

Después de las estatinas, ¿qué?

Carlos Guijarro Herraiz

Unidad de Medicina Interna. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid

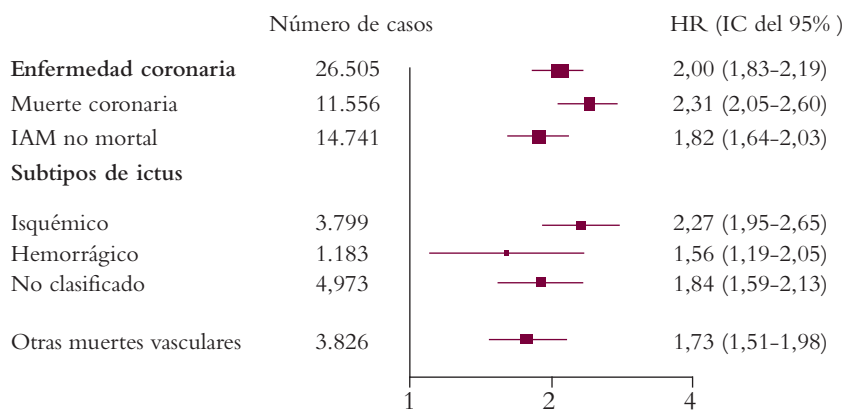
PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR EN PACIENTES DIABÉTICOS: EL PAPEL DE LAS ESTATINAS

La diabetes se asocia con una duplicación del riesgo de complicaciones cardiovasculares de diversos territorios incluso después de ajustar por otros factores de riesgo vascular¹ (figura 1). Estudios recientes han puesto en cuestión la utilidad del tratamiento hipoglucemiante intensivo en la prevención de las complicaciones cardiovasculares. También se ha puesto en cuestión el beneficio del tratamiento antiagregante y del control estricto de la presión arterial. Por este motivo cobra una relevancia especial la utilidad real en términos de reducción de morbilidad cardiovascular del control de otros factores de riesgo vascular como la dislipidemia.

Sin duda alguna, la introducción de las estatinas ha supuesto un avance crucial en esta línea. Desde los resultados pioneros del CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), el análisis combinado de 14 ensayos clínicos alea-

torizados y controlados que incluía a 18.686 pacientes diabéticos, ha confirmado que el tratamiento hipolipemiante con estatinas se asocia con una reducción de la morbilidad cardiovascular de una magnitud similar a la obtenida en pacientes no diabéticos². Así, por cada reducción de 40 mg/dl de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) se obtiene una reducción de eventos vasculares del 21% (*odds ratio* [OR]: 0,79; 0,72-0,86; $p < 0,0001$), tanto en territorio coronario (0,78; 0,69-0,87; $p < 0,0001$) como cerebrovascular (0,79; 0,67-0,93; $p = 0,0002$). Es de destacar que con esa misma reducción de colesterol LDL se obtuvo una reducción del 9% de la mortalidad por todas las causas (razón de riesgo [RR]: 0,91; intervalo de confianza [IC] del 99%: 0,82-1,01; $p = 0,02$), explicable por una reducción en la mortalidad cardiovascular (RR: 0,87; 0,76-1,00; $p = 0,008$) sin efectos en la mortalidad por otras causas (0,97; 0,82-1,16; $p = 0,7$). Los beneficios en reducción del riesgo relativo fueron similares tanto en prevención primaria como secundaria. Asimismo, el beneficio se ha obtenido para todo el rango de niveles de colesterol estudiados, sin que se haya llegado a determinar un umbral de

Figura 1: Riesgo de complicaciones cardiovasculares en pacientes diabéticos



IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; HR: *hazard ratio*.

Adaptado de Sarwar et al.¹.

colesterol LDL por debajo del cual no se obtenga beneficio clínico. Por tanto, todo paciente diabético con algún factor de riesgo vascular asociado es candidato a considerar el tratamiento con estatinas, sea cual sea su nivel de colesterol de partida.

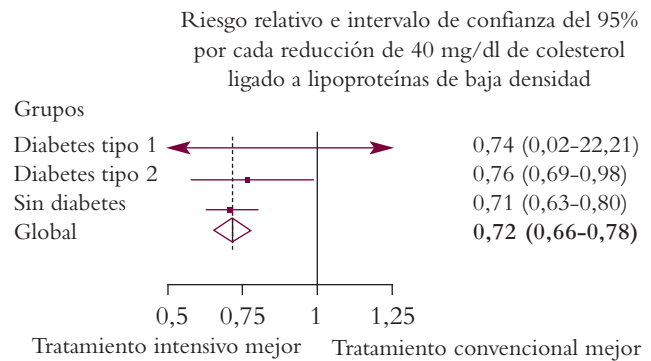
Por otro lado, el tratamiento hipolipemiante intensivo con estatinas ofrece una reducción adicional del riesgo de eventos vasculares proporcional al descenso de colesterol LDL obtenido³ (figura 2). La reducción de RR con el tratamiento intensivo con estatinas es parecida en pacientes diabéticos y no diabéticos. Dado el mayor riesgo absoluto de los pacientes diabéticos, el beneficio clínico potencial es claramente superior en pacientes diabéticos.

ESTATINAS Y DESARROLLO DE DIABETES DE NOVO

Si bien el tratamiento con estatinas ofrece beneficios claros en pacientes diabéticos, estudios recientes han dado la vuelta al argumento: las estatinas pueden contribuir a la aparición de nuevos casos de diabetes, como se muestra en un reciente metaanálisis⁴ (figura 3). En efecto, el tratamiento con estatinas se asocia con un aumento del RR del 9% (OR: 1,09; IC del 95%: 1,02-1,17). A pesar de ser significativo, este aumento es relativamente menor, pues en términos absolutos para la aparición de un nuevo caso de diabetes es preciso tratar a 255 pacientes durante cuatro años (< 1 caso por cada 1.000 pacientes-año). Este ligero incremento ha de contraponerse con la estimación del beneficio de evitar 5,4 infartos de miocardio por cada nuevo diagnóstico de diabetes. Por tanto, el beneficio clínico neto es evidente en pacientes que tengan indicación de tratamiento con estatinas por su elevado riesgo vascular. Sin embargo, este hallazgo podría indicar un empleo más cauteloso en pacientes con mayor riesgo de desarrollo de diabetes mellitus, como es el caso de los pacientes con síndrome metabólico. Un estudio retrospectivo griego ha valorado el efecto del tratamiento con atorvastatina en la evolución de 437 pacientes con alteraciones de la bioquímica hepática compatible con hígado graso, la mayoría de los cuales presentaban síndrome metabólico⁵. El tratamiento con atorvastatina se asoció con una mejora en los marcadores bioquímicos del perfil hepático y con un efecto protector cardiovascular incluso superior al resto de los pacientes sin datos de hígado graso. A pesar de las limitaciones del estudio, los resultados sobre el papel del tratamiento con estatinas en este espectro de pacientes son tranquilizadores.

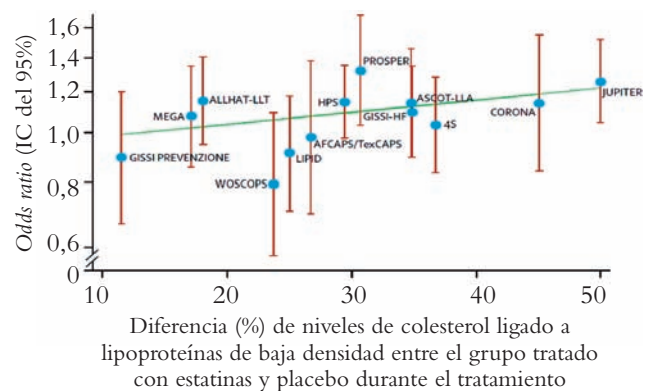
El mecanismo por el cual las estatinas pueden contribuir a la aparición de diabetes mellitus se desconoce. Algunos tra-

Figura 2: Efecto del tratamiento hipolipemiante intensivo con estatinas sobre la aparición de eventos vasculares en pacientes diabéticos y no diabéticos



Adaptado de Cholesterol Treatment Trialists' Ctt Collaboration³.

Figura 3: Riesgo de desarrollo de diabetes mellitus en pacientes tratados con estatinas en relación con el efecto hipolipemiante



IC: intervalo de confianza.

Adaptado de Sattar N et al.⁴.

Se muestra la tendencia a mayor riesgo de diabetes con los tratamientos más potentes. Si bien en este análisis no se alcanzó la significación estadística, la comparación entre los tratamientos «convencionales» e intensivos con estatinas sí mostraron diferencias significativas⁵.

bajos sugieren que no todos los tratamientos con estatinas son equivalentes en este sentido. Así, por un lado el desarrollo de diabetes es un 12% más probable en caso de tratamiento intensivo con estatinas frente a tratamiento convencional (OR: 1,12; IC del 95%: 1,04-1,22), pero asociado a una reducción superior en el número de eventos cardiovasculares (OR: 0,84; IC del 95%: 0,75-0,94)⁶. En términos absolutos, el tratamiento de 1.000 pacientes/año se asoció con dos nuevos diagnósticos de diabetes y con la evitación de 6,5 nuevos eventos cardiovasculares. Por tanto, de nuevo el beneficio clínico global del tratamiento intensivo con

estatinas en pacientes supera claramente el riesgo de nuevos diagnósticos de diabetes.

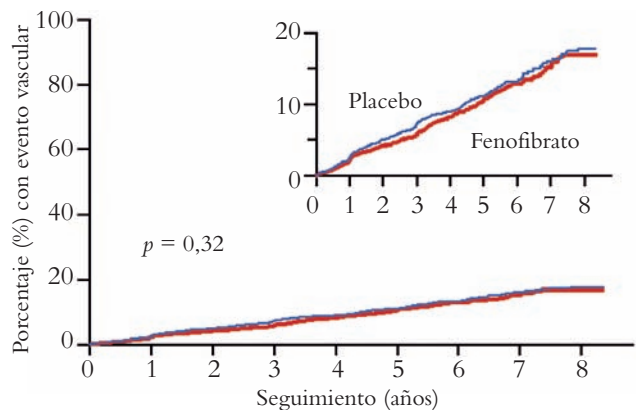
Por otro lado, no todas las estatinas parecen modificar del mismo modo el metabolismo hidrocarbonado. Así, el tratamiento con pravastatina se asoció a una menor incidencia de diabetes en el WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study). Sin embargo, su limitada potencia hipolipemiente y su menor efecto protector cardiovascular asociado no permiten recomendar su uso preferente frente a otras estatinas más potentes. Es interesante hacer notar que la pitavastatina (otra estatina recientemente disponible en nuestro país) combina un efecto favorable sobre el metabolismo hidrocarbonado con una potencia hipolipemiente elevada⁷. Sin embargo, carecemos de estudios con variables clínicas «duras» que muestren si este efecto metabólico inicialmente favorable se traduce realmente en un beneficio clínico neto para los pacientes.

ENSAYOS CON OTROS FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES ASOCIADOS A ESTATINAS

El beneficio cardiovascular de la reducción del colesterol LDL mediante estatinas ha situado este tratamiento como pieza clave en la protección vascular de pacientes diabéticos. Sin embargo, la dislipidemia aterogénica que caracteriza a muchos pacientes diabéticos se distingue por elevación de los triglicéridos y reducción del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL), por lo que es de interés valorar la acción de otros fármacos que complementen la acción protectora de las estatinas. En particular, aunque de un modo menos rotundo que con las estatinas, los ensayos en monoterapia con fenofibrato (estudio FIELD [Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes]) y pioglitazona (estudio PROACTIVE [PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events]) ofrecieron resultados esperanzadores.

En tal sentido, una de las ramas del estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) valoró el efecto de la adición de fenofibrato a pacientes diabéticos tipo 2 en tratamiento con estatinas⁸. Desafortunadamente, el tratamiento con fenofibrato no se asoció a ningún cambio en la morbilidad cardiovascular de los pacientes (figura 4). El diseño del estudio ha sido criticado, pues la mayoría de los pacientes no presentaba la «dislipidemia aterogénica» que se puede considerar diana más adecuada para el tratamiento con fibratos. De hecho, un análisis de subgrupos sugiere la posibilidad de un efecto favorable en los pa-

Figura 4: Estudio ACCORD. Efecto del tratamiento hipolipemiente combinado (fenofibrato + simvastatina) sobre la aparición de eventos vasculares (infarto, ictus o muerte vascular). Como puede apreciarse, la adición de fenofibrato al tratamiento de base con simvastatina no produjo cambios en la aparición de nuevos eventos vasculares



Adaptado de Ginsberg HN et al.⁸.

cientes que combinaba triglicéridos elevados y colesterol HDL reducido. Como se sabe, los análisis de subgrupos deben interpretarse con la máxima cautela. En cualquier caso, el resultado de ACCORD indica que no está justificado el tratamiento indiscriminado con fibratos en pacientes diabéticos que ya reciben una estatina.

Otros estudios han valorado la eficacia hipolipemiente del tratamiento combinado con diversos fármacos en comparación con monoterapia con estatinas⁹. Desgraciadamente, la mayoría de los estudios son de corta duración, orientados a valorar el grado de control lipídico y sin potencia suficiente para evaluar eventos cardiovasculares. El tratamiento combinado estatinas/ezetimiba se asocia con una mayor probabilidad de alcanzar objetivos terapéuticos de colesterol LDL. Sin embargo, ninguna de las combinaciones de estatinas con otros fármacos (resinas, ezetimiba, fibratos, niacina, ácidos grasos omega 3...) ha demostrado hasta la fecha en un ensayo clínico un efecto protector cardiovascular superior a las estatinas en monoterapia. Por tanto, no hay información clínica suficiente que permita realizar recomendaciones consistentes sobre una posible mejoría del tratamiento hipolipemiente en diabéticos ya tratados con estatinas. La elección de los posibles tratamientos adicionales debe individualizarse en relación con la alteración lipídica predominante, las comorbilidades de los pacientes, posibles interacciones farmacológicas, efectos secundarios, tolerancia y, finalmente, el coste de los fármacos.

PUNTOS CLAVE

- El tratamiento con estatinas se asocia con reducción de complicaciones cardiovasculares en pacientes diabéticos proporcionales a la reducción de colesterol LDL obtenida para cualquier nivel de colesterol de partida.
- El tratamiento intensivo con estatinas ofrece protección adicional en pacientes diabéticos.
- El tratamiento con estatinas se asocia con un ligero aumento de aparición de diabetes mellitus de novo, riesgo claramente superado por el beneficio en reducción de eventos vasculares.
- La adición de otros hipolipemiantes al tratamiento con estatinas puede mejorar el perfil lipídico y facilitar la consecución de los objetivos terapéuticos, pero no ha logrado demostrar por el momento ser superior a la monoterapia con estatinas en la reducción de complicaciones cardiovasculares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-22.
2. 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;371:117-25.
3. Cholesterol Treatment Trialists' Ctt Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170_000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
4. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, De Craen AJM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42.
5. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010;376:1916-22.
6. Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556-64.
7. Kawai Y, Sato-Ishida R, Motoyama A, Kajinami K. Place of pitavastatin in the statin armamentarium: promising evidence for a role in diabetes mellitus. *Drug Des Devel Ther* 2011;5:283-97.
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;362:1563-74.
9. Sharma M, Ansari MT, Abou-Setta AM, Soares-Weiser K, Ooi TC, Sears M, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of combination therapy and monotherapy for dyslipidemia. *Ann Intern Med* 2009;151:622-30.