

PREGUNTAS Y RESPUESTAS EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Prevención primaria con estatinas en diabéticos



Montserrat Bosch e Imma Danés

Fundació Institut Català de Farmacologia. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Pregunta

¿Todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 deben recibir una estatina?

Respuesta

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 los acontecimientos cardiovasculares son una causa frecuente de mortalidad. La aterosclerosis prematura contribuye al 75-80% de las muertes en estos pacientes. En algunos estudios se ha estimado que los pacientes diabéticos, o la mayoría de ellos, presentan un riesgo cardiovascular comparable al de la población que ha tenido un infarto¹⁻³, de manera que serían candidatas a estrategias farmacológicas de prevención cardiovascular sin que hubieran presentado ningún acontecimiento ni se precisara un cálculo del riesgo. Los resultados de otros estudios indican, en cambio, que este riesgo no sería tan elevado y, por tanto, se debería valorar teniendo en cuenta otros factores⁴. Esta discrepancia puede explicarse en parte porque la relación entre diabetes y afectación cardiovascular no es simple, sino que el tiempo de evolución y los factores adicionales de riesgo desempeñan un papel relevante⁵. El tratamiento con estatinas se ha convertido en un estándar en los pacientes diabéticos que precisan prevención secundaria, pero no hay un consenso claro sobre si debería administrarse también para la prevención primaria en estos pacientes o en algunos de ellos. Es conveniente revisar las características de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos con hipolipemiantes en diabéticos y sus resultados para valorar esta cuestión.

Se han publicado 3 ensayos clínicos controlados con placebo en prevención primaria en pacientes diabéticos (tabla 1). En el primero de ellos, el CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study)⁶, realizado en el Reino Unido e Irlanda, se incluyó a 2.838 pacientes con diabetes tipo 2 y al menos un factor de riesgo adicional (hipertensión, hábito tabáquico, microalbuminuria o retinopatía). Se incluía a pacientes de 40 a 75 años de edad (media de 62 años), cifras de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) iguales o menores de 160 mg/dl y concentración de triglicéridos igual o inferior a 600 mg/dl. El ensayo se interrumpió 2 años antes de lo previsto, casi a los 4 años de seguimiento, porque en el grupo tratado con atorvastatina (10 mg/día) se observó una reducción de los acontecimientos coronarios agudos, revascularización coronaria o accidente vascular cerebral (AVC) de un 9 a un 5,8%, lo que se traduce en que para prevenir un acontecimiento hay que tratar a 31 pacientes durante 4 años (número necesario a tratar [NNT] = 31). Estos resultados se observaron de forma independiente del valor inicial de cLDL. Un aspecto que llama a

atención es que el 80% eran hipertensos, y al final del tratamiento las cifras medias de presión arterial en el grupo placebo eran más altas de lo deseable actualmente en un paciente diabético con hipertensión arterial, de forma que queda la duda de qué habría aportado la estatina si el abordaje global hubiera sido más adecuado. La incidencia de acontecimientos coronarios agudos en el grupo placebo fue de 1,47 por 100 personas-año; es decir, el riesgo a los 10 años de esta población estaría en torno al 15%.

Posteriormente se publicaron el estudio 4D (German Diabetes and Dialysis Study)⁷ y el ASPEN (Atorvastatin Study for Prevention of coronary heart disease Endpoints in Non-insulin-dependent diabetes mellitus)⁸. En el primero se incluyó a 1.255 pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía que estaban en hemodiálisis. Tras un seguimiento medio de 4 años no se observaron diferencias en la incidencia de la variable principal (muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o AVC) entre los tratados con atorvastatina (20 mg/día) o placebo (el 37 y el 38%, respectivamente). Los autores indicaban que era un grupo de riesgo cardiovascular muy alto y que quizá el tratamiento se había iniciado demasiado tarde. En el estudio ASPEN, en el que se incluyó a 2.410 pacientes de 40 a 75 años con diabetes tipo 2, se modificó el protocolo a mitad del reclutamiento para definir mejor un grupo de diabéticos de bajo riesgo en los que se evaluara propiamente la prevención primaria (1.905 pacientes). El tratamiento con atorvastatina tampoco redujo el riesgo de una variable combinada de 7 acontecimientos cardiovasculares (un 10,4% con 10 mg/día de atorvastatina frente al 10,8% en los tratados con placebo).

Por otro lado, se dispone de ensayos clínicos en prevención primaria que incluyeron a un subgrupo de pacientes con diabetes. En el ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) se comparó de manera abierta varios antihipertensivos en pacientes de 55 años o más con hipertensión y al menos un factor de riesgo adicional. En el ALLHAT-LLT (Lipid-Lowering Trial)⁹, 10.355 pacientes con cLDL basal de 120 a 189 mg/dl fueron aleatorizados a recibir pravastatina o tratamiento habitual. Con estas características había 3.638 pacientes con diabetes tipo 2. No se observaron diferencias en la mortalidad por cualquier causa, ni en el grupo global ni en el subgrupo con diabetes, en el que el riesgo relativo (RR) fue de 1,03 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,86-1,22). En la valoración de estos resultados hay que tener en cuenta que el estudio no era ciego y que con la publicación de resultados de otros estudios con estatinas cada vez fueron más los pacientes del grupo placebo que pasaron a ser tratados. En otro estudio, el ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial)¹⁰, se incluyó a 19.342 pacientes hipertensos, sin antecedentes de enfermedad coronaria, con un mínimo de 3 factores de riesgo adicionales, y se compararon varios antihipertensivos. Los pacientes con concentraciones de colesterol iguales o menores de 251 mg/dl (aproximadamente la mitad de los incluidos y, entre ellos, 2.532 con diabetes tipo 2), fueron aleatorizados también a recibir atorvastatina (10 mg/día) o placebo. Tras un seguimiento medio de 3,3 años se interrumpió esta parte del estudio porque se

Correspondencia: Dra. M. Bosch.
Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron.
P.º Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: mb@icf.uab.es

Recibido el 28-3-2007; aceptado para su publicación el 3-5-2007.

TABLA 1

Ensayos clínicos con estatinas en pacientes diabéticos

Estudio (año)	N.º de pacientes	Duración (años)	Tratamientos	Criterios de inclusión	Variable principal	Resultados de eficacia
CARDS ⁶ (2004)	2.838	3,9	Atorvastatina (10 mg/día) o placebo	Diabetes tipo 2, cLDL \leq 160 mg/dl y al menos un factor de riesgo adicional (retinopatía, albuminuria, hábito tabáquico o hipertensión arterial)	Combinada de acontecimientos coronarios agudos, revascularización o AVC	Diferencia favorable a la atorvastatina (el 5,8 frente al 9,0%; $p = 0,001$)
4D ⁷ (2005)	1.255	4	Atorvastatina (20 mg/día) o placebo	Diabetes tipo 2 y nefropatía en hemodiálisis; cLDL: 80-190 mg/dl	Muerte de causa cardiovascular, IAM no mortal o AVC	Sin diferencias entre los grupos de tratamiento (el 37 frente al 38%)
ASPEN ⁸ (2006)	2.410 (1.905 en prevención primaria)	2	Atorvastatina (10 mg/día) o placebo	Diabetes tipo 2, 40-75 años; cLDL en subgrupo de prevención primaria \leq 160 mg/dl	Muerte de causa cardiovascular, IAM no mortal, AVC no mortal, revascularización, <i>bypass</i> coronario, parada cardíaca, empeoramiento de angina que requirió ingreso	Sin diferencias significativas entre atorvastatina y placebo: el 13,7 frente al 15% en el global, y el 10,4 frente al 10,8% en los pacientes en prevención primaria
ALLHAT-LLT ⁹ (2002)	3.638	4,8	Pravastatina (40 mg/día) o tratamiento habitual	Diabetes tipo 2 y cLDL 120-189 mg/dl	Mortalidad por cualquier causa	Sin diferencias entre los grupos de tratamiento (RR = 1,03; IC del 95%, 0,86-1,22)
ASCOT-LLA ¹⁰ (2003)	2.532	3,3	Atorvastatina (10 mg/día) o placebo	Diabetes tipo 2 y colesterol total \leq 251 mg/dl	Combinada de IAM no mortal y acontecimiento coronario mortal	Sin diferencias entre grupos (el 3 frente al 3,6%)
HPS ¹¹ (2003)	5.963 (2.912 sin enfermedad coronaria)	5	Simvastatina (40 mg/día) o placebo	Diabéticos con cLDL \geq 135 mg/dl, con o sin enfermedad coronaria y con o sin hipertensión arterial	Acontecimiento cardiovascular (muerte coronaria, IAM no mortal, AVC o revascularización)	Diferencia favorable a simvastatina (el 20,2 frente al 25,1%; $p < 0,0001$), también en el subgrupo de diabéticos sin enfermedad coronaria (el 9,3 frente al 13,5%; $p = 0,0003$)

AVC: accidente vascular cerebral; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo.

observó un efecto beneficioso en los tratados con atorvastatina, con una reducción del riesgo de presentar un acontecimiento coronario mortal o infarto de miocardio no mortal (variable principal) de un 3 a un 1,9%. En el subgrupo de diabéticos, aunque el cLDL se redujo 42 mg/dl más en el grupo tratado, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la variable principal (el 3 frente a un 3,6% en el grupo placebo), aunque no había suficiente poder para hacer este análisis.

Finalmente, en el HPS (Heart Protection Study)¹¹ se comparó la simvastatina (40 mg/día) con placebo en 20.536 pacientes con enfermedad coronaria previa, enfermedad oclusiva de otras arterias, diabetes o hipertensión. En el subgrupo de diabéticos sin antecedente de enfermedad coronaria ($n = 2.912$), el tratamiento con simvastatina se asoció a una reducción significativa del riesgo de un primer acontecimiento cardiovascular, independientemente de las cifras de colesterol. La incidencia de la variable principal (muerte de causa coronaria, infarto no mortal, AVC o revascularización) fue del 9,3% con simvastatina, frente a 13,5% con placebo (NNT = 24).

En un metaanálisis de 14 ensayos clínicos en 90.056 pacientes se evaluaron los efectos del tratamiento hipolipemiante sobre la mortalidad y otras variables en distintos subgrupos de pacientes¹². Los resultados indican que el tra-

tamiento con estatinas durante 5 años puede reducir la incidencia de acontecimientos coronarios graves, revascularización coronaria y AVC en alrededor de un 20% por cada mmol/l de reducción de la concentración de cLDL. En diabéticos sin enfermedad vascular previa el tratamiento se asoció a una reducción del riesgo de acontecimientos coronarios graves (infarto de miocardio no mortal o muerte de causa coronaria). Estos acontecimientos se produjeron en el 5,4% de los pacientes diabéticos tratados con estatinas y en el 7,1% de los controles (RR = 0,74 por cada mmol/l de reducción de la concentración de cLDL; IC del 99%, 0,62-0,88). Otro metaanálisis, cuyo objetivo principal era evaluar los efectos del tratamiento hipolipemiante en pacientes con o sin diabetes, en prevención primaria y secundaria, mostró que este tratamiento era al menos tan eficaz en diabéticos como en no diabéticos¹³. En prevención primaria el tratamiento con estatinas se asoció a una reducción del riesgo de acontecimientos coronarios mayores en pacientes diabéticos (RR = 0,80; IC del 95%, 0,71-0,90; NNT = 37) y también en pacientes sin diabetes (RR = 0,77; IC del 95%, 0,66-0,91; NNT = 47). Aunque en este metaanálisis no se incluyó el estudio CARDS, porque no incluía a pacientes sin diabetes (y un criterio de inclusión eran estudios en pacientes con y sin esta enfermedad), los resultados fueron similares al incluir los datos del CARDS.

Más recientemente se ha publicado el ensayo clínico MEGA¹⁴ sobre prevención primaria con pravastatina en pacientes japoneses con hipercolesterolemia (colesterol total entre 220 y 270 mg/dl). Se comparó dieta sola con dieta más pravastatina (10-20 mg/día). Tras un seguimiento medio de 5,3 años, la incidencia de cardiopatía isquémica fue menor con pravastatina y dieta (66 acontecimientos frente a 101 con dieta sola; cociente de riesgo = 0,67; IC del 95%, 0,49-0,91). Un 21% de los pacientes incluidos eran diabéticos; no se observaron diferencias de efecto entre diabéticos y no diabéticos.

Las guías del NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)¹⁵ recomiendan el tratamiento con estatinas en prevención primaria cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 que presentan un riesgo coronario de por lo menos el 15% en 10 años, que coincide con el de la población incluida en el CARDS. En cambio, las guías conjuntas de las sociedades británicas señalan que no es necesario evaluar el riesgo. La sociedad norteamericana de diabetes recomienda que en prevención primaria cardiovascular los pacientes con diabetes de 40 años o mayores o con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional reciban un hipolipemiente independientemente de las cifras de cLDL (estatinas de elección, excepto en pacientes con valores bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y cifras altas de triglicéridos)¹⁶.

Conclusión

En pacientes con diabetes tipo 2, sin antecedentes cardiovasculares y con concentraciones de cLDL en un intervalo que no se considera alto, se ha documentado, en algunos estudios, una reducción del riesgo de acontecimientos cardiovasculares con el uso de estatinas. Este efecto, de pequeña magnitud, se ha observado fundamentalmente en subgrupos de diabéticos incluidos en algún ensayo más amplio en prevención primaria, y en un ensayo clínico en pacientes con diabetes y algún factor de riesgo adicional. En este último estudio, el abordaje global de otros factores como la hipertensión arterial actualmente podría considerarse subóptimo. Otros ensayos con estatinas en pacientes diabéticos han sido negativos. Dado que los resultados no se han reproducido en los distintos estudios que han incluido a pacientes con diabetes, se debería insistir en el abordaje global del riesgo cardiovascular y priorizar la dieta, estilos de vida saludables, el abandono del hábito tabáquico y el control estricto de la presión arterial en hipertensos, además de optimizar el control glucémico. Con la información disponible hasta el momento, el tratamiento con estatinas debería reservarse para pacientes que, teniendo en cuenta todas las características, se considere tienen un riesgo cardiovascular elevado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala 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.
- Lee CD, Folsom AR, Pankow JS, Brancati FL. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. *Circulation.* 2004;109:855-60.
- Becker A, Bos G, De Vegt F, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, et al. Cardiovascular events in type 2 diabetes: comparison with nondiabetic individuals without and prior cardiovascular disease. 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Eur Heart J.* 2003;24:1406-13.
- 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;324:939-42.
- Cosin Aguilar J, Rodríguez Padial L, Hernández Martínez A, Aristegui Urrestarazu R, Masramón Morell X, Armada Peláez B, et al. Riesgo cardiovascular en diabetes mellitus e hipertensión arterial en España. Estudio CORONARIA. *Med Clin (Barc).* 2006;127:126-32.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al; CARDS investigators. 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.
- Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005;353:238-48.
- 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.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA.* 2002;288:2998-3007.
- Sever PS, Dahlof 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.
- 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.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366:1267-78.
- 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.
- Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, et al, for the MEGA Study Group. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368:1155-63.
- National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006. Technology Appraisal 94. Statins for the prevention of cardiovascular events. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/pdf/TA094guidanceword.doc>
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2006. *Diabetes Care.* 2006;29 Suppl 1:4-42.