

PREGUNTA CLÍNICA N° 14

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

Fecha de edición: Noviembre 2014

RESUMEN

1. Introducción.

La guía sobre los lípidos como factor de riesgo cardiovascular de Osakidetza del 2008 hacía la siguiente recomendación:

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).

2. Resumen respuesta en GPC base.

La guía NICE recomienda el tratamiento con estatinas.

3. Resumen de la evidencia.

El metaanálisis de De Vries (1) 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 calculado el RC basal estimado según ecuación de REGICOR de los pacientes de los tres ECA que obtiene diferencias significativas, resultando éste 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 metaanálisis no hace referencia a los efectos adversos. Cada ECA individual tampoco han detectado diferencias significativas en efectos adversos de ningún tipo, incluidos los graves. De forma paradójica, entre los efectos secundarios del tratamiento con estatinas está la probabilidad de generar Diabetes incluso a dosis bajas pero con mayor riesgo a dosis altas.

Los resultados de eficacia son concordantes con los del subgrupo de pacientes diabéticos mayormente de tipo 2 sin enfermedad cardiovascular previa, del metaanálisis de CCT 2008 (6) (RR de eventos vasculares mayores de 0,73 (0,66 a 0,82). Este metaanálisis 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 metaanálisis 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.

El 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 atorvastatina 10-20 mg/día salvo si están contraindicadas o no se toleran.

4. De la evidencia a la recomendación.

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

Según la bibliografía (10), los pacientes con diabetes con bajo riesgo cardiovascular son un 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.

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).

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.

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.

Consideraciones para la implementación:

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 para la investigación:

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

5. 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.