

PREGUNTA CLÍNICA Nº 14

¿CUÁNDO HAY QUE INICIAR EL TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2?

Fecha de edición: Febrero 2014

RESUMEN

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Pacientes con diabetes.
Intervención	Tratamiento hipolipemiante.
Comparación	Placebo.
Resultados	Eventos cardiovasculares y mortalidad.
Tipo de estudio	RS de ECA, ECA, estudios observacionales a largo plazo.

2. Introducción.

Osakidetza apuesta por Regicor en diabetes mellitus y establece el umbral de tratamiento en el 10% para los pacientes diabéticos.

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPCs Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
NICE	<p>Casi todas las personas con diabetes tipo 2 tienen un alto RCV.</p> <p>Las ecuaciones de riesgo no deben usarse en pacientes diabetes. La ecuación de Framingham subestima el riesgo en pacientes con diabetes. Cuando las ecuaciones de riesgo no son adecuadas propone la evaluación clínica (tienen una tabla de riesgo realizada únicamente en población diabética (UKPDS) en la que valoran además de los FR mayores los años de DM y el valor de HbA1c, Está validada en su medio).</p> <p>Revisan 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: inician directamente tto con 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	Haffner (1998), Stevens (2001)	<p>Ninguna herramienta de cálculo de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos ha incluido todas las variables deseables.</p> <p>El estudio de validación UK excluye los pacientes con tto, tiene</p>

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 14.

	<p>tenga un perfil de lípidos de alto riesgo, no tenga antecedentes de enfermedad cardiovascular, y no tenga antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Si el riesgo cardiovascular por FR es bajo, evalúan anualmente el riesgo cardiovascular utilizando la herramienta de riesgo UKPDS y tratan con estatina si el RCV > 20% en 10 años. ▪ Para <40 años valoran posibilidad de estatina si tiene FR cardiovascular (múltiples características del síndrome metabólico, presencia de factores de riesgo convencionales, microalbuminuria, en situación de riesgo del grupo étnico, o antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura). <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>		<p>inconsistencias epidemiológicas y no es fiable como herramienta para detectar pacientes que necesitan tratamiento.</p>
--	---	--	---

Resumen GPC Base: NICE: A pesar de tener herramienta validada en población diabética y en su medio, reconoce que tiene limitaciones y finalmente realizan la recomendación teniendo en cuenta criterios económicos. Dan más importancia a la valoración de riesgo cardiovascular y ponen como punto de corte la edad de 40 años para iniciar tratamiento con estatina.

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.

Criterios selección estudios	RS de ECA, ECA, estudios observacionales a largo plazo.
Período de búsqueda	2008- 2013
Bibliografía de expertos	No
Bases de datos y estrategia de búsqueda	Ver Anexo I

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

0.1. 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):2365-2373

Comparación 1: Estatina vs Placebo

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (IC 95%)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: evento cardiovascular o cerebrovascular mayor												
4	ECA	No ³	No ⁴	No	No	No	434/5100 (8.5%)	576/5087	RR 0.75 (0.67 to 0.85)	35 (28-58)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Desenlace2: Ictus fatal y no fatal												
4	ECA	No	No ⁶	No	No	No	75/3645 (2.1%)	109/3630	RR 0.69 (0.51 to 0.92)	101 (59-362)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Desenlace3: IM fatal o no fatal												
4	ECA	No	No ³	No	No	No	99/3645 (2.7%)	141/3630	RR 0.70 (0.54 to 0.90)	86 (50-290)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Desenlace4: Mortalidad por todas las causas												
4	ECA	No	No ¹⁰	No	Sí	No	105/2387 (4.4%)	123/2356	RR 0.84 (0.65 to 1.09)	No significativo	⊕⊕⊕O 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 metanálisis: 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

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):157-166

Comparación 2: Fibratos vs Placebo

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (IC 95%)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: mortalidad por todas las causas												
4	ECA	No	Sí ⁰	Sí ¹	Sí	No	2.2% (459 eventos)	2.4% (450 eventos)	RR 0.97 (0.74 to 1.26)	NS	⊕OOO MUY BAJA	CRITICA
Desenlace2: mortalidad cardiaca												
5	ECA	No	Sí ²	Sí ¹	Sí ¹	No	162	174	RR 0.86	NS	⊕OOO	CRITICA

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta N° 14.

							eventos-	eventos	(0.56 to 1.32)		MUY BAJA	
Desenlace3: IM fatal												
3	ECA	No	Sí ³	No	Sí ¹	No	13 eventos	12 eventos	RR 1.11 (0.51 to 2.42)	NS	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	CRITICA
Desenlace4: IAM no fatal												
4	ECA	No	No	No	Sí ²	No	234 eventos	298 eventos	RR 0.79 (0.67 to 0.93)	NS	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRITICA
Desenlace3: Ictus												
4	ECA	No	No	No	Sí ²	No			RR 0.98(0.73-1.05)	NS	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRITICA
Desenlace4: Cancer												
4	ECA	No	No	No	Sí ¹	No	442 eventos	435 eventos	RR 1.02 (0.9 to 1.16)	NS	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE

⁰ I²= 55.9% p<0.08

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

² I²:57.7% p<0.05

³ I²= 45.3% p=0.16

⁴ I²=82.6% p=0.06

Bibliografía: 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 2: Simvastatina +Fenofibrato vs. Simvastatina+placebo

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 Intervención	Grupo control	Relativa (IC 95%)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: evento cardiovascular mayor (IM no fatal ,Ictus no fatal o mortalidad CV)1° evento. Seguimiento medio 4,7 años												
1	ECA	No	No	No ¹	Sí	No	291/2765 10.5% 2.2 x año	310/2735 12% 2.4 por año	HR 0.92 (0.79-1.08)	NS	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	CRITICA

¹ 36 pacientes con ECV previa

0.2. Resumen de la evidencia.

La población con DM tipo 2 tiene un riesgo CV incrementado con respecto a la población general; sin embargo, un estudio de cohortes (1) realizado en nuestra latitud concluye que la población con diabetes tiene un RCV 50% menor que el de los pacientes con IAM previo, incluso en población con diabetes evolucionada. De hecho, según una estimación a 15 años realizada ad hoc por los autores del estudio (2) a solicitud del grupo elaborador concluye que el riesgo coronario en pacientes con DM2 de más de 15 años de evolución tienen un riesgo coronario menor que las personas que han padecido un evento coronario. Por ello, podemos decir que la DM2 no es equivalente de riesgo coronario y el grupo de trabajo apuesta por recomendar el cálculo del RC en las personas diabéticas al igual y con las mismas excepciones que en población general en prevención primaria, mediante la tabla REGICOR, por ser la única validada en nuestro medio. Ver pregunta sobre RCV.

En cuanto al tratamiento hipolipemiante en DM2, hemos elegido el metanálisis de De Vries (3) para valorar la calidad de la evidencia, porque es el más reciente, 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-PLA, ASPEN, CARD, HPS); la calidad global de la evidencia es alta y sus resultados concluyen 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 10mg y el otro simvastatina 40mg.

Hemos creído necesario hacer un apunte sobre el riesgo coronario (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 esta manera hemos 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%.

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 serios. Apenas tuvieron casos de rabiomilosis. 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 está la probabilidad de generar diabetes incluso a dosis bajas pero con mayor riesgo a dosis altas.

Los resultados de eficacia del estudio de De Vries, son concordantes con los del subgrupo de pacientes diabéticos mayormente de tipo2 sin enfermedad cardiovascular previa, del metanálisis de CCT 2008 (4) (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**, un metanálisis de 2010 (5) 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 (6) ha mostrado que el tratamiento intensivo **combinando distintos hipolipemiantes** (fenofibrato+simvastatina vs simvastatina +placebo) no disminuye la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en su conjunto ni cada componentes por separado. Tampoco se detectaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a la evolución hacia enfermedad renal terminal. Se ha publicado también un estudio de modelos matemáticos (7) que analiza la **intensificación escalonada en la dosis de estatinas** y antihipertensivos con el objetivo de obtener LDL <100mg/dl junto con cifras PA<130/80 mmHg 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, consideramos que se podría recomendar tratamiento con una estatina en las personas diabéticas cuyo RC sea $\geq 10\%$ según la ecuación REGICOR. Los principios activos de elección son a simvastatina 20-40mg o atorvastina 10-20 mg, salvo si están contraindicadas o no se toleran.

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

Pregunta Nº 14: ¿Cuándo hay que iniciar el tratamiento con hipolipemiantes en personas con diabetes tipo 2?

C1: Estatinas vs Placebo
 C2: Fibratos vs Placebo
 C3: Estatinas+Fibratos vs Placebo

Población: DM2
Intervención: Estatinas, Fibratos o estatinas y fibratos
Comparación: Placebo o estatina sola
Perspectiva: Sistema sanitario

Calidad	Criterios	Juicio	Detalles del juicio	Evidencia disponible	Información adicional																																		
CALIDAD	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	<table border="1"> <tr><td>C1</td><td>Alta</td></tr> <tr><td>C2</td><td>Alta</td></tr> <tr><td>C3</td><td>Alta</td></tr> </table> <p>A: Alta Mo: moderad B: Baja MB: Muy Baja</p>	C1	Alta	C2	Alta	C3	Alta	<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>M</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 fatal/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 por todas las causas</td> <td></td> <td>MB</td> <td></td> </tr> <tr> <td>6. IAM no fatal</td> <td></td> <td>B</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces	C1	C2	C3	1. Eventos cardiovasculares o cerebrovasculares mayores	A		M	2. Accidente cerebrovascular fatal/no fatal	A	B		3. Infarto de miocardio fatal/no fatal	A	B		4. Mortalidad por todas las causas	Mo	MB		5. Mortalidad por todas las causas		MB		6. IAM no fatal		B		C-1: incluye ECA de calidad alta, 4 o 5 en escala JADAD y excluye seguimineto <80%. C-2: Los fibratos han mostrado reducir IM no fatal La poblacion de los estudios incluidos incluye pacientes diabeticos tipo 2 con y sin ECV previa, con un riesgo basal superior, por lo que el beneficio esperado en poblacion con DM y sin ECV previa puede ser menor.	Efectos secundarios tratados en otra pregunta
	C1	Alta																																					
C2	Alta																																						
C3	Alta																																						
Desenlaces	C1	C2	C3																																				
1. Eventos cardiovasculares o cerebrovasculares mayores	A		M																																				
2. Accidente cerebrovascular fatal/no fatal	A	B																																					
3. Infarto de miocardio fatal/no fatal	A	B																																					
4. Mortalidad por todas las causas	Mo	MB																																					
5. Mortalidad por todas las causas		MB																																					
6. IAM no fatal		B																																					
BENEFICIOS Y RIESGOS	¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/inconvenientes?	<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>SE</td></tr> </table> <p>B >> R: Los beneficios superan los riesgos/inconvenientes; B>R: Los beneficios superan ligeramente los riesgos/inconvenientes SE: Sin efecto</p>	C1	B>>R	C2	B>R	C3	SE	<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>B>>R</td> <td></td> <td>SE</td> </tr> <tr> <td>2. Accidente cerebrovascular fatal/no fatal</td> <td>B>>R</td> <td>SE</td> <td></td> </tr> <tr> <td>3. Infarto de miocardio fatal/no fatal</td> <td>B>>R</td> <td>SE</td> <td></td> </tr> <tr> <td>4. Mortalidad por todas las causas</td> <td>SE</td> <td>SE</td> <td></td> </tr> <tr> <td>5. Mortalidad por todas las causas</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces	C1	C2	C3	1. Eventos cardiovasculares o cerebrovasculares mayores	B>>R		SE	2. Accidente cerebrovascular fatal/no fatal	B>>R	SE		3. Infarto de miocardio fatal/no fatal	B>>R	SE		4. Mortalidad por todas las causas	SE	SE		5. Mortalidad por todas las causas									
C1	B>>R																																						
C2	B>R																																						
C3	SE																																						
Desenlaces	C1	C2	C3																																				
1. Eventos cardiovasculares o cerebrovasculares mayores	B>>R		SE																																				
2. Accidente cerebrovascular fatal/no fatal	B>>R	SE																																					
3. Infarto de miocardio fatal/no fatal	B>>R	SE																																					
4. Mortalidad por todas las causas	SE	SE																																					
5. Mortalidad por todas las causas																																							

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 14.

		6. IAM no fatal	B>>R		
<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 (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 (Weymiller AJ, Montori VM, Jones LA, et al. Helping patients with type 2 diabetes mellitus make treatment decisions: statin choice randomized trial. Arch Intern Med. 2007;167(10):1076-1082</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% (Donnelly LA, Doney ASF, Morris AD. Long-term adherence to statin treatment in diabetes. Diabetic Med 2008; 25 (7): 850-5)</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 Placebo	Las consecuencias no deseadas claramente superan las consecuencias deseadas.

Recomendación:	
C1: Estatinas vs Placebo	Se recomienda la opción.
C2: Fibratos vs Placebo	Se sugiere considerar la opción
C3: Estatinas+Fibratos vs Placebo	No se recomienda la opción

Redacción de la recomendación:

Se recomienda estimar el riesgo coronario en pacientes diabéticos sin enfermedad cardiovascular para tomar decisiones de intervención hipolipemiente.

Se recomienda la utilización de las tablas del proyecto REGICOR de riesgo coronario en la estimación del riesgo coronario en pacientes con diabetes susceptibles de prevención primaria,.

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 $\geq 10\%$ 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 $\geq 10\%$ en la tabla del proyecto REGICOR y que no toleran las estatinas o estén contraindicadas.

No se recomienda el uso de 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 mayores 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: Se recomienda valorar individualmente y consensuar con el paciente necesidad de tratamiento farmacológico, así como la adherencia a tratamiento no farmacológico de los cambios los estilos de vida.

Factibilidad: Es factible en nuestro medio.

Evaluación y prioridades de investigación: Más ensayos clínicos que evalúen la eficacia de las estatinas en pacientes diabéticos y en función de su riesgo coronario basal.

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (Ovid)	Distintas combinaciones de los siguientes términos: diabetes.mp. or Diabetes Mellitus, Type 2/ diabetes mellitus cholesterol/ or cholesterol.mp. Hypolipidemic Agents/ or lipid lowering.mp. or Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors/ coronary risk or cardiovascular risk systematic review or meta-analysis limit to "reviews (best balance of sensitivity and specificity) limit to (yr="2007 -Current")	2008- 2013
Embase (Ovid)	Idéntica	
Cochrane (Willey)	Adaptada	

Anexo II. Evaluación: Evidence Updates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
De Vries F.M,2012	No
Kearney PM. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators,2008	Si
Ginsberg HN ACCORD Study Group	Si
Timbie JW,2010	No
Weymiller AJ,2007	Si
Donnelly LA,2008	No

Anexo III. Forest Plot.

No aplicable.

Anexo IV. Costes.

No aplicable.

Anexo V. Bibliografía.

1. Cano JF, Baena-Diez JM, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J, et al. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetic compared with nondiabetic first acute myocardial infarction patients: a population-based cohort study in southern Europe. *Diabetes care*. 2010;33(9):2004-9. Epub 2010/06/10.
2. Marrugat J, Vila J, Subirana I. Riesgo coronario de los pacientes diabéticos en función de los años de evolución de la enfermedad. Basado en la cohorte del estudio de Cano JF, 2010. Comunicación personal. 2013.
3. 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. Epub 2012/11/29.
4. 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. Epub 2008/01/15.
5. 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. Epub 2009/02/24.
6. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 2010;362(17):1563-74. Epub 2010/03/17.
7. 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. *Archives of internal medicine*. 2010;170(12):1037-44. Epub 2010/06/30.