

PREGUNTA 26

¿El tratamiento con estatinas disminuye las complicaciones cardiovasculares en la diabetes?

Antonio Rodríguez Poncelas

La prevención de la enfermedad cardiovascular (ECV) requiere de unos hábitos de vida cardiosaludables, y la modificación de estos hábitos es la base de la prevención de la ECV, independientemente de si el paciente toma o no toma algún tratamiento farmacológico preventivo.

Diferentes ensayos clínicos y metaanálisis han demostrado la eficacia de la administración de estatinas en la prevención de la ECV. Estos estudios en ocasiones incluyeron a pacientes en prevención primaria y secundaria, por lo que los resultados finales deben interpretarse con cautela. La administración de estatinas para la prevención de la ECV es eficaz tanto en hombres como en mujeres, en pacientes con y sin diabetes mellitus (DM) y con cualquier nivel de riesgo cardiovascular (RCV), aunque es discutible su efectividad en pacientes con RCV intermedio o bajo. La mayoría de los ensayos clínicos que muestran la eficacia de las estatinas en prevención primaria se han hecho en población anglosajona y del norte de Europa. Diferentes estudios clínicos y epidemiológicos sugieren que el valor predictivo del colesterol para presentar una enfermedad coronaria es inferior en la población del área mediterránea; con cifras similares de colesterol, la incidencia de enfermedad coronaria es de tres a cuatro veces inferior en esta población. Entre los países desarrollados España presenta una tasa baja de mortalidad por enfermedad coronaria¹.

Al analizar los diferentes ensayos clínicos observamos que los resultados son heterogéneos. En el Heart Protection Study (HPS)² se observó una reducción de la mortalidad total (reducción del riesgo absoluto [RRA]: 1,8 %; número de pacientes necesario para tratar [NNT]: 56) y una disminución de cualquier episodio relacionado con la variable principal del estudio (RRA: 5,4 %; NNT: 18), y en el HPS³ realizado en pacientes exclusivamente diabéticos, en el grupo tratado con estatinas también se contempló una reducción de los episodios principales (RRA:

4,9 %; NNT: 20). Conviene señalar que un 51 % de los diabéticos había tenido al menos un evento de ECV antes de entrar en el estudio, mezclándose pacientes en prevención primaria y secundaria (el 33 % había tenido una cardiopatía isquémica, y el 18 %, alguna enfermedad vascular). Los resultados del estudio CARDS⁴ en pacientes solo diabéticos demostraron una reducción de la variable principal en el grupo de intervención (RRA: 3,2 %; NNT: 31), pero no se observaron diferencias significativas en la mortalidad total (*hazard ratio* [HR]: 0,68; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,73-1,01). Es importante destacar que los diabéticos que participaron en el estudio CARDS tenían al menos otro factor de riesgo asociado y un RCV moderado. En cambio, en el estudio ASPEN⁵, con pacientes únicamente diabéticos, no se evidenciaron diferencias significativas en la variable principal entre el grupo control y el grupo de intervención (HR: 0,9 [IC del 95 %: 0,73-1,12]). Al analizar el subgrupo de 3638 diabéticos en el estudio ALLHAT-LLT⁶, no se constató una reducción ni en la mortalidad total (reducción del riesgo relativo [RRR]: 1,03; [IC del 95 %: 0,86-1,22]) ni en la mortalidad por causa coronaria (RRR: 0,89 [IC del 95 %: 0,71-1,10]). En el estudio ASCOT-LLA⁷ se manifestó una reducción significativa de la variable principal (RRA: 1,1 %; NNT: 99) durante los 3,3 años de seguimiento, sin observarse diferencias en la mortalidad en el momento de la interrupción del estudio. En este estudio todos los pacientes podrían considerarse de alto riesgo vascular, ya que, además de la HTA, tenían una media de 3,7 factores de riesgo vascular.

Al analizar diferentes metaanálisis y revisiones sistemáticas, percibimos la misma discordancia en los resultados finales. En el metaanálisis de Brugts et al.⁸, con un 23 % de con DM tipo 1 o tipo 2, el grupo tratado con estatinas presentó una reducción de la mortalidad total (RRA: 0,6 %; NNT: 166), de los episodios coronarios principales (RRA: 1,3 %, NNT: 91) y de los episodios vasculares cerebrales principales (RRA: 0,4 %; NNT: 250). Un 20 % de los participantes

había tenido algún episodio cardiovascular previo. En otro metaanálisis, Cholesterol Treatment Trialists (CTT)⁹, el tratamiento con estatinas en pacientes diabéticos redujo la mortalidad por cualquier causa (RRA: 0,9 %; NNT: 111); la mortalidad por enfermedad coronaria (RRA: 0,7 %; NNT: 143); la mortalidad por causa vascular (RRA: 0,8 %; NNT: 125) y la mortalidad por ictus (RRA: 1 %; NNT: 100). Cabe destacar que se incluyeron pacientes diabéticos en prevención primaria y secundaria. Los resultados del presente metaanálisis no justifica la administración de estatinas a todos los diabéticos en prevención primaria. El metaanálisis de Ray et al.¹⁰, que incluyó exclusivamente a participantes sin ECV previa, no demostró una reducción significativa de la mortalidad total en el grupo tratado con estatinas (RRR: 0,91 [IC del 95 %: 0,83-1,01]; RRA: 0,31; NNT: 322). En una revisión de la Cochrane¹¹, aunque se observó una disminución de la mortalidad en el grupo tratado con estatinas (mortalidad total, RRR: 0,83 [IC del 95 %: 0,73-0,95]) y en los episodios coronarios (RRR: 0,70 [IC del 95 %: 0,61-0,79]), el resultado obtenido no justificaría el coste y el esfuerzo ni el riesgo de los posibles efectos adversos ocasionados por la administración de estatinas. Sería necesario tratar a 1000 personas durante un año para evitar una muerte. Otro de los metaanálisis del CTT¹² analizó el efecto de las estatinas en personas de RCV bajo; aunque la disminución de las lipoproteínas de baja densidad (1,0 mmol/l) redujo el riesgo de los ECV principales (RR: 0,79 [IC del 95 %: 0,77-0,81]), los beneficios no

fueron iguales en todos los participantes. Los participantes con RCV < 5 % presentaron menor reducción de los ECV principales (RRA: 0,18; NNT: 526) que los sujetos con un RCV ≥ 30 % (RRA: 1,18; NNT: 84), lo cual pone de manifiesto que la efectividad de la administración de estatinas depende del RCV del paciente. En la revisión sistemática y metaanálisis de Chang et al.¹³, al analizar todos los estudios (pacientes con y sin DM), la administración de estatinas en pacientes diabéticos mostró beneficios tanto en prevención primaria de la ECV (*odds ratio* [OR]: 0,75 [IC del 95 %: 0,67-0,84]; *p* < 0,001) como en prevención secundaria (OR: 0,80 [IC del 95 %: 0,71-0,89]; *p* < 0,001). Sin embargo, cuando en el análisis se incluyeron solo los estudios realizados con pacientes diabéticos (CARDS, 4D y ASPEN), no se observó una reducción significativa de la ECV (OR: 0,81 [IC del 95 %: 0,64-1,02]; *p* = 0,086).

Por tanto, respondiendo a la pregunta de si debemos administrar estatinas a todos los diabéticos en la prevención primaria de la ECV, se ha de concluir que administrar estatinas a pacientes sanos exige un detallado análisis de todos los datos existentes, ya que, aun siendo fármacos bastante seguros, no son ni mucho menos inocuos.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1++	El tratamiento con estatinas disminuye las complicaciones cardiovasculares en la prevención secundaria de la ECV en los pacientes diabéticos
1+	El tratamiento con estatinas reduce las complicaciones cardiovasculares en la prevención primaria de la ECV en los pacientes con DM y RCV ≥ 10 % (estimado mediante la función REGICOR)
1+	La relación beneficio/daño del tratamiento con estatinas para la prevención primaria de la ECV es incierta en los diabéticos con riesgo vascular moderado y bajo
Grado de recomendación	Recomendación
A	En la prevención secundaria de la ECV, salvo contraindicación formal, todo paciente diabético ha de recibir tratamiento farmacológico con estatinas
B	En la prevención primaria de la ECV, salvo contraindicación formal, todo paciente con DM y RCV ≥ 10 % ha de recibir tratamiento farmacológico con estatinas
DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; RCV: riesgo cardiovascular.	

BIBLIOGRAFÍA

- Müller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, Willich SN. An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. *Eur Heart J* 2008;29:1316-26.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; 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.
4. 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.
 5. 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.
 6. 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.
 7. Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, Wedel H, Collins R, Beevers G, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005;28:1151-7.
 8. Bruggs JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376.
 9. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.
 10. 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.
 11. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD004816.
 12. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-90.
 13. Chang YH, Hsieh MC, Wang CY, Lin KC, Lee YJ. Reassessing the benefits of statins in the prevention of cardiovascular disease in diabetic patients. A systematic review and meta-analysis. *Rev Diabet Stud* 2013;10:157-70.