todas las causas	Mo	MB	-	5. Mortalidad cardíaca	-	MB	-	6. IM no fatal	-	B	-					
C1	B>>R																																							
C2	B>R																																							
C3	B=R																																							
Desenlaces:	C1	C2	C3																																					
1. Eventos cardiovasculares o cerebrovasculares mayores	A	-	Mo																																					
2. Accidente cerebrovascular fatal/no fatal	A	B	-																																					
3. Infarto de miocardio fata/no fatal	A	B	-																																					
4. Mortalidad por todas las causas	Mo	MB	-																																					
5. Mortalidad cardíaca	-	MB	-																																					
6. IM no fatal	-	B	-																																					

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 14.

<p>VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES</p>	<p>¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?</p>	<p>Poca incertidumbre y opiniones similares sobre los desenlaces (sin variabilidad)</p>	<p>Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes</p> <p>Opiniones probablemente similares</p>	<p>De acuerdo</p> <p>De acuerdo</p>	<p>Los pacientes con diabetes con bajo riesgo cardiovascular eran 70% menos propensos a optar por una estatina después de recibir información sobre la pequeña reducción absoluta en el riesgo coronario que los pacientes que recibieron directamente la estatina como recomendaban las GPC (10).</p>	<p>La mejor salud de los pacientes con DM frente a los que han sufrido ECV hace menos probable la adherencia al tratamiento en prevención primaria. En estudios observacionales la adherencia a estatinas al año en pacientes diabéticos es menor al 50% (11).</p>
<p>RECURSOS</p>	<p>¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?</p>	<p>Los costes son bajos en relación a los beneficios.</p>	<p>Los costes de la intervención son bajos</p> <p>Los beneficios son importantes</p>	<p>De acuerdo</p> <p>De acuerdo</p>		

Balance de las consecuencias:	
C1: Estatinas vs. Placebo	Las consecuencias deseadas claramente superan las consecuencias no deseadas.
C2: Fibratos vs. Placebo	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*
C3: Estatinas + fibratos vs. Estatinas	Las consecuencias no deseadas claramente superan las consecuencias no deseadas
Recomendación:	
C1: Estatinas vs. Placebo	Se recomienda la opción
C2: Fibratos vs. Placebo	Se sugiere considerar la opción
C3: Estatinas + fibratos vs. Estatinas	No se recomienda la opción

Redacción de la recomendación:

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

Se sugiere individualizar la recomendación en función de los factores de riesgo cardiovascular del paciente en los diabéticos mayores de 75 años.

Se sugiere considerar la administración de fibratos 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 recomienda NO usar ezetimiba en población diabética.

Se recomienda NO asociar fibratos a las estatinas en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

Las estatinas han mostrado reducir eventos cardiovasculares graves en pacientes diabéticos con riesgo cardiovascular moderado-alto y sin enfermedad cardiovascular previa. Los fibratos han mostrado disminuir infartos no fatales en población diabética, mayormente con ECV previa. La asociación de fibratos y estatinas no produce beneficios cardiovasculares adicionales.

Consideraciones para la implementación:

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 14.

Valorar individualmente y consensuar con el paciente la necesidad de tratamiento farmacológico y la adherencia a tratamiento no farmacológico, de cambios en el estilo de vida.

Factibilidad:

Totalmente factible.

Evaluación y prioridades de investigación:

Estudios de validación de las tablas de RCV en población mediterránea diabética, estudios observacionales de adherencia al tratamiento, estudios farmacoeconómicos.

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Regicor.org	Se ha buscado en sus publicaciones artículos relacionados con diabetes desde 2007 hasta actualidad	2007-2013
Medline (PubMed o Ovid) y Embase (Ovid)	diabetes mellitus coronary risk systematic review limit to (yr="2007 -Current" and five stars) cholesterol diabetes meta-analysis limit to ("reviews (best balance of sensitivity and specificity)" and yr="2007 -Current" and five stars) primary prevention cardiovascular risk diabetes lipid limit to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)" limit to yr="2007 -Current" limit to five stars	2007-2013

Anexo II. Evaluación: Evidence Updates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
1. de Vries FM, 2012	No
2. Kearney PM, 2008	Sí
3. Ginsberg HN, ACCORD Study Group	Sí

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 14.

Anexo III. Forest Plot.

No aplicable.

Anexo IV. Costes.

No aplicable.

Anexo V. Bibliografía.

- (1) de Vries FM, Denig P, Pouwels KB, Postma MJ, Hak E. Primary prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events with statins in diabetic patients: a meta-analysis. *Drugs* 2012;72(18):2365-73.
- (2) Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. 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 Apr 5;361(9364):1149-58.
- (3) 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.
- (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): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364(9435):685-96.
- (5) Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight 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.
- (6) 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(9607):117-25.
- (7) Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus--a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol* 2010;141(2):157-66.
- (8) Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362(17):1563-74.
- (9) 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(12):1037-44.
- (10) Weymiller AJ, Montori VM, Jones LA, Gafni A, Guyatt GH, Bryant SC, et al. Helping patients with type 2 diabetes mellitus make treatment decisions: statin choice randomized trial. *Arch Intern Med* 2007 May 28;167(10):1076-82.
- (11) Donnelly LA, Doney AS, Morris AD, Palmer CN, Donnan PT. Long-term adherence to statin treatment in diabetes. *Diabet Med* 2008 Jul;25(7):850-5.