

S U P L E M E N T O E X T R A O R D I N A R I O

Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria



Controversias actuales en el tratamiento de la dislipemia en las personas con diabetes en prevención primaria

Coordinador:

José Manuel Millaruelo Trillo

Autores:

José Juan Alemán Sánchez
Manuel Antonio Ruiz Quintero
Antonio Rodríguez Poncelas
Adalberto Serrano Cumplido
Patxi Ezkurra Loiola
Artemio Álvarez Cosmea
José Luis Torres Baile
José Manuel Millaruelo Trillo

SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO

Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria



Director:
José Manuel Millaruelo Trillo

Secretario de redacción:
Josep Franch Nadal

Comité editorial:
Sara Artola Menéndez
Javier Díez Espino
Francisco Javier García Soidán

Asesores:
Patxi Ezcurra Loiola
José Luis Martín Manzano
Manel Mata Cases
Javier Mediavilla Bravo
Jorge Navarro Pérez
Mateu Seguí Díaz
Rosario Serrano Martín

Web redGDPS:
www.redgdps.org



Avda. dels Vents, 9-13, Esc. B, 2.º 1.ª
08917 Badalona
www.euromedice.net

Depósito legal: B-21312-2012
ISSN: 2013-9071

© Copyright 2015: De los autores.

© Copyright de la edición 2015: EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L. Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

Como imagen general de la temática tratada en esta publicación, la portada muestra tejido graso: micrografía electrónica de las células grasas (adipocitos redondos), rodeadas por finos filamentos de tejido conectivo de apoyo. Los adipocitos se encuentran entre las células más grandes en el cuerpo humano.

Los objetivos de la redGDPS son desarrollar y potenciar actividades formativas y de investigación que contribuyan a aumentar el conocimiento sobre la enfermedad y a mejorar la calidad de la atención a las personas con diabetes.

La redGDPS no promueve ninguna actividad que pueda inducir a la prescripción de fármacos, uso de sistemas de determinación de glucosa o productos dietéticos. En caso de detectarse esta situación, rogamos nos lo comuniquemos al e-mail redaccion@redgedaps.org.

SUMARIO:

EDITORIAL

- Controversias actuales en el tratamiento de la dislipemia en las personas con diabetes en prevención primaria** 2
José Juan Alemán Sánchez
- ¿Deben tratarse todos los pacientes con diabetes en prevención primaria? Guías americanas frente a guías europeas** 4
Manuel Antonio Ruiz Quintero
- ¿Es necesario calcular el riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes tipo 2?** 10
Antonio Rodríguez Poncelas
- ¿Cuál es el mejor parámetro para evaluar el riesgo y el grado de control: colesterol LDL, colesterol no-HDL u otro?** 13
Adalberto Serrano Cumplido
- Cifras objetivo de colesterol LDL o no-HDL en prevención primaria. ¿Cuáles son sus evidencias?** 17
Patxi Ezkurra Loiola
- ¿Cuál es el tratamiento adecuado para la dislipemia diabética en prevención primaria? Criterios de elección de una estatina** 21
Artemio Álvarez Cosmea
- ¿Cómo debe hacerse la detección y el seguimiento de la dislipemia del paciente diabético?** 24
José Luis Torres Baile
- A modo de resumen** 29
José Manuel Millaruelo Trillo

Controversias actuales en el tratamiento de la dislipemia en las personas con diabetes en prevención primaria

José Juan Alemán Sánchez

Médico de familia. Unidad de Investigación, Hospital Nuestra Señora de Candelaria-Gerencia de Atención Primaria. Centro de Salud de Tacoronte, Tenerife. Miembro de la redGDPS

En nuestra profesión, y en nuestra labor formativa como médicos, son muchos los temas clínicos apasionantes que hemos de abordar. No cabe la menor duda de que la prevención primaria de eventos vasculares con estatinas es uno de ellos. Sin embargo, este aspecto positivo se torna en numerosas ocasiones vacilación cuando atendemos a las incertidumbres que aún hoy persisten para trasladar la mejor evidencia a nuestros pacientes.

A pesar de los años transcurridos desde el inicio de la utilización de las estatinas en la prevención cardiovascular y de los innumerables estudios realizados, aún existen *gaps* de información que cuestionan su indicación en determinadas situaciones clínicas. Este aspecto adquiere una crucial importancia no solo por la alta incidencia y prevalencia de la enfermedad a prevenir y por el pronóstico de esta, sino también por tratarse de uno de los pocos fármacos que ha demostrado reducir las tasas de mortalidad total en los países industrializados. La limitación de su uso en poblaciones susceptibles de obtener beneficio con su utilización no dejaría de acarrear serios problemas médicos, éticos, económicos, sociales y personales.

Los ensayos clínicos clásicos de intervención en prevención primaria con diferentes hipolipemiantes demostraron una reducción de entre un 20 % y un 40 % del número de eventos coronarios y una disminución de la mortalidad cardiovascular del 30 % a los cinco años. Estos estudios se realizaron en poblaciones con alta incidencia de cardiopatía isquémica y con un número muy limitado de mujeres, ancianos y diabéticos. Estudios posteriores, tales como el JUPITER y el MEGA, incluyeron un número mayor de pacientes de estos subgrupos y también a población con menor riesgo basal. Además, y en relación con la población diabética, se publicaron los datos aportados por el estudio CARS, realizado con población exclusivamente diabética y en prevención primaria. En la actualidad disponemos de diversos metaanálisis, con sus limitaciones en cuanto a la metodología y derivadas de los propios ensayos incluidos, que señalan, con una aceptable

consistencia, un efecto favorable de las estatinas en la prevención primaria, incluso en los subgrupos de población señalados que clásicamente eran excluidos de los ensayos clínicos (ancianos, mujeres y diabéticos). Además, se despejaron las dudas sobre una mayor incidencia de cáncer o de mortalidad por otras causas asociadas al tratamiento con estatinas. A estos estudios de eficacia clínica y de seguridad se han unido en los últimos años los análisis de coste-efectividad y coste-beneficio con resultados controvertidos y muy discutidos, pero que en su mayoría muestran resultados favorables a un uso más amplio de las estatinas, incluso en población de mucho menor riesgo.

Pero ¿dónde están, pues, las principales incertidumbres en el uso de las estatinas en prevención primaria, y en particular en los pacientes con diabetes? Queda claro que la eficacia y el balance riesgo-beneficio de las estatinas está fuera de toda duda para la reducción de las cifras de distintas fracciones lipídicas y de eventos cardiovasculares, e incluso mortalidad, en población de alto riesgo vascular. Y es en este último extremo, en el riesgo vascular basal, donde radica uno de los aspectos claves para la correcta indicación de las estatinas, pues este riesgo condiciona su eficacia y su coste-efectividad.

Efectivamente, todos los análisis de eficacia han demostrado de forma consistente que la eficacia clínica de las estatinas para la reducción de eventos vasculares mantiene una relación lineal y positiva con el riesgo vascular basal, y que esta es mucho más robusta que la que muestra con las cifras del colesterol total o de cualquiera de sus fracciones o ratios.

De aquí deriva una de las grandes limitaciones para la extrapolación de los datos extraídos de los ensayos clínicos realizados con estatinas, la gran mayoría de ellos derivados de población anglosajona. Como sabemos, los riesgos varían entre las distintas poblaciones en función de otros factores de exposición; así, el riesgo atribuible poblacional de cardiopatía isquémica asociado a la dislipemia es del 31 % en Estados Unidos, del 19 % en Europa y del 9 % en España.

Precisamente por ello, el beneficio de las intervenciones sobre la dislipemia depende más del riesgo vascular del individuo que de las cifras lipídicas por sí solas. Y esto nos lleva a otro aspecto polémico, como es el de establecer la metodología para estimar el riesgo vascular del individuo, los puntos de corte para definir el riesgo alto y sus modificadores. Es bien conocida la limitada concordancia entre las distintas funciones de riesgo y la gran variabilidad del rendimiento de estas.

Pero frente a estos factores, bien conocidos y ampliamente argumentados en la literatura, en los últimos años, e incluso meses, han surgido nuevos elementos de confusión. Recientemente hemos asistido, como ya se ha señalado, a una proliferación de estudios de coste-efectividad y coste-eficiencia a favor de un uso más amplio de las estatinas. También hemos conocido publicaciones que señalan una mayor incidencia de los efectos adversos ya conocidos de la estatinas, así como de otros efectos nuevos no identificados previamente (algunos bien documentados, como la diabetes *de novo*, y otros más cuestionados como las cataratas, el deterioro cognitivo, el aumento de peso o la disminución de actividad física). Además, se han planteado serios cuestionamientos a la hipótesis lipídica y al lema «cuanto más bajo, mejor», y se han propuesto nuevos objetivos terapéuticos: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) frente a riesgo vascular o incluso colesterol no-HDL (lipoproteínas de alta densidad). Finalmente, también hemos asistido a una encendida polémica sobre la necesidad de una utilización mayor de dosis altas de estatinas y a modificaciones muy sustanciales en los umbrales de riesgo para iniciar el tratamiento farmacológico.

Por otro lado, se ha de señalar que todas estas cuestiones se acentúan ante la diabetes, añadiéndose otras tales como la muy escasa disponibilidad de funciones de estimación de riesgo calibradas para nuestra población diabética, la controversia de la equivalencia a riesgo alto por la mera consideración de diabetes, la distinta capacidad predictiva de las fracciones lipídicas, etc. Todo ello hace que el abordaje de la dislipemia en el paciente con diabetes en prevención primaria no deje de ser un reto.

Muchas de estas cuestiones se han materializado en las nuevas recomendaciones de las últimas guías de Estados Unidos (American College of Cardiology [ACC]/American Heart Association [AHA] 2013) y de Europa (European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society 2011, V Task Force 2012 y National Institute for Health and Care Excellence 2014), con estrategias de intervención en muchos casos encontradas y con argumentaciones dispares, aunque basadas en los mismos estudios.

Pero la confusión aumenta cuando se conoce que con las nuevas recomendaciones (ACC/AHA) se estima que en Estados Unidos se deberían tratar unos 45 millones de personas más de las actualmente tratadas, en el Reino Unido 12 millones, y en el norte de Europa a casi todos los varones y al 66 % de las mujeres mayores de 55 años. Ante estos datos, la polémica en los foros científicos ha sido extraordinariamente intensa en ambos continentes. Y también en ambos continentes la polémica saltó a los medios de comunicación, con la correspondiente alarma social que obligó a que algunas instituciones políticas (en Estados Unidos y Reino Unido) se interesaran por la legitimidad de estas recomendaciones y por la independencia de los paneles de expertos que las elaboraron, fenómeno que cuenta con escasos antecedentes.

En este escenario de incertidumbres, de nuevas evidencias y de nuevas recomendaciones, resulta muy oportuno el presente monográfico, que con sus contenidos, elaborados por acreditados autores, nos ayudará a esclarecer muchos de los extremos aquí señalados, a ofrecer a nuestros pacientes un abordaje terapéutico responsable y a la utilización de las estatinas atendiendo a los obligados criterios de eficacia, seguridad, coste y preferencias.

Resulta evidente que la tendencia de las actuales recomendaciones es hacia un mayor empleo de las estatinas. Estos fármacos han probado una eficacia y seguridad sin parangón en la prevención cardiovascular, pero no cabe duda de que el tratamiento personalizado, basado en el riesgo cardiovascular, es un enfoque sencillo, seguro, más eficaz y basado en la evidencia actual.

¿Deben tratarse todos los pacientes con diabetes en prevención primaria? Guías americanas frente a guías europeas

Manuel Antonio Ruiz Quintero

Médico EAP. Centro de Salud de Agost, Alicante. Miembro redGDPS

La diabetes mellitus por sí sola es un factor independiente de riesgo cardiovascular; además, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se asocia con una altísima frecuencia a la hipertensión, la dislipemia y la obesidad abdominal, lo que conlleva un riesgo cardiovascular muy elevado, especialmente en mujeres y si coexiste con síndrome metabólico.

El tratamiento de la dislipemia forma parte del tratamiento integral del paciente con riesgo cardiovascular elevado, como ocurre en el diabético. La enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica es un trastorno crónico que se desarrolla de manera insidiosa a lo largo de la vida y suele estar avanzada cuando aparecen los síntomas, por lo que la frontera entre prevención primaria y secundaria en cierto modo es ficticia, ya que puede cambiar simplemente en un segundo, el momento de producirse un evento cardiovascular. Pero dado que en los estudios de ensayos clínicos este criterio forma parte de la selección de pacientes, está ampliamente aceptado.

Menos conocido es que, usando el modelo IMPACT (International model for policy analysis of commodities and trade) para el análisis del conjunto de datos, Unal et al.¹ concluyen que la mitad de la reducción de la mortalidad puede atribuirse a la disminución en población sin enfermedad coronaria previa. El tratamiento de los tres factores de riesgo principales: hipertensión arterial (HTA), dislipemia y tabaco, tuvo un impacto en la mortalidad cuatro veces mayor en pacientes en prevención primaria que en secundaria.

El colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) predice mejor el riesgo coronario que el colesterol total (CT) y se considera patrón oro para decidir la intervención farmacoterapéutica (cambios de estilo de vida y fármacos antidislipémicos).

GUÍAS AMERICANAS FRENTE A GUÍAS EUROPEAS: FIRE AND FORGET VERSUS TREAT FOR TARGET

El Adult Treatment Panel III (ATP III) del National Cholesterol Education Program y las guías europeas publicadas respectivamente en 2011 (dislipemia) y 2012 (riesgo cardiovascular) por la European Society of Cardiology (ESC) y la European Atherosclerosis Society (EAS) coincidían en que el descenso del c-LDL es el eje del tratamiento, con puntos objetivos, a conseguir por los pacientes dependiendo de su nivel de riesgo^{2,3}.

En 2013 la publicación de la guía del American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) para el tratamiento del colesterol⁴ tuvo gran impacto entre los profesionales por el cambio que supuso pasar de ser colesterolocéntricos a estatinocéntricos, pero, sobre todo, por el abandono de los objetivos de c-LDL. Esta guía es aplicable tanto en prevención primaria como secundaria, con la excepción de pacientes con insuficiencia cardíaca clase II-IV de la New York Heart Association o los pacientes con enfermedad renal terminal en diálisis.

Participa también de este planteamiento estatinocéntrico la guía KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), que marca las nuevas directrices en la enfermedad renal crónica y recomienda iniciar el tratamiento con estatinas en dosis fija sin objetivo de c-LDL⁵. Las excelentes reflexiones de Lobos Bejarano et al.⁶, sobre el contenido de la totalidad de las guías, nos llevan a reafirmar que abandonar la estrategia según objetivos de c-LDL podría tener un impacto negativo en la práctica clínica, creando cierta confusión e inseguridad entre los profesionales. Asimismo, el menor seguimiento puede debilitar la adherencia de los pacientes. La guía ACC/AHA solo entiende la utilidad del seguimiento para este último punto, la adherencia al tratamiento.

Otra diferencia entre ambas guías es la tipificación de las recomendaciones, al utilizar el sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) la americana, y seguir la europea la formulación clásica: clase de recomendación (I, IIa, IIb, III) y nivel de evidencia (A, B, C).

En el paciente diabético la alteración lipídica más frecuente se caracteriza por la presencia de unos niveles de triglicéridos elevados, niveles bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y un c-LDL normal o discretamente elevado. Las partículas de c-LDL en los diabéticos son más pequeñas y densas, con mayor susceptibilidad a la oxidación y gran poder aterogénico. Por ello la europea contempla el c-HDL como posible modificador del riesgo cardiovascular, mientras que no lo hace la americana.

La europea acepta el tratamiento combinado con ezetimiba (evidencia IIb) y otros hipolipemiantes (como los fibratos útiles en casos de c-HDL bajo y triglicéridos elevados).

La guía estadounidense incluye la diabetes mellitus y el tratamiento de la HTA entre las variables predictivas, además de las incluidas en la europea: edad, CT, presión arterial sistólica y tabaquismo.

No todo son divergencias entre las guías: el papel central del c-LDL para el diagnóstico y tratamiento y el reconocimiento de las estatinas como los fármacos indiscutibles son comunes a ambas.

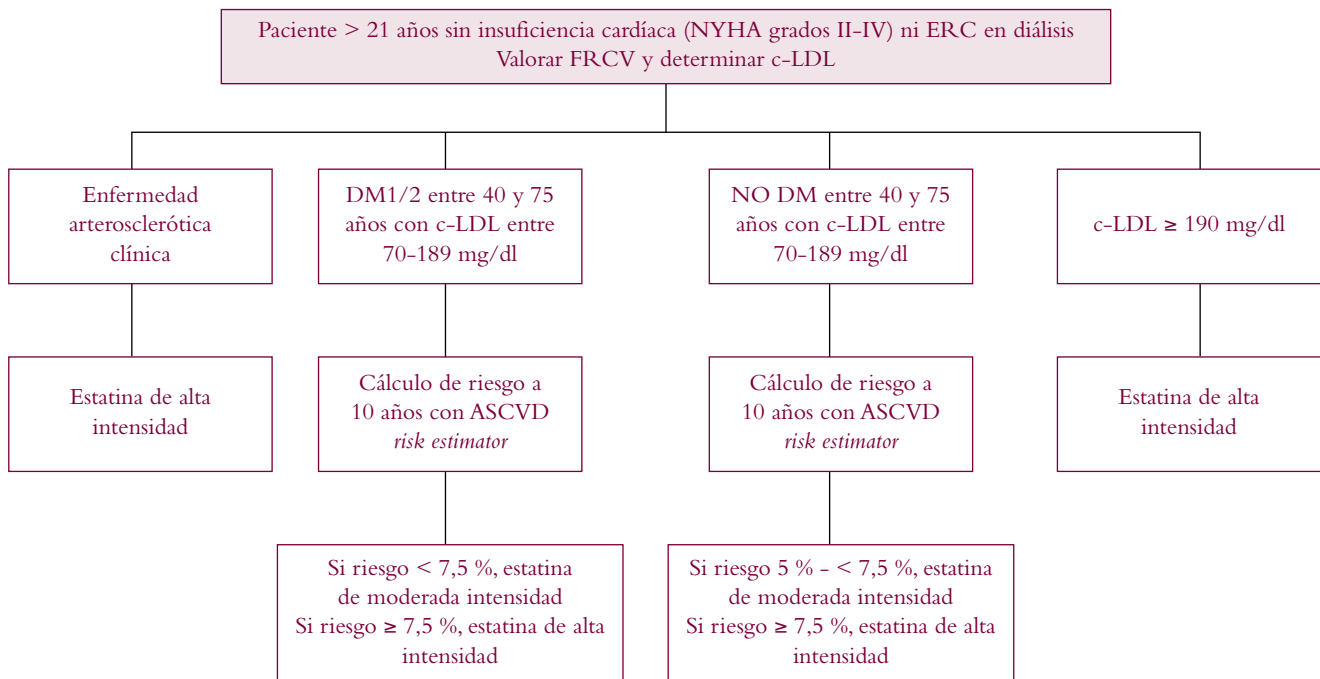
Si nos centramos en el paciente diabético, las guías europeas para la prevención cardiovascular lo califican en dos niveles de riesgo:

- Riesgo muy alto: pacientes con DM2 y algún otro factor de riesgo cardiovascular, pacientes con DM1 y lesión de órganos diana (como microalbuminuria).
- Riesgo alto: pacientes con DM2 sin otro factor de riesgo cardiovascular.

Los objetivos de control, según las guías europeas, para los pacientes con riesgo cardiovascular muy alto para el c-LDL son < 70 mg/dl ($< 1,8$ mmol/l) o una reducción $\geq 50\%$ de los valores basales. Para personas con riesgo alto debe considerarse un valor objetivo de c-LDL < 100 mg/dl ($< 2,5$ mmol/l).

Las directrices de la ACC/AHA de 2013 recomiendan tratar a cuatro grandes grupos de pacientes de prevención primaria y secundaria con estatinas, utilizando una aplicación para el cálculo del riesgo cardiovascular, el ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease) *risk calculator*, basada en la puntuación de riesgo de Framingham (población norteamericana) (figura 1).

Figura 1. Algoritmo de tratamiento según la Guía ACC/AHA 2013



ASCVD: Atherosclerotic Cardiovascular Disease; c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; FRCV: factor de riesgo cardiovascular; NYHA: New York Heart Association.

En la guía ACC/AHA de 2013, ya quedó claro que los diabéticos acotados en una banda de edad (40-75 años) deben ser tratados todos con estatinas. La diferencia estriba en la elección de la estatina a utilizar, de intensidad alta para los pacientes diabéticos con un riesgo a 10 años $\geq 7,5\%$, calculado con el ASCVD *risk* calculator, y de moderada intensidad para los diabéticos con riesgo $< 7,5\%$.

La terapia con estatinas es dependiente del riesgo (tabla 1).

El punto más débil de las guías americanas es su calculadora de riesgo. El Rotterdam Study⁷ demuestra que el ASCVD *risk calculator* sobrestima el riesgo a 10 años de un 75 % a un 150 %. La consecuencia es el tratamiento de más individuos, incluso con estatinas de potencia alta-mediana, y dosis mayores de las necesarias. Este hecho precisa ser revisado y en un futuro realizar las correcciones oportunas.

Tras la aparición de estas guías, se produce un cambio consustancial, la recomendación de tratamiento con dosis moderadas y altas de estatinas de inicio, no teniendo en cuenta la variabilidad individual de respuesta a las mismas, que permitiría, en la guía europea al menos, un aumento progresivo de dosis, basándonos en la sensibilidad individual de respuesta a las estatinas (respondedores frente a los que no lo son), como demostró Pedro Botet J⁸.

Los pacientes con DM2 que podrían no requerir tratamiento hipolipemiente serían aquellos menores de 40 años de edad, con diabetes de corta duración, sin otros factores de riesgo ni complicaciones y con c-LDL $< 2,5$ mmol/l (< 100 mg/dl)⁹.

El beneficio del tratamiento con estatinas en el paciente diabético en prevención primaria ha sido puesto de mani-

fiesto en los estudios CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study)¹⁰, HPS (Heart Protection Study) y ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-lipid lowering arm)¹¹, que apoyan el uso de estatinas en este tipo de pacientes. El metaanálisis más reciente de la Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTT), que incluyó 27 estudios y más de 170 000 pacientes, confirmó que la reducción de la ECV depende del nivel de c-LDL conseguido¹². Este metaanálisis (CTT) indica que los pacientes con DM2 se benefician del tratamiento dislipémico, produciéndose una disminución del riesgo relativo de manera similar a los no diabéticos, pero el DM2 tiene un riesgo absoluto más elevado, por lo tanto el beneficio absoluto será mayor.

Los estudios de prevención primaria incluían pocas mujeres, por lo que se presentaban dudas sobre la eficacia de las estatinas en este grupo poblacional. Los metaanálisis de CTT¹³ y de Brugs¹⁴ no encontraron diferencias en cuanto a los efectos del tratamiento entre varones y mujeres. Por ello, debe considerarse el uso de estatinas para la prevención primaria en mujeres con riesgo cardiovascular alto del mismo modo que en varones.

En 2010 se publicó un metaanálisis elaborado por Sattar et al.¹⁵, cuyo objetivo era valorar si la terapia con inhibidores de la HMGCoA (hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A) reductasa (estatinas) estaba asociada a un incremento del riesgo de desarrollar diabetes de nueva aparición. La terapia con estatinas se asoció a un 9 % de incremento en el riesgo, aunque se consideró asumible en comparación con la importancia de la disminución del riesgo de episodios cardiovasculares, un 16 %, con el tratamiento intensivo con estatinas¹⁶. El riesgo de desarrollar diabetes es mayor con el empleo de dosis altas de estatinas.

Tabla 1. Valoración de estatinas según la eficacia (American College of Cardiology/American Heart Association)

Intensidad alta	Intensidad media	Intensidad baja
Atorvastatina (40*) 80 mg	Atorvastatina 10 a 20 mg	Pravastatina 10 a 20 mg
Rosuvastatina 20 a 40 mg	Rosuvastatina 5 a 10 mg	Lovastatina 20 mg
	Simvastatina ⁺⁺ 20 a 40 mg	<i>Simvastatina 10 mg</i>
	Pravastatina 40 a 80 mg	<i>Fluvastatina 20 a 40 mg</i>
	Lovastatina 40 mg	<i>Pitavastatina 1 mg</i>
	Fluvastatina XL 80 mg	
	<i>Fluvastatina 40 mg cada 12 horas</i>	
	<i>Pitavastatina 2 a 4 mg</i>	

* Evidencia en un solo ensayo clínico: reducción de dosis de atorvastatina 80 mg en intolerantes (IDEAL).

⁺⁺ No se recomiendan dosis más altas por la incidencia de efectos adversos.

En cursiva, dosis de estatinas aprobadas por la Food and Drug Administration, pero no verificadas en los ensayos clínicos revisados.

¿El uso de estatinas deteriora el control glucémico en los diabéticos? En el metaanálisis de Zhou¹⁷ el tratamiento con estatinas no tenía influencia significativa sobre la hemoglobina glucosilada (HbA1c), la glucemia basal, el índice de masa corporal, la insulinemia en ayunas ni el HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment insulin resistance). Sin embargo, el análisis de subgrupos mostró efecto significativo en detrimento de las estatinas de alta potencia sobre la HbA1c, aunque esto no es suficiente para no recomendar su uso en pacientes con riesgo cardiovascular alto.

El planteamiento de las guías europeas ha recibido un espaldarazo con los resultados del IMPROVE-IT (IMproved Reduction of Outcomes Vytorin Efficacy International Trial), presentados en el congreso de la AHA de Chicago el pasado 17 de noviembre 2014. Por primera vez en un estudio, con 18 144 pacientes de alto riesgo, con un 27 % de diabéticos, con un c-LDL medio al inicio del tratamiento de 95 mg/dl, en un brazo de tratamiento ezetimiba con simvastatina, y en el otro simvastatina sola, se produjo un 42 % de pérdidas en ambos brazos. El grupo de simvastatina redujo su c-LDL a 69,9 mg/dl, frente a los 53,2 mg/dl en el grupo de ezetimiba con simvastatina. Esta bajada de 17 mg/dl de promedio se asoció con una reducción significativa de la tasa de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular de un 2 % (34,7 % para la simvastatina sola frente a 32,7 % para ezetimiba más simvastatina), lo que representó 270 eventos menos en siete años de seguimiento, lo que supone un NNT de 50 (número necesario de pacientes a tratar para evitar un evento). No hubo diferencias en el c-HDL ni en la proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us), considerada un marcador mayor de riesgo cardiovascular.

A la vista de los resultados, algunos autores refuerzan la necesidad de ensayos clínicos de punto final, dado que en

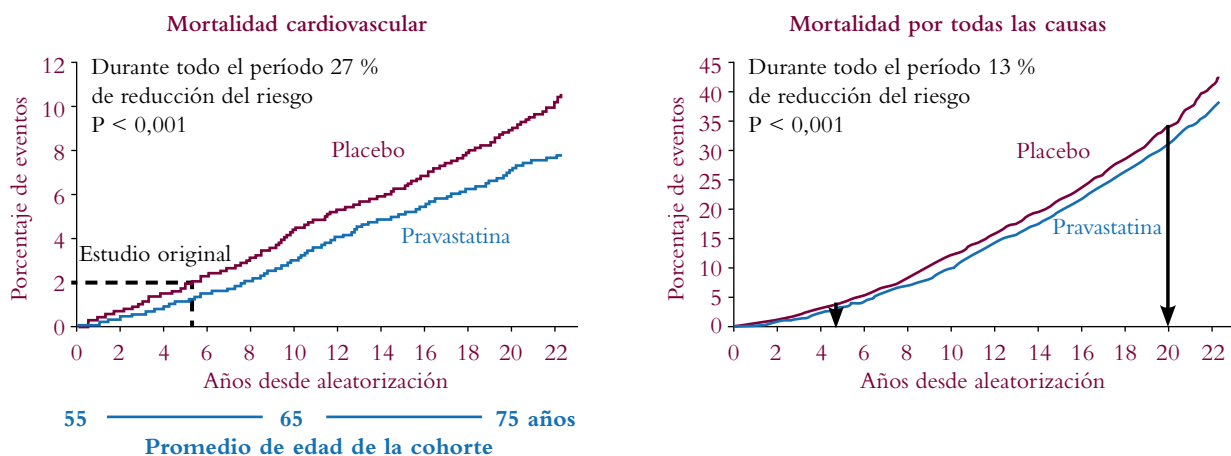
anteriores estudios el fármaco (ezetimiba) evaluado por criterios indirectos (espesor íntima-media carótida por ultrasonido) no obtuvo hallazgos significativos, pero lo ha logrado ahora. Este estudio refuerza el planteamiento de los triadlistas (CTT) y el estudio IMPROVE-IT cae en la línea de regresión que indica cuanto menos c-LDL, mejor.

Recientemente se han comunicado datos sobre el seguimiento a 20 años del WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study)¹⁸, el estudio escocés de tratamiento de dislipemia con pravastatina 40 mg en pacientes diabéticos en prevención primaria. Parece existir también un efecto herencia (*legacy*) en el tratamiento de la dislipemia en el diabético, con disminución de las muertes de causa cardiovascular y disminución de la mortalidad por todas las causas mantenida en el tiempo, lo cual nos lleva a añadir un cuanto más bajo mejor el cuanto antes, mejor (figura 2).

CONCLUSIONES

- A día de hoy todos los pacientes diabéticos, salvo excepciones, deben recibir una estatina.
- En el momento actual podemos concluir que la publicación de estas guías refuerza el papel del c-LDL como objetivo diagnóstico, terapéutico y de control.
- Las estatinas son el pilar fundamental del tratamiento, si bien la evidencia del IMPROVE-IT abre la puerta al tratamiento asociativo de estatina y ezetimiba.
- Tal como preconizan las guías europeas para pacientes de muy alto y alto riesgo, como es el caso del diabético en prevención primaria, es más eficiente para la práctica clínica habitual trabajar con base en objetivos control de c-LDL.

Figura 2. Seguimiento a largo plazo de estudio con estatina. Experiencia del WOSCOPS



- Las guías europeas presentan una estratificación del riesgo mejor validada que las propuestas por la estadounidense, dado que solo está basada en ensayos clínicos aleatorizados, sin una integración de toda la evidencia científica disponible.
- Una última reflexión: resultados del estudio DYSIS-España¹⁹ muestran que la mayoría de los pacientes con diabetes en tratamiento con estatinas no alcanzan los

objetivos lipídicos recomendados y/o presentan una elevada frecuencia de valores alterados de c-HDL y triglicéridos. Este estudio muestra la existencia de importantes diferencias entre las recomendaciones de las guías y la práctica clínica, así como la necesidad de un tratamiento más intensivo e integral de la dislipidemia en los pacientes en alto riesgo, especialmente en diabéticos, para reducir de forma eficaz el riesgo cardiovascular en ellos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Unal B, Critchley JA, Capewell S. Modelling the decline in coronary heart disease deaths in England and Wales, 1981-2000: comparing contributions from primary prevention and secondary prevention. *BMJ* 2005;331:614.
2. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
3. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635-701.
4. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2889-934.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:259-305.
6. Lobos Bejarano JM, Galve E, Royo-Bordonada MA, Alegría Ezquerro E, Armario P, Brotons Cuixart C, et al. Posicionamiento del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular y la Sociedad Española de Cardiología en el tratamiento de las dislipemias. Divergencia entre las guías europea y estadounidense. *Rev Esp Cardiol* 2014;67:913-9.
7. Kavousi M, Leening MJ, Nanchen D, Greenland P, Graham IM, Steyerberg EW, et al. Comparison of application of the ACC/AHA guidelines, Adult Treatment Panel III guidelines, and European Society of Cardiology guidelines for cardiovascular disease prevention in a European cohort. *JAMA* 2014;311(14):1416-23.
8. Pedro-Botet J, Schaefer EJ, Bakker-Arkema R G, Black DM, Stein EM, Corella D, et al. Apolipoprotein E genotype affects plasma lipid response to atorvastatin in a gender specific manner. *Atherosclerosis* 2001;158:183-93.
9. Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Dunn SP, Urbina EM. Review of clinical practice guidelines for the management of LDL-related risk. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(2):196-206.
10. 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.
11. 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.
12. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. 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(9841):581-90.
13. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
14. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp R G, 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.
15. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a

- collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375(9716):735-42.
16. Preiss D, Seshasai SR, 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(24):2556-64.
 17. Zhou Y, Yuan Y, Cai RR, Huang Y, Xia WQ, Yang Y, et al. Statin therapy on glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14(12):1575-84.
 18. Packard CJ, Ford I, Murray H, McCowan C. Lifetime clinical and economic benefits of statin-based LDL lowering in the 20-year follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study. American Heart Association 2014 Scientific Sessions; November 18, 2014.
 19. Millán J, Alegría E, Guijarro C, Lozano JV, Vitale GC, González-Timón B, et al. Dislipemia en población diabética tratada con estatinas. Resultados del estudio DYSIS en España. *Med Clin (Barc)* 2013;141:430-6.

¿Es necesario calcular el riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes tipo 2?

Antonio Rodríguez Poncelas

EAP Anglès. Gerència Territorial de Girona. Institut Català de la Salut

La prevención primaria de la enfermedad cardiovascular (ECV) requiere la valoración conjunta de los diferentes factores de riesgo vascular (FRV), clásicamente el consumo de tabaco, la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia, con dos objetivos principales: identificar a las personas de alto riesgo cardiovascular (RCV) y definir el tipo e intensidad de las intervenciones que se deben realizar. Estos FRV habitualmente se presentan asociados, por lo que se recomienda realizar una valoración global del RCV. Definimos el RCV como la probabilidad de presentar una ECV en un período de tiempo determinado, generalmente diez años, y se expresa como el porcentaje de personas que presentarán una ECV en este espacio de tiempo. El punto de corte a partir del cual consideramos que una persona presenta un RCV elevado se determina por la similitud del riesgo con las personas que han presentado una cardiopatía isquémica. Algunas funciones, la ecuación de Framingham y las adaptadas a diferentes países, valoran solo el riesgo coronario, aunque se han introducido modificaciones para poder determinar el RCV total¹. Las guías europeas recomiendan el cálculo del RCV total².

ESTIMACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

La identificación de los pacientes de alto riesgo se realiza mediante la utilización de las tablas o ecuaciones de riesgo. Todas ellas son instrumentos de medida y no tienen que ser consideradas como el único elemento a la hora de tomar decisiones clínicas en una persona concreta. Son herramientas de apoyo y no han de sustituir nunca el juicio clínico. La utilidad de la función de RCV va más allá de la administración, o no, de fármacos para la hipercolesterolemia y permite tener una visión del riesgo total. Puesto que la eficiencia de la intervención es mayor en los individuos de elevado RCV, la prioridad es realizar las intervenciones en estas personas. Diferentes estudios han

demostrado que estas funciones de riesgo sobrestiman el RCV cuando se aplican a otras poblaciones³, por lo que es necesaria su adaptación a la realidad epidemiológica de cada país⁴ y precisan una validación en la población donde se van a aplicar³. La validez de estas funciones de riesgo se fundamenta en su capacidad de diferenciar a los individuos que van a tener la enfermedad de los que no y en el cálculo preciso de la probabilidad de que ocurra una ECV. La limitación más importante de las funciones de riesgo es su baja sensibilidad, de manera que gran parte de los acontecimientos coronarios o cardiovasculares se presentan en el grupo de la población con riesgo intermedio⁵. La función de Framingham calibrada³ y validada⁴ por el grupo REGICOR (Registre Gironí del Cor) dispone de una tabla para la población con diabetes, por lo que se recomienda su utilización en los pacientes con diabetes. A pesar de las limitaciones de la estimación del RCV, la mayoría de las guías de práctica clínica recomiendan su determinación.

RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA DIABETES TIPO 2

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se asocia con un aumento del RCV, dos veces mayor al de las personas sin DM2⁶⁻⁸, pero no todos los diabéticos tienen el mismo RCV. Así, en los diabéticos sin otros FRV asociados y con poco tiempo de evolución, el riesgo de presentar ECV podría ser menor al de aquellos con varios FRV y más tiempo de evolución^{9,10}. Algunos estudios consideran que la edad de inicio y la duración de la DM2 influyen en el curso de la enfermedad y que, a partir de los diez años de evolución, el riesgo coronario podría equipararse al de los pacientes que han tenido una cardiopatía isquémica^{11,12}. Se recomienda utilizar las funciones de RCV para identificar a aquellos pacientes con DM2 sin ECV que presentan mayor RCV y podrían beneficiarse más de la intensificación del tratamiento^{13,14}.

FUNCIONES PARA CALCULAR EL RIESGO CARDIOVASCULAR

Actualmente disponemos de varias funciones de riesgo para calcular el RCV; entre ellas destacan: el modelo basado en la cohorte poblacional de Framingham¹⁵ y el modelo de Framingham adaptado a población española realizada por el REGICOR³. La función de riesgo Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)¹⁶ considera la diabetes como un equivalente de RCV elevado. Un riesgo de muerte cardiovascular $\geq 5\%$ obtenido con la tabla del SCORE determina un RCV alto. Esta ecuación estima el riesgo de mortalidad cardiovascular a diez años en la población de 35-64 años, pero solo predice episodios mortales sin incluir la morbilidad cardiovascular.

FUNCIONES ESPECÍFICAS PARA CALCULAR EL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

En el modelo de Framingham adaptado a la población española (REGICOR) el porcentaje de participantes con diabetes era muy bajo, un 16,4%, con una media de 56,3 años y probablemente con pocos años de evolución. Se han desarrollado otras funciones de RCV exclusivamente a partir de una cohorte de pacientes con DM2, el UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)¹⁷ y recientemente el ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation)¹⁸, pero son necesarios estudios para validar estas tablas en nuestra población.

POSIBILIDAD DE MEJORAR LA PREDICCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Una de las limitaciones de las funciones es que el número de factores que consideran es reducido. Varios factores que actualmente no figuran en las funciones de RCV, como los antecedentes familiares de ECV, el filtrado glomerular o

la albuminuria, podrían contribuir a mejorar la predicción, sobre todo en aquellos individuos que presentan un riesgo intermedio. El estudio ADVANCE incorporó nuevas variables predictoras que no figuraban en las ecuaciones de Framingham y UKPDS. Es probable que los modelos basados en población diabética ofrezcan una mejor predicción del RCV que los basados en la población general. Además de los FRV clásicos (hipertensión arterial, hipercolesterolemia y tabaquismo), hay otros factores que influyen en el pronóstico de un individuo: antecedentes familiares de ECV precoz, años de evolución de la diabetes, niveles de hemoglobina glucosilada, hemoglobina plasmática, frecuencia cardíaca, presencia de enfermedad renal crónica, retinopatía diabética, presencia de fibrilación auricular y la actividad física realizada. La inclusión de nuevos factores de riesgo podría aumentar la capacidad predictiva de las funciones de estimación de RCV, si bien los estudios que han explorado esta posibilidad no son aún consistentes. Futuros estudios deben determinar si la incorporación de estos nuevos factores puede mejorar la predicción del RCV en la DM2.

PUNTOS CLAVE

1. Se recomienda estimar el RCV mediante las tablas Framingham-REGICOR a todos los pacientes diabéticos, excepto en las siguientes situaciones: diabéticos en prevención secundaria; diabéticos con colesterol total > 320 mg/dl y/o colesterol LDL > 240 mg/dl; diabéticos con hipercolesterolemia familiar o dislipemias genéticas; diabéticos con más de diez años de evolución; diabéticos con una estimación del filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73 m² y/o un cociente albúmina-creatinina ≥ 300 mg/g.
2. Aquellos diabéticos que presentan antecedentes familiares de ECV precoz, retinopatía diabética proliferativa o un índice tobillo/brazo $< 0,9$ deben reclasificarse en un grupo de riesgo superior: de bajo a intermedio, de intermedio a alto, o de alto a muy alto.
3. En la DM2 consideramos un RCV alto si es ≥ 10 según la tabla de Framingham-REGICOR.

BIBLIOGRAFÍA

1. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-53.
2. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. Fourth Joint Task Force of European and other

Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2007;14 Suppl 2:E1-40.

3. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cerdón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:253-61.

4. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health* 2003;57:634-8.
5. Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. Relative validity of the 10-year cardiovascular risk estimate in a population cohort of the REGICOR study. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:385-94.
6. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. The Emerging Risk Factors Collaboration. *N Engl J Med* 2011;364:829-84.
7. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-22.
8. Nwaneri C, Cooper H, Bowen-Jones D. Mortality in type 2 diabetes mellitus: magnitude of the evidence from a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 2013;13:192-207.
9. Cano JE, Baena-Díez 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;33:2004-9.
10. Boyko EJ, Meigs JB. Does diabetes always confer coronary heart disease risk equivalent to a prior myocardial infarction?: implications for prevention. *Diabetes Care* 2011;34:782-4.
11. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2001;161:1717-23.
12. Fox CS, Sullivan L, D'Agostino RB Sr, Wilson PW; Framingham Heart Study. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2004;27:704-8.
13. Bulugahapitiya U, Siyambalapatiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2009;26:142-8.
14. 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;170:1037-44.
15. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
16. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al.; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24(11):987-1003.
17. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM; United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 2001;101:671-9.
18. Kengne AP, Patel A, Colagiuri S, Heller S, Hamet P, Marre M, et al.; ADVANCE Collaborative Group. The Framingham and UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk equations do not reliably estimate the probability of cardiovascular events in a large ethnically diverse sample of patients with diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon-MR Controlled Evaluation (ADVANCE) Study. *Diabetologia* 2010;53:821-31.

¿Cuál es el mejor parámetro para evaluar el riesgo y el grado de control: colesterol LDL, colesterol no-HDL u otro?

Adalberto Serrano Cumplido

Médico de familia. Centro de Salud de Repelega. Portugalete (Bizkaia)

INTRODUCCIÓN

Desde que fueron publicadas las primeras directrices del NCEP¹ (National Cholesterol Education Programme) sobre el manejo de la dislipemia, el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) fue adoptado como el parámetro lipídico que mejor se relacionaba con el riesgo cardiovascular, mostrándose como el principal objetivo para controlar. A lo largo de los últimos 25 años, se ha venido observando el claro beneficio que la reducción de los niveles de c-LDL conlleva en la disminución del riesgo cardiovascular de origen isquémico, beneficio más manifiesto en aquellos pacientes que tienen inicialmente un mayor riesgo cardiovascular. A raíz de ello, han surgido numerosas guías editadas por múltiples sociedades científicas que han ido modificándose a la sombra de los nuevos conocimientos aportados por la investigación desarrollada. Esto nos ha llevado a la mejor identificación de los pacientes susceptibles de ser tratados, a la posibilidad de actuar de una manera más precoz e intensiva sobre las diferentes lipopartículas, al mejor conocimiento de las complicaciones debidas al uso de fármacos hipolipemiantes y de las posibles interacciones de ellos. Sin embargo, a pesar del vasto conocimiento acumulado en este tiempo, siempre surgen nuevas incertidumbres que pueden provocar una cierta confusión en la toma de decisiones que, en ocasiones, pueden ser contraproducentes para el paciente. Una de estas cuestiones es: ¿cuál es el mejor parámetro para evaluar el riesgo y el grado de control de la dislipemia?

PARÁMETROS LIPÍDICOS EN EL MANEJO DE LA DISLIPEMIA EN EL RIESGO CARDIOVASCULAR

Tanto el perfil como el metabolismo lipídico son altamente complejos y cambiantes, en función de diferentes situaciones que abarcan los tratamientos a los que esté sujeto el paciente, incluidos los fármacos hipoglucemiantes que estuviera tomando^{2,3}.

Los niveles de c-LDL son los que clásicamente se han venido recomendando como objetivo lipídico en el control del riesgo cardiovascular, y así lo hacen la Sociedad Española de Arteriosclerosis y la European Atherosclerosis Society. Sin embargo, también se han incluido otros parámetros lipídicos en la valoración del riesgo. Así, las tablas Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE)⁴ incluyen los niveles de colesterol total, aportando otra tabla en la que además del colesterol total discrimina el riesgo por los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL). La reciente tabla de riesgo incorporada en las guías del American College of Cardiology/American Heart Association de 2013 para el control de la hipercolesterolemia^{5,6} incluye tanto el colesterol total como el c-HDL. La tabla QRISK2⁷, recomendada por la guía del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)⁸ para el cálculo del riesgo cardiovascular en el paciente diabético tipo 2 (DM2) incluye la relación colesterol/c-HDL, mientras que en la tabla del estudio PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster Study)⁹ fueron incluidos los valores de c-LDL, c-HDL y triglicéridos (TG) como factores relacionados con el riesgo de eventos coronarios.

En un intento de mejorar la predicción de enfermedad cardiovascular, se han empleado otros cocientes lipídicos como son el c-LDL/c-HDL o la apolipoproteína (Apo)-B/ApoA1, ajustando así el efecto del colesterol transportado por lipoproteínas aterogénicas frente a las antiaterogénicas. El cociente ApoB/ApoA1 mostró, en el estudio Amoris, que es el parámetro más potente en la predicción del infarto de miocardio fatal¹⁰, así como el que mayor impacto presentaba en la aparición de infarto de miocardio según los datos del estudio INTERHEART (A Global Case-Control Study of Risk Factors for Acute Myocardial Infarction), surgiendo de este último una herramienta de cálculo de riesgo de enfermedad coronaria¹¹.

Pero existen otros parámetros, no accesibles en la práctica clínica diaria, que se muestran como marcadores más sensibles del riesgo de enfermedad cardiovascular, como serían el

número de partículas de LDL¹² o el tamaño de estas^{13,14}. Recientemente, mediante técnica de espectrometría de masas, se ha determinado que las especies lipídicas que contienen triacilglicerol y esteres de colesterol con un doble enlace y un bajo número de carbonos y las que contienen fosfatidil-etanolamina son las que presentan mayor valor predictivo en la valoración del riesgo cardiovascular¹⁵.

COLESTEROL LDL FRENTE A COLESTEROL NO-HDL

Puesto que las guías sobre el manejo de las dislipemias presentan objetivos diferentes (tabla 1), se plantea cuál de estos parámetros refleja de manera más precisa el riesgo cardiovascular del paciente y cuál sería el idóneo para su control (tabla 2).

El colesterol no-HDL aglutina el colesterol que es transportado por lipoproteínas que contienen ApoB (VLDL [lipoproteínas de muy baja densidad], IDL [lipoproteínas de densidad intermedia], LDL, Lp(a) [lipoproteína “a” pequeña] y las lipoproteínas remanentes) y que, en su conjunto, son más aterogénicas que la simple medición del c-LDL. Existe evidencia de que el colesterol no-HDL es mejor predictor del riesgo cardiovascular que el c-LDL y que pudiera ser el objetivo más apropiado en el control de la dislipemia y la reducción del riesgo cardiovascular. En un metaanálisis en el que se incluían 38 153 pacientes en tratamiento con estatinas, aunque tanto el colesterol no-HDL como el c-LDL y la ApoB predecían los eventos cardiovasculares mayores, era el colesterol no-HDL el que lo hacía de una manera más potente. De esta forma, comparando el cuartil

superior con el inferior de cada uno de estos parámetros, se mostraron unas *hazard ratio* de 1,26 (IC 95 %, 1,14-1,39) para el c-LDL, de 1,42 (IC 95 %, 1,29-1,56) para el colesterol no-HDL y de 1,33 (IC 95 %, 1,22-1,45) para la ApoB¹⁹.

Otro problema se asocia al empleo del c-LDL. El valor de los niveles de c-LDL lo obtenemos, habitualmente, a través de la fórmula de Friedewald (c-LDL = colesterol total – c-HDL – TG/5), que presenta algunas inexactitudes. Por ello, la guía de NCEP-ATP III indicaba que los niveles de c-LDL se calcularan mediante la fórmula de Friedewald, salvo que los TG fueran superiores a los 200 mg/dl, en cuyo caso se emplearía como objetivo secundario el colesterol no-HDL. Pero la fórmula de Friedewald también presenta desviaciones en otras circunstancias, como son aquellos pacientes con niveles de c-LDL bajos. Así, cuando los niveles de c-LDL son < 70 mg/dl mediante la fórmula de Friedewald, los niveles de c-LDL medidos directamente presentan incrementos de 9 mg/dl en los sujetos con niveles de TG entre 150-199 mg/dl e incrementos de 18,4 mg/dl cuando los TG se encuentran en niveles entre 200-399 mg/dl²⁰. Una situación especial es la del paciente diabético, puesto que en él a las alteraciones lipídicas cuantitativas hay que añadir las alteraciones cualitativas de las lipoproteínas. De esta manera, la inexactitud en el cálculo del c-LDL mediante la fórmula de Friedewald es mayor en los pacientes con DM²¹, por lo que se han propuesto nuevas fórmulas más complejas para el cálculo del c-LDL en ellos²².

En conclusión, dado el mejor perfil como predictor del riesgo cardiovascular del colesterol no-HDL, la inexactitud del empleo de la fórmula de Friedewald para el cálculo del

Tabla 1. Objetivos en el control lipídico según diferentes guías

NCEP-ATP III	Objetivo primario: c-LDL
	Objetivo secundario: colesterol no-HDL (cuando el nivel de TG sea > 200 mg/dl)
ESC/EAS	Objetivo primario: c-LDL
	Objetivo secundario: colesterol no-HDL (en pacientes con riesgo cardiometabólico)
ADA ¹⁶	c-LDL
ADA/AHA ¹⁷	Objetivo primario: ApoB
	Objetivo secundario: colesterol no-HDL
IAS ¹⁸	Objetivo primario: c-LDL
	Objetivo alternativo: colesterol no-HDL (aportando, cada vez, mayores ventajas)
NICE	Colesterol no-HDL

ADA: American Diabetes Association; AHA: American Heart Association; Apo: apolipoproteína; c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; ESC/EAS: European Society Cardiology/European Atherosclerosis Society; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IAS: International Atherosclerosis Society; NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Programme-Adult Treatment Panel III; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; TG: triglicéridos.

Tabla 2. Ventajas e inconvenientes de los diferentes parámetros lipídicos en el manejo del riesgo cardiovascular

c-LDL	Recomendado por numerosas sociedades científicas como objetivo primario en el control de la dislipemia
	Valorado en múltiples estudios clínicos
	Familiaridad en su uso
	Hay que realizar la extracción en ayunas
	Inexactitud de la fórmula de Friedewald, especialmente en los pacientes con DM2
Colesterol no-HDL	No precisa extracción en ayunas
	Mejor relación con las lipoproteínas aterogénicas
	Mejor predictor del riesgo cardiovascular
	Evita los errores de la fórmula de Friedewald
	Fácil de calcular
ApoB	Possible laxitud de su punto de corte en 30 mg/dl por encima del aconsejado para c-LDL
	Mayor coste

ApoB: apolipoproteína B; c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HDL: lipoproteínas de alta densidad.

c-LDL en el paciente con DM2 y la facilidad del cálculo del nivel de colesterol no-HDL (colesterol no-HDL = colesterol total – c-HDL), parece aconsejable emplear el colesterol no-HDL en el manejo del paciente diagnosticado de DM2.

Al utilizar el valor de colesterol no-HDL como objetivo, este se sitúa en 30 mg/dl por encima del asumido para el objetivo de c-LDL. Sin embargo, al comparar los percentiles de colesterol no-HDL y los de c-LDL, surgen discrepancias en los puntos de corte, especialmente en aquellos sujetos con c-LDL bajo y TG elevados, por lo que sería preciso disminuir los niveles de colesterol no-HDL, al menos en este subgrupo de pacientes²³.

Sea cual sea el parámetro elegido en la práctica clínica, c-LDL o colesterol no-HDL, lo importante será marcar

un objetivo e intentar alcanzarlo, al igual que se hace con otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión, huyendo de la inercia terapéutica, como indican la European Atherosclerosis Society²⁴ y la Sociedad Española de Arteriosclerosis.

PUNTOS CLAVE

- El colesterol no-HDL es un predictor más potente de riesgo cardiovascular que el c-LDL.
- La fórmula de Friedewald presenta inexactitudes en el paciente con DM2.
- Los puntos de corte de colesterol no-HDL se estiman en 30 mg/dl por encima de los aceptados para el c-LDL.

BIBLIOGRAFÍA

1. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. The Expert Panel. Arch Intern Med 1988;148(1):36-69.
2. Keidan B, Hsia J, Katz R. Plasma lipids and anti diabetic agents: a brief overview. The British Journal of Diabetes and Vascular Disease 2002;2:40-3.
3. Shigematsu E, Yamakawa T, Kadonson K, Terauchi Y. Effect of sitagliptin on lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin Med Res 2014;6(5):327-35.
4. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011;32:1769-818.
5. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;63(25):2889-934.

6. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:S49-S73 (aplicación de cálculo de riesgo disponible en: <http://my.americanheart.org/cvriskcalculator> y <http://www.cardiosource.org/en/Science-And-Quality/Practice-Guidelines-and-Quality-Standards/2013-Prevention-Guideline-Tools.aspx>).
7. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008;336:1475-82. (QRISK@2-2014 risk calculator: <http://qrisk.org>)
8. NICE clinical guideline 181. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Disponible en: www.guidance.nice.org.uk/cg181.
9. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) Study. *Circulation* 2002;105:310-5.
10. Jungner I, Sniderman AD, Furberg C, Aastveit AH, Holme I, Walldius G. Does low-density lipoprotein size add to atherogenic particle number in predicting the risk of fatal myocardial infarction? *Am J Cardiol* 2006;97:943-6.
11. McGorrian C, Yusuf S, Islam S, Jung H, Rangarajan S, Avezum A, et al. Estimating modifiable coronary heart disease risk in multiple regions of the world: the INTERHEART Modifiable Risk Score. *Eur Heart J* 2011;32:581-90.
12. Cromwell WC, Otvos JD, Keyes MJ, Pencina MJ, Sullivan L, Vasan RS, et al. LDL particle number and risk of future cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study—Implications for LDL management. *J Clin Lipidol* 2007;1:583-92.
13. Rizzo M, Berneis K. Low-density lipoprotein size and cardiovascular risk assessment. *Q J Med* 2006;99:1-14.
14. Koba S, Yokota Y, Hirano T, Ito Y, Ban Y, Tsunoda F, et al. Small LDL-cholesterol is superior to LDL-cholesterol for determining severe coronary atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2008;15:250-60.
15. Stegeman C, Pechlaner R, Willeit P, Langley S, Mangino M, Mayr U, et al. Lipidomics profiling and risk of cardiovascular disease in the prospective population-based Bruneck study. *Circulation* 2014;129:1821-31.
16. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care* 2014;37 Suppl 1:S14-80.
17. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* 2008;31:811-22.
18. An International Atherosclerosis Society Position Paper: Global Recommendations for the Management of Dyslipidemia. Full Report. Disponible en: http://www.athero.org/download/IASPPGuidelines_FullReport_20131011.pdf
19. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins. A meta-analysis. *JAMA* 2012;307(12):1302-9.
20. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Brinton EA, Toth PP, McEvoy JW, et al. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(8):732-9.
21. Rubiés-Prat J, Reverter JL, Sentí M, Pedro-Botet J, Salinas I, Lucas A, et al. Calculated low-density lipoprotein cholesterol should not be used for management of lipoprotein abnormalities in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993;16:1081-6.
22. Wäagner AM, Sánchez-Quesada JL, Pérez A, Rigla M, Cortés M, Blanco-Vaca F, et al. Inaccuracy of calculated LDL-cholesterol in type 2 diabetes: consequences for patient risk classification and therapeutic decisions. *Clin Chem* 2000;46(11):1830-2.
23. Elshazly MB, Martin SS, Blaha MJ, Joshi PH, Toth PP, McEvoy JW, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol, guideline targets, and population percentiles for secondary prevention in 1.3 million adults. The VLDL-2 study (very large database of lipids). *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1960-5.
24. European Atherosclerosis Society. New guidelines in USA. 2013 ACC/AHA Guidelines on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk. How do they compare with the EAS/ESC Guidelines for the management of dyslipidaemias? Comment by the EAS Guidelines Committee. Disponible en: <http://www.eassociety.org/fileArchive/2011startpage/New%20guidelines%20in%20USA%20-%20EAS%20Comment%20-%202013-12-04.pdf>

Cifras objetivo de colesterol LDL o no-HDL en prevención primaria. ¿Cuáles son sus evidencias?

Patxi Ezkurra Loiola

Centro de Salud Zumaia, Gipuzkoa. Osakidetza. Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud

El nivel plasmático de colesterol es uno de los principales factores de riesgo para la enfermedad coronaria. El impacto de los niveles de colesterol sobre la mortalidad cardiovascular en los países del sur de Europa es muy inferior al de otras naciones (norte de Europa o Estados Unidos)¹.

Diferentes estudios han relacionado distintas fracciones del colesterol con la mortalidad por todas las causas, la mortalidad cardiovascular y la morbilidad cardiovascular. El colesterol de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) se ha calculado siempre por la fórmula de Friedewald, que consiste en la sustracción al colesterol total (CT) del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y de la estimación de las lipoproteínas de muy baja densidad (c-VLDL), que son estimadas como los triglicéridos (TG)/5. Esta fórmula no se usa cuando el nivel de los TG en plasma es mayor de 400 mg/dl, ya que sobrestima la cantidad de c-VLDL e infravaloraría las cifras reales de c-LDL¹. Hasta la fecha en la mayoría de las guías se ha considerado la necesidad de realizarlo en ayunas (al menos 12 horas); sin embargo, estudios corroboran que puede ser igual de válida la cifra obtenida sin guardar el período de ayuno. La guía NICE (National Institute for Health and Care Excellence) considera más adecuada la detección del colesterol no-HDL que se obtiene de restar al CT el c-HDL, obvia los problemas que pueden plantear las cifras de TG y considera que no es necesario guardar ayuno para su obtención, teniendo una relación tan buena o mejor con las variables de morbimortalidad cardiovascular que los niveles de c-LDL².

Ahora bien, hasta fechas recientes la mayoría de los consensos internacionales defendían unas cifras objetivo de c-LDL en prevención primaria y secundaria para la disminución efectiva de la morbimortalidad cardiovascular en población general y en la población con diabetes tipo 2 (DM2)^{1,3}. La Asociación de Diabetes Americana (ADA) en sus propuestas para el año 2014 recomienda que en las personas con DM2 sin enfermedad cardiovascular (ECV) declarada el objetivo debe ser un c-LDL < 100 mg/dl (2,6 mmol/l)

(Evidencia grado B). En prevención secundaria, propone un objetivo de c-LDL < 70 mg/dl (1,8 mmol/l), con una dosis alta de estatina (Evidencia grado B). Si los pacientes tratados con el fármaco no alcanzan el objetivo antes enunciado con las dosis máximas toleradas de estatinas, una reducción del c-LDL del 30-40 % del valor basal es un objetivo terapéutico alternativo (Evidencia grado B)³.

Sin embargo, nos podríamos preguntar si los estudios en que se basan estas evidencias tenían como objetivo obtener unas cifras de c-LDL concretas. No existen trabajos que evalúen la eficacia de intervenciones diseñadas para alcanzar cifras de c-LDL concretas en la prevención primaria de eventos cardiovasculares en población general ni en pacientes con DM2. Aunque se ha demostrado que el descenso del c-LDL está asociado a una disminución del riesgo de eventos coronarios, todos los estudios se han llevado a cabo con una dosis concreta de estatina, sin fijarse una cifra objetivo de c-LDL, es decir, sin ajustar la dosis de estatinas o añadir otros hipolipemiantes para obtener la cifra objetivo de c-LDL³⁻⁵. Sí se han identificado metaanálisis que calculan la reducción de riesgo de ECV por cada mmol (1 mmol = 38,5 mg) que se reduce el nivel de c-LDL, tanto en población general como con DM2, con estatinas frente a placebo⁶⁻⁸. Así, en el metaanálisis del Cholesterol Treatment Trialist (CTT 2008)⁶ en pacientes con DM2 se ha calculado que las estatinas reducen la mortalidad por todas las causas alrededor de un 9 % y un 13 % en la mortalidad cardiovascular, así como un 21 % la morbilidad cardiovascular por cada mmol de reducción en el c-LDL. Sin embargo, estos estudios se han obtenido de simulaciones matemáticas o modelizaciones y no de ensayos clínicos diseñados a tal fin. Los resultados de este análisis coinciden mucho con los obtenidos en otro metaanálisis de De Vries et al.⁹ específicamente diseñado sobre el efecto de las estatinas en estudios de pacientes con DM2 sin ECV y en el que sus resultados constatan que las estatinas reducen los eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores (riesgo relativo [RR]: 0,75; IC 95 %: 0,67-0,95), los ictus fatales y no fatales (RR: 0,69; IC 95 %: 0,51-0,92), el infarto de miocardio fatal

y no fatal (RR: 0,70; IC 95 %: 0,54-0,90) sin que haya sido significativa la reducción de mortalidad por todas las causas (RR: 0,84; IC 95 %: 0,65-1,09). Guiar el tratamiento de pacientes por niveles objetivo de c-LDL llevaría a aumentar la dosis de estatinas e incluso a utilizar otros tratamientos en combinación con las estatinas en aquellos pacientes que no consiguen alcanzar dichas cifras, con el posible aumento de efectos adversos producidos por estos tratamientos.

Llegados a ese punto, cabe preguntarse si debemos tratar con estatinas a los pacientes en función de su riesgo de padecer eventos cardiovasculares en los próximos 5-10 años o por las cifras objetivo de c-LDL. Así, en los recientes consensos del American College of Cardiology (ACC) y la American Heart Association (AHA) del año 2013⁵ y en la guía de lípidos de la NICE 2014² se presenta una nueva estructura cambiando el paradigma clásico que constituía un dogma, al abandonar la estrategia del objetivo de cifras de c-LDL y centrar la intervención en el riesgo cardiovascular (RCV) de los pacientes. La guía de la ACC/AHA considera que el beneficio del tratamiento con estatinas se centra en cuatro grupos poblacionales y que su intensidad viene orientada según el nivel de riesgo. En los pacientes con ECV o c-LDL > 190 mg/dl no es necesario calcular el RCV. En aquellos con DM y c-LDL entre 70 y 189 mg/dl, si el RCV es $\geq 7,5$ %, se recomienda terapia de alta intensidad; el resto con moderada intensidad. En los pacientes diabéticos con edad < 40 años o > 75 años, debe valorarse el balance beneficio-riesgo para decidir sí o no al tratamiento farmacológico. Los eventos por los que se estima el RCV a los 10 años incluyen infarto no fatal, muerte de origen cardiovascular e ictus fatal y no fatal. Recomiendan para su cálculo la función derivada del estudio The Pooled Cohort Equations (<http://clinicalcardiology.com/ASCVD/PooledCohort.aspx>).

La guía NICE 2014 de lípidos, que modifica la anterior del año 2008, cambia la función para el cálculo del RCV para toda la población, incluidos los pacientes con DM2. Esta regla de predicción clínica (RPC) es el QRISK2 y es válida para pacientes hasta la edad de 84 años. Las novedades más importantes vienen de la toma de decisiones tras la explicación del RCV de la persona y los posibles beneficios y riesgos del tratamiento con la situación y comorbilidades del paciente (próxima a salir una guía de ayuda al paciente). Aconseja en prevención primaria la toma de atorvastatina 20 mg a los pacientes con DM2 y un RCV ≥ 10 % según el QRISK2 (basada en estudios de moderada-alta calidad y estudios de coste-efectividad). Se propone la determinación del colesterol no-HDL como seguimiento y para ver la adherencia al tratamiento y no como objetivo. Se considera que el tratamiento es efectivo cuando se reduce al menos un 40 % del colesterol no-HDL.

Se han publicado multitud de artículos en los que se ha defendido la necesidad de reorientar los objetivos de c-LDL al cálculo del RCV del paciente¹⁰⁻¹². Los fundamentos más argumentados son:

1. Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) actuales no indican las cifras objetivo de c-LDL que se deben alcanzar.
2. No se sabe cuál es la reducción adicional de riesgo obtenido por alcanzar una cifra objetivo de c-LDL frente a otra.
3. No se han tenido en cuenta los efectos adversos potenciales de la utilización de tratamientos combinados para alcanzar dichas cifras objetivo.
4. El enfoque basado en el RCV es más personalizado, seguro y eficaz, ya que alcanzaría a un número mayor de personas y basado en la evidencia. Otras controversias serían que no todos los hipolipemiantes que reducen el nivel de c-LDL obtienen beneficios en mortalidad cardiovascular (ezetimiba, fibratos, ácido nicotínico, niacina). Las estatinas tienen un efecto de clase pleiotrópico e antiinflamatorio independiente de los niveles de colesterol y no por bajar el c-LDL vamos a obtener mejores resultados, como ha surgido con la hemoglobina glucosilada en el control glucémico o con la tensión arterial aumentando la mortalidad o los efectos secundarios.

Numerosas controversias se han derivado de las diferentes RPC para calcular el RCV en las distintas poblaciones, ya que de ellas se deriva la cantidad de gente a tratar con estatinas^{13,14}. Esta estrategia (*shot and forget*) viene orientada a reducir el RCV del paciente mediante la toma de una estatina en dosis predefinidas y abandona las cifras objetivo de c-LDL. El umbral de RCV para tratar con estatinas en la ACC/AHA es del 7,5 %, lo cual supone que se trataría alrededor de un tercio de la población en Estados Unidos en prevención primaria. Esta RPC se ha comprobado que sobrestima el riesgo cuando se aplica a otras poblaciones de estudios como Women's Health Study, Physicians Health Study, MEGA (Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention group of Adult Japanese). En cuanto al nivel de RCV exigido por la NICE con el QRISK2 del 10 % (anteriormente era del 20 % en 2008), ha suscitado críticas aun siendo más conservadores que los americanos con el argumento de sobretratar a cinco millones de personas sanas. La respuesta de la NICE dice que para el grupo de personas afectadas por el criterio actual (aquellas con un RCV del 10 al 19 % en diez años), el número estimado necesario a tratar (NNT) durante diez años para evitar un evento es de alrededor de veinte. Aplicado a través de la población potencial cubierta por la nueva guía, esto podría evitar hasta 9000 muertes y hasta 50 000 ictus no mortales y ataques cardíacos en un período de tres años. Así, en la revisión

sión Cochrane de 2013⁸ de estatinas en prevención primaria consideran un NNT de 167 para categorías de RCV < 5 % a los 5 años y de 67 para el grupo de 5 a 10 % de RCV para prevenir un evento cardiovascular mayor. No debemos olvidarnos de que el beneficio del tratamiento de estatinas depende en gran medida del nivel de RCV de la población, o sea, que el beneficio será mayor cuanto mayor sea el RCV absoluto. En España y poblaciones mediterráneas el riesgo absoluto de padecer ECV es más reducido que en los países anglosajones y las RPC utilizadas, excepto la del Registro Gironí del Cor (REGICOR), sobrestiman el RCV de los pacientes con DM2^{15,16}. De los cuatro ECA (ASCOT-LLA [Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm], ASPEN [Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoint in Non- Insulin- Dependent Diabetes Mellitus], CARDS [Collaborative Atorvastatin Diabetes Study], HPS [Heart Protection Study]) incluidos en el metaanálisis de De Vries se ha realizado una estimación del RCV, según ecuación de REGICOR, de los pacientes con DM2 incluidos en este metaanálisis, con los datos de sus características basales. De esta manera se ha comprobado que el

RCV basal estimado de los pacientes de los tres ECA que obtienen 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 RCV es del 5-10 %¹⁶.

En definitiva y como se ha defendido en la guía de práctica clínica de DM2 del Ministerio de Sanidad y Consumo y en la actualización de esta en Osakidetza 2013 y en la realizada por la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud del año 2011¹⁷, no debemos plantearnos objetivos de c-LDL y hemos de basarnos en el RCV del paciente con DM2 a través de la RPC de REGICOR, considerando el tratamiento con estatinas en pacientes con un riesgo ≥ 10 % y siempre teniendo en cuenta los beneficios y riesgos contrastados en personas con DM2 que no han sufrido previamente un evento cardiovascular. Se aconseja la determinación del colesterol no-HDL para el seguimiento de la adherencia al tratamiento con estatinas, pero no como un objetivo en sí mismo.

BIBLIOGRAFÍA

- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al.; Sociedad Europea de Prevención y Rehabilitación cardiovascular (EACPR). Guía europea sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica (versión 2012). *Rev Esp Cardiol* 2012;65(10):937.e1-e66.
- National Institute for Health and Care Excellence. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. (Clinical guideline181) 2014. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/CG181.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2014. *Diabetes Care* 2014;37 Suppl 1:S14-80.
- Grupo de Trabajo para la elaboración de la Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Vitoria-Gasteiz: Osakidetza-Servicio Vasco de Salud; 2014.
- Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S49-73.
- Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. 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.
- Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. 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(9841):581-90.
- 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.
- deVries 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.
- Hayward RA, Krumholz HM. Three reasons to abandon low-density lipoprotein targets: an open letter to the adult treatment panel IV of the National Institutes of Health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:2-5.
- Krumholz HM. Target cardiovascular risk rather than cholesterol concentration. *BMJ* 2013;347:f7110.
- Montori VM, Brito JP, Ting HH. Patient-centered and practical application of new high cholesterol guidelines to prevent cardiovascular disease. *JAMA* 2014;311(5):465-6.

13. Hawkes N. NICE sticks to its advice to drop threshold for prescribing statins. *BMJ* 2014;349:g4694.
14. Wise J. Open letter raises concerns about NICE guidance on statins. *BMJ* 2014;348:g3937.
15. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de práctica clínica sobre diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008 Guías de Práctica Clínica en el SNS: Osteba N.º 2006/08.
16. Grupo de Trabajo para la elaboración de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2 [Internet]. Vitoria-Gasteiz: Osakidetza; 2013. Disponible en: <http://www.osakidetza.euskadi.net/>. Último acceso: 28 de noviembre de 2014.
17. Ezkurra P, Artola S, Diez J, García-Soidán J, Mata M, Mediavilla J, et al. Práctica clínica en la DM2. Análisis crítico de las evidencias por la Red GDPS; 2011:1-124. Disponible en: <http://www.redgdps.org/index.php?idregistro=542>. Último acceso: 28 de noviembre de 2014.

¿Cuál es el tratamiento adecuado para la dislipemia diabética en prevención primaria? Criterios de elección de una estatina

Artemio Álvarez Cosmea

Médico de familia. Centro de Salud Ventanielles. Oviedo

Las distintas sociedades científicas, así como las principales guías de práctica clínica de la dislipemia diabética, consideran que las estatinas son el tratamiento de elección en los pacientes diabéticos con alteraciones lipídicas. Así, un metaanálisis del Cholesterol Treatment Trialist Collaborators muestra que en 18 686 pacientes con diabetes en tratamiento con estatinas por cada reducción de 39 mg/dl de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) se produce una disminución del 21 % de eventos cardiovasculares mayores ($p < 0,001$)¹. Otros fármacos, como los fibratos, el ácido nicotínico, las resinas y el omega-3, se considera que no han demostrado beneficio alguno en la prevención primaria de eventos cardiovasculares².

En general, las estatinas estarían indicadas en todo paciente diabético de alto riesgo o con al menos un factor de riesgo, con el objetivo de alcanzar un c-LDL < 100 mg/dl (optativo < 70 mg/dl)³.

¿CUÁLES SON LOS CRITERIOS DE ELECCIÓN DE UNA ESTATINA EN PACIENTES DIABÉTICOS?

De las siete estatinas comercializadas en España (simvastatina, lovastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina), el médico de Atención Primaria debe elegir con base en los siguientes criterios clínicos: a) evidencias de los ensayos clínicos (EC); b) potencia de reducción de c-LDL; c) interacciones farmacológicas; d) coste del tratamiento farmacológico. Además debemos considerar cuál es el efecto de las estatinas en el control glucémico, así como si existen diferencias entre ellas.

Evidencias de ensayos clínicos de las estatinas en prevención primaria en diabetes

En prevención primaria con estatinas destaca sobre todo el estudio CARDS⁴ (Collaborative Atorvastatin Diabetes

Study), en el que 10 mg de atorvastatina en diabéticos con al menos un factor de riesgo logran una reducción del riesgo absoluto de la variable principal (episodios coronarios, revascularización coronaria e ictus) del 3,2 %, con un número de pacientes a tratar para evitar un evento cardiovascular de 31 personas en cuatro años. Estos pacientes tenían un riesgo cardiovascular estimado de un 15 % a los diez años. Sin embargo, en otro estudio con 10 mg de atorvastatina (ASPEN [Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints])⁵, no se encontraron diferencias significativas respecto a la variable principal.

En otros estudios donde se analiza el subgrupo de pacientes diabéticos, se logran beneficios con atorvastatina 10 en el ASCOT-LLA⁶ (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm) (pacientes hipertensos con al menos tres factores de riesgo), simvastatina 40 en el HPS⁷ (Heart Protection Study) (aunque la mayoría de los pacientes han tenido un evento cardiovascular) y pravastatina 10-20 en el MEGA⁸ (Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese).

Reducción del colesterol LDL (potencia)

Tanto las recomendaciones de la American Diabetes Association 2014³ como las de las sociedades europeas⁹ aconsejan utilizar estatinas con el objetivo de alcanzar un c-LDL determinado (< 100 mg/dl o < 70 mg/dl en pacientes con eventos cardiovasculares). En caso de no lograr el objetivo de c-LDL, sería razonable una reducción del 30-40 %. Las estatinas y las dosis que podrían alcanzar esa reducción son las siguientes: atorvastatina 10, 20, 40, 80 mg, fluvastatina 80 mg, simvastatina 20-40 mg, rosuvastatina 5, 10, 20 mg, así como pitavastatina 2-4 mg. En caso de que la reducción para alcanzar el objetivo de c-LDL fuera > 50 %, entonces solo quedarían rosuvastatina 20 y atorvastatina 80 mg. Sin embargo, las nuevas recomendaciones de la American Heart Association/American College of Cardiology¹⁰ consideran

que en pacientes diabéticos de muy alto riesgo se deben utilizar estatinas en dosis altas (rosuvastatina 20, atorvastatina 40-80 mg) si no existen situaciones que así lo impidan.

Interacciones farmacológicas

A la hora de elegir una estatina es fundamental conocer las interacciones que puedan tener con otros fármacos, para evitar efectos secundarios indeseables. Aquellas que se metabolizan por el citocromo p450 3A4 (simvastatina, lovastatina, atorvastatina) en teoría son las que más interacciones van a tener; entre estas, la Food and Drug Administration ha lanzado una comunicación para simvastatina¹¹ y lovastatina¹², referente a dosis máximas para utilizar si el paciente está tomando otros fármacos. En el caso de pacientes polimedcados, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina y pitavastatina son las de menor grado de interacciones farmacológicas.

Coste del tratamiento farmacológico

Debemos tener en cuenta que la mayoría de los estudios económicos están anticuados, ya que los precios de las estatinas varían constantemente con la aparición de los genéricos. En la práctica clínica nos podemos guiar por el coste de una estatina para una determinada reducción de c-LDL: teniendo en cuenta las estatinas disponibles en farmacias, así como el precio a fecha de enero de 2014, podríamos decir que, para una disminución de c-LDL de hasta el 35 %, simvastatina es la más económica; entre el

35-50 % tendríamos la atorvastatina, y por encima del 50 %, rosuvastatina¹³.

Efecto sobre el control glucémico: a lo largo de los últimos años se han publicado múltiples artículos de la incidencia de diabetes en pacientes en tratamiento con estatinas. En el caso de pacientes diabéticos, la pregunta clave es cuál es el impacto del tratamiento con estatinas en el control glucémico¹⁴. Los expertos consideran que no hay suficientes evidencias en los EC para evaluar este impacto ni tampoco para comparar las distintas estatinas. Se podría decir que existe un ligero incremento en la hemoglobina glucosilada (HbA1c) de un 0,3 % o menos. En un metaanálisis¹⁵ reciente que incluye 9 EC con atorvastatina, pravastatina y simvastatina, existe un ligero incremento de la HbA1c del 0,12 % (IC 95 % 0,04-0,20, p = 0,003) en pacientes diabéticos tratados con estatinas, comparados con el grupo control, aunque los autores refieren que esto tiene muy poco impacto en la práctica clínica diaria. En un subanálisis en población diabética del estudio LIVES¹⁶ (LIVALO Effectiveness and Safety Study) tratada con pitavastatina se observó un descenso moderado (0,28 %) pero significativo (p < 0,001) de la HbA1c.

En la tabla 1 se resumen los criterios de elección de las estatinas en prevención primaria de diabetes.

PUNTOS CLAVE

Teniendo en cuenta los cuatro criterios anteriores (EC, potencia, interacciones y coste), podríamos decir que probablemente en pacientes diabéticos de alto ries-

Tabla 1. Criterios de elección de una estatina en prevención primaria en diabetes

	A	S	L	Pr	F	R	Pi
EC	√	PS		SD			
Potencia							
30-40 %	10-20-40-80	20-40			80	5-10-20	2-4
> 50 %	80√					20√	
Interacciones							
		Comunicación FDA*	Comunicación FDA#	√	√	√	√
Coste							
	√	√					

A: atorvastatina; EC: ensayos clínicos; F: fluvastatina; FDA: Food and Drug Administration; L: lovastatina; Pi: pitavastatina; Pr: pravastatina; PS: prevención secundaria; R: rosuvastatina; S: simvastatina; SD: subgrupo diabetes.

√: fármaco de elección.

*Comunicación FDA simvastatina: contraindicada con: itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de proteasa VIH, nefazodona, gemfibrozil, ciclosporina, danazol. No pasar de 10 mg con verapamilo o diltiazem. No pasar de 20 mg con amiodarona, amlodipino o ranolazina.

#Comunicación FDA lovastatina: evitar con ciclosporina y gemfibrozilo. No pasar de 20 mg con danazol, diltiazem y verapamilo. No pasar de 40 mg con amiodarona.

go atorvastatina 10–80 mg (según porcentaje de c-LDL que reducir) sería la estatina que se debería elegir. Simvastatina 40 mg sería una opción en pacientes en los

que no se dan interacciones farmacológicas. En caso de reducciones superiores al 50 %, tendríamos en cuenta rosuvastatina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. 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.
2. National Clinical Guideline Centre (NICE). Draft for consultation. Lipid modification. Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. February 2014. Disponible en: www.nice.org.uk/nicemedia/live/13637/66547/66547.pdf.
3. ADA. Executive summary: standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl 1):S5-13.
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): multicenter randomized 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. Sever PS, Dahlöf 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
7. 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 randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
8. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, et al.; MEGA Study Group. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA study): a prospective randomized controlled trial. *Lancet* 2006;368:1155-63.
9. Reiner Z, Catapano AL, de Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al.; ESC/EAS Guidelines for the management of Dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
10. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2889-934.
11. FDA drug safety communication: new restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury: 2011 (updated December 15, 2011; cited October 4, 2013). Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm>. Acceso: 17 de noviembre de 2014.
12. FDA drug safety communication: important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs: 2012 (February 28, 2012). Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm#dose>. Acceso: 3 de diciembre de 2014.
13. Fernández Sanchis D. Factores de elección de estatinas para los algoritmos de prescripción. *Rev O.F.I.L.* 2014;24:115-30.
14. Maki KC, Ridker PM, Brown WV, Grundy SM, Sattar N. An assessment by the Statin Diabetes Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014;8:S17-29.
15. Erqou S, Lee CC, Adler AI. Statins and glycaemic control in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2014;57:2444-52.
16. Teramoto T, Shimano H, Yokote K, Urashima M. New evidence on pitavastatin: efficacy and safety in clinical studies. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:817-28.

¿Cómo debe hacerse la detección y el seguimiento de la dislipemia del paciente diabético?

José Luis Torres Baile

Médico de familia y de Medicina Preventiva y Salud Pública. Centro de Salud Rodríguez Paterna. Logroño (La Rioja)

La principal causa de muerte en los pacientes diabéticos es la enfermedad cardiovascular (ECV), y dentro de esta la cardiopatía isquémica. Las personas con diabetes mellitus tipo 2 presentan un riesgo cardiovascular (RCV) superior al de las no diabéticas y tienen un peor pronóstico tras sufrir un primer infarto agudo de miocardio. Pero no todos los diabéticos tienen el mismo riesgo, de ahí la importancia de realizar un abordaje integral de todos los factores de RCV para reducir las complicaciones macrovasculares.

Los factores de riesgo modificables más importantes para el desarrollo de arteriosclerosis y por lo tanto de ECV son el tabaquismo, la hipertensión arterial, la diabetes y la hipercolesterolemia. La dislipemia es más frecuente en las personas diabéticas. Las alteraciones más comunes en estos pacientes son un descenso del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), un aumento de los triglicéridos y alteraciones variables del colesterol total (CT) y del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), habitualmente elevados. Pero también existen alteraciones cualitativas que hacen que estas lipoproteínas sean más aterogénicas, lo que favorece el desarrollo de la placa de ateroma.

El riesgo de enfermedad coronaria está relacionado con los niveles de colesterol, es gradual y continuo a partir de niveles bajos de CT, sin que exista un umbral de seguridad.

Desde las consultas de Atención Primaria es importante el abordaje sistemático de todos los factores de RCV y, por tanto, de la hipercolesterolemia, por lo que se ha de realizar un perfil lipídico a los pacientes que presenten factores de riesgo de desarrollar una ECV.

Para la detección de una dislipemia en población general el Programa de Actividades Preventivas en Atención Primaria de Salud¹ establece que no hay evidencias suficientes para determinar un rango de edad y una periodicidad concreta para realizar el colesterol sérico en población sana, por lo que la actitud más razonable es incluirla en cualquier análisis de

sangre solicitado al paciente, con una periodicidad mínima de cuatro años. Esta periodicidad es aplicable a las personas con RCV bajo y cada control debería servir para reevaluar el RCV.

El grupo de trabajo de dislipemias de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria² aconseja también realizar una determinación del perfil lipídico independientemente de la edad en determinadas situaciones consideradas de riesgo (tabla 1).

Tabla 1. Determinación del perfil lipídico independientemente de la edad en pacientes considerados de riesgo

Cuando el paciente presenta:

- Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica o muerte súbita precoz
- Antecedentes familiares de hiperlipemia
- Signos que sugieren hiperlipemia: xantomas, xantelasmas, arco corneal precoz, lipemia retinal, etc.
- Diabetes y otras situaciones de mala tolerancia a la glucosa
- Presencia de otros factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, consumo de tabaco, obesidad abdominal

La Asociación Americana de Diabetes³ recomienda una medición del perfil lipídico en el momento del diagnóstico y evaluación inicial, y periódicamente (cada uno o dos años) a partir de los 40 años de edad. En caso de que el perfil lipídico esté dentro de los límites deseables (c-LDL < 100 mg/dl, c-HDL < 50 mg/dl y triglicéridos < 150 mg/dl), la evaluación puede repetirse cada dos años.

TÉCNICA PARA LA DETERMINACIÓN DEL PERFIL LIPÍDICO

La Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular⁴ establece una serie de medidas para reducir y controlar la variabilidad preanalítica (tabla 2).

Tabla 2. Recomendaciones para la determinación de lípidos

1. El individuo debe mantener la dieta habitual y el peso estable durante las 2-3 semanas previas a la extracción
2. Los niveles de ejercicio físico, consumo de tabaco e ingesta de alcohol no se modificarán durante las 2-3 semanas previas a la extracción
3. Se deben evitar los ejercicios intensos las 24 horas previas a la extracción
4. Se debería suspender cualquier medicación no imprescindible, por lo menos, un mes antes de la extracción
5. El diagnóstico se hará preferiblemente en sujetos sin enfermedad en fase o en proceso agudo. Hay que realizar las determinaciones después de transcurrir tres semanas tras una enfermedad intermitente o tres meses tras una enfermedad grave
6. Para reflejar los valores usuales de lípidos de una persona tras un infarto agudo de miocardio, la analítica debe realizarse durante las primeras 24 horas posteriores al infarto o después de los tres meses
7. Los resultados obtenidos en una mujer embarazada solo serán valorables tras la lactancia
8. El ayuno previo de 12 a 14 horas es indispensable para el diagnóstico y seguimiento de las dislipemias. Eventualmente, y solo para el cribado, las medidas de colesterol y c-HDL se pueden realizar utilizando muestras de pacientes que no han realizado el ayuno previo
9. Los cambios posturales pueden afectar a las concentraciones de los lípidos, por lo que se debe realizar la extracción de sangre siempre con el paciente en la misma posición
10. El torniquete no debe estar puesto más de 1 minuto durante la venopunción
11. La determinación se realizará en el suero obtenido al centrifugar la sangre en condiciones refrigeradas, antes de que transcurran dos horas de su toma
12. Lo ideal es realizar la medición el día de la extracción. Si no fuera posible, se puede conservar la muestra separada y preservada de la luz teniendo en cuenta los límites de estabilidad de la magnitud que se va a medir
13. Para establecer la concentración habitual de lípidos del paciente y antes de tomar una decisión, se debe realizar la extracción de dos muestras de sangre como mínimo, con un intervalo de una semana, y considerar el valor medio

c-HDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad.

Entre las recomendaciones para la determinación de lípidos establece como indispensable el ayuno previo de 12 a 14 horas para el diagnóstico y seguimiento de las dislipemias. En el caso del cribado admite la posibilidad de hacer el análisis sin haber realizado el ayuno previo.

La mayoría de las guías de práctica clínica recomiendan también determinar el perfil lipídico en ayunas. Sin embargo, hay un debate sobre la necesidad de estar en ayunas o no previamente a la realización del análisis. Se ha comprobado que la diferencia en los niveles de CT, c-LDL y c-HDL obtenidos con el paciente en ayunas o no varían muy poco, mientras que los triglicéridos pueden hacerlo entre un 20 y un 30 %. Además hay datos que avalan que el estado posprandial es mejor predictor del RCV que el estado de ayunas.

Se ha publicado en la revista *Circulation*⁵ un estudio realizado con personas pertenecientes a la National Health and Nutrition Examination Survey III en el que un total de 16 161 pacientes fueron estratificados sobre la base de estar en ayunas menos de 8 horas o igual o más de 8 horas y seguidos durante una media de 14 años. Los autores concluyen que la determinación del c-LDL sin

estar en ayunas tiene un valor pronóstico similar a la obtenida en ayunas en cuanto a mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular. Sugieren que en futuras guías de práctica clínica debería reevaluarse la recomendación de que los pacientes estén en ayunas para analizar el perfil lipídico.

La guía del National Institute for Health and Care Excellence⁶ propone la posibilidad de realizar el seguimiento anual de la dislipemia mediante la determinación del perfil lipídico sin estar en ayunas y utilizar el colesterol no-HDL.

Es cierto que los estudios publicados que relacionan el nivel de lípidos con la ECV se han hecho con determinaciones realizadas en ayunas, pero el debate es interesante, ya que, si no se precisara estar en ayunas para realizar el análisis, podría obtenerse la muestra de sangre a cualquier hora del día y, de ese modo, se evitarían molestias a los pacientes y probablemente sería más costo-efectivo. Además, en personas con diabetes tipo 1 o con diabetes tipo 2 en tratamiento con insulina o sulfonilureas la necesidad de un ayuno previo de 12 horas antes de la analítica aumenta el riesgo de hipoglucemias.

SEGUIMIENTO DEL PACIENTE DISLIPÉMICO

Para el diagnóstico se recomienda un mínimo de dos determinaciones del perfil lipídico. Una vez diagnosticado el paciente, iniciaremos los cambios necesarios en el estilo de vida. Si estos cambios no son suficientes para mantener los valores lipídicos en un rango considerado normal, pautaremos el tratamiento farmacológico. A partir de este momento hay dos tendencias principales respecto al seguimiento: pautar estatinas en dosis moderadas-altas y no realizar controles del perfil lipídico posteriormente o hacerlo de manera individual para comprobar, por ejemplo, la adherencia al tratamiento o la eficacia del mismo.

1. Pautar estatinas y no realizar controles periódicos: los partidarios de esta opción recomiendan tratar con estatinas en dosis moderadas o altas en función del RCV del paciente cuando las cifras de CT o de c-LDL son altas o si padece una ECV^{6,7}. Entre otras razones, argumentan que los objetivos recomendados de c-LDL o de colesterol no-HDL en determinadas guías clínicas no provienen de ensayos clínicos aleatorizados y controlados donde se haya titulado la medicación hasta alcanzar un objetivo determinado de c-LDL o de colesterol no-HDL. Además esta opción simplifica el tratamiento, el médico no tiene que estar controlando los niveles de c-LDL, ya que el paciente estará bien tratado porque llevará una dosis apropiada de estatina.
2. Realizar controles periódicos del perfil lipídico y titular estatinas hasta conseguir el objetivo propuesto: los defensores de esta opción también proponen iniciar el tratamiento de la dislipemia ante las mismas situaciones clínicas que en el apartado anterior, pero titulado la dosis de estatinas hasta conseguir el objetivo de c-LDL menor de 100 mg/dl en prevención primaria o menor de 70 mg/dl en prevención secundaria. Si ello no es posible, recomiendan como objetivo opcional una reducción entre el 30-50 % del valor basal⁸.

El análisis de los pros y los contras de estas dos opciones y su implicación en la práctica clínica ya se ha desarrollado en otro capítulo de esta revista.

La periodicidad de los controles que se realizan a un paciente con dislipemia se basa fundamentalmente en el juicio clínico del médico que lo atiende. Debemos tener en cuenta que las guías de práctica clínica hacen las recomendaciones basándose en el consenso de los expertos y no en la evidencia científica.

Antes de iniciar el tratamiento farmacológico, habitualmente con estatinas, se aconseja una determinación de las

transaminasas. Si estuvieran elevadas, hay que investigar la causa antes de iniciar el tratamiento. Una vez pautado este, es aconsejable realizar un primer control a las 6-8 semanas tanto del perfil lipídico como de las transaminasas. Si estas están elevadas más de tres veces respecto a los valores normales, se aconseja disminuir la dosis del fármaco, volver a comprobar y si persiste la elevación valorar suspender el tratamiento, aunque la progresión a insuficiencia hepática es muy rara, no superando al riesgo que tiene la población que no toma estatinas.

El seguimiento que decidamos realizar a un paciente diabético va a depender de varios factores, entre ellos el RCV, la comorbilidad asociada, los tratamientos concomitantes y el tipo de tratamiento instaurado para su dislipemia.

En función del RCV:

- Si el RCV es alto o muy alto o en caso de haber tenido una ECV, haremos un seguimiento cada 2-3 meses para motivar al paciente en los cambios necesarios en la alimentación, ejercicio físico, dejar de fumar si es fumador y evaluaremos la adherencia terapéutica. Realizaremos también un seguimiento de la presión arterial, el peso, la dislipemia y la hemoglobina glucosilada. Una vez conseguidos los objetivos propuestos, espaciaremos las visitas cada 6 meses.
- Si el RCV es moderado, el seguimiento inicial lo haremos cada 3-6 meses con el fin de promover hábitos de vida saludables y controlar los factores de RCV; posteriormente, una vez al año.
- Si el RCV es bajo, incidiremos en la educación para la salud y haremos un seguimiento anual.

En función del tratamiento instaurado:

- El tratamiento de elección son las estatinas. Habitualmente pautaremos dosis moderadas-altas de estatina, por lo que informaremos al paciente de los efectos secundarios más frecuentes (molestias gastrointestinales, insomnio, fatiga, cefalea, erupciones cutáneas, dolores articulares, mialgias) para que en el caso de que note alguno de estos síntomas acuda a la consulta. Como se ha comentado anteriormente, realizaremos una determinación del perfil lipídico y de las transaminasas a las 6-8 semanas para evaluar la respuesta al tratamiento y una posible alteración hepática. Una vez alcanzado el objetivo, se recomienda un control anual del perfil lipídico y de las transaminasas.

En función de las comorbilidades y tratamientos concomitantes:

- El efecto secundario más importante de las estatinas es la rabdomiolisis, que se manifiesta como mialgia,

sensibilidad a la presión o debilidad musculares, entre otros síntomas, y con valores de la creatinina cinasa (CK) superiores a diez veces el límite superior normal. Puede asociarse a insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria.

Los síntomas musculares debidos a las estatinas por lo general desaparecen con la interrupción de la terapia. En el caso de que persistieran a los dos meses, es preciso buscar otras causas, como la polimialgia reumática y otras. El ejercicio provoca muchos de los síntomas musculares en los pacientes tratados con estatinas. El tratamiento de estos síntomas es un completo arte médico: usar las dosis más bajas posibles, suspender temporalmente la estatina utilizada, cambiar a otra, bajar las dosis y asociar otro fármaco, evitar terapias concomitantes, etc.

El riesgo de rabdomiólisis es mayor en las siguientes situaciones: personas mayores de 70 años, con insuficiencia renal, hipotiroidismo, antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias, antecedentes de enfermedad hepática, consumo excesivo de alcohol y pacientes que están en tratamiento con fármacos que pueden aumentar el riesgo de presentar toxicidad muscular como gemfibrocilo, ciclosporina, diltiazem, verapamilo, amiodarona, inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana, etc. En todas las circunstancias enumeradas anteriormente, debe valorarse el riesgo del tratamiento frente a su posible beneficio, solicitarse previamente al tratamiento los niveles de CK y, si se encuentran significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), el tratamiento no debe instaurarse.

Si aparecen síntomas musculares hemos de solicitar la CK y realizar vigilancia clínica estrecha según el juicio clínico de cada médico y de la respuesta del paciente a los cambios introducidos en el tratamiento.

CRITERIOS DE DERIVACIÓN

Se recomienda derivar a la unidad de lípidos ante:

- Sospecha de hipercolesterolemia familiar.

- Hiperlipidemias graves: CT mayor de 400 mg/dl o c-LDL mayor de 260 mg/dl o triglicéridos mayores de 1000 mg/dl, una vez descartadas causas secundarias.
- Hiperlipidemias refractarias que precisan un tercer fármaco para su control.
- Pacientes que han tenido una cardiopatía isquémica antes de los 55 años en varones y de los 65 años en mujeres y sin factores de riesgo aparentes, para estudio genético.
- Aparición de efectos adversos de los fármacos que dificulten el tratamiento.

Por último y aunque este artículo está orientado principalmente al seguimiento de la dislipemia, no nos cansaremos de insistir en la importancia del abordaje integral de todos los factores de RCV y de las medidas no farmacológicas para conseguir los objetivos. El centrarse en los tratamientos farmacológicos y no dar la misma importancia a una dieta y una actividad física adecuadas y a dejar de fumar puede llevarnos a situaciones como las encontradas por Sugiyama et al. en su estudio⁹, en el que concluyen que los pacientes que tomaban estatinas consumían comida con más calorías y grasas y aumentaron más rápido de peso que los que no las tomaban.

PUNTOS CLAVE

- Desde las consultas de Atención Primaria es importante el abordaje sistemático de todos los factores de RCV y, por tanto, de la hipercolesterolemia, realizando un perfil lipídico a los pacientes que presenten factores de riesgo de desarrollar una ECV.
- El seguimiento que decidamos realizar a un paciente con dislipemia va a depender principalmente de su RCV, de la comorbilidad asociada, de los tratamientos concomitantes y del tipo de tratamiento que hayamos instaurado.
- Una vez pautado el tratamiento farmacológico, es importante que el paciente sepa reconocer los síntomas de los efectos secundarios más relevantes y realizar controles para comprobar la eficacia del tratamiento y posibles efectos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maiques Galán A, Brotons Cuixart C, Villar Álvarez F, Martín Rioboó E, Banegas Banegas JR, Navarro Pérez J, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. *Aten Primaria* 2014;46(Supl 4):3-15.
2. Álvarez Cosmea A, Blasco Valle M, Ferreras Amez JM, Lago Deibe F, Navarro Brito E, Párraga Martínez I, et al. Dislipemias: manejo de las dislipemias en atención primaria. Barcelona: semFYC Ediciones; 2012.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2015: Summary of Revisions. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S4.
4. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular Comisión de Lípidos y Lipoproteínas. Protocolo para la estandarización de la fase preanalítica en la medición de lípidos y lipoproteínas. *Química Clínica* 2004;23(3): 137-40.
5. Doran B, Guo Y, Xu J, Weintraub H, Mora S, Maron DJ, et al. Prognostic value of fasting vs. non-fasting low density lipoprotein cholesterol levels on long-term mortality: insight from the National Health and Nutrition Survey III (NHANES-III). *Circulation* 2014;130:546-53.
6. Rabar S, Harker M, O'Flynn N, Wierzbicki AS, on behalf of the Guideline Development Group. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2014;349:g4356.
7. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz NB, Lloyd-Jones DM, Blum CB, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt B):2889-934.
8. Lobos Bejarano JM, Galve E, Royo-Bordonada MA, Alegría Ezquerro E, Armario P, Brotons Cuixart C, et al. Posicionamiento del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular y la Sociedad Española de Cardiología en el tratamiento de las dislipemias. Divergencia entre la guía europea y la estadounidense. *Rev Esp Cardiol* 2014;67(11):913-9.
9. Sugiyama T, Tsugawa Y, Tseng CH, Kobayashi Y, Shapiro MF. Different time trends of caloric and fat intake between statin users and nonusers among US adults: gluttony in the time of statins? *JAMA Intern Med* 2014;174(7):1038-45.

A modo de resumen

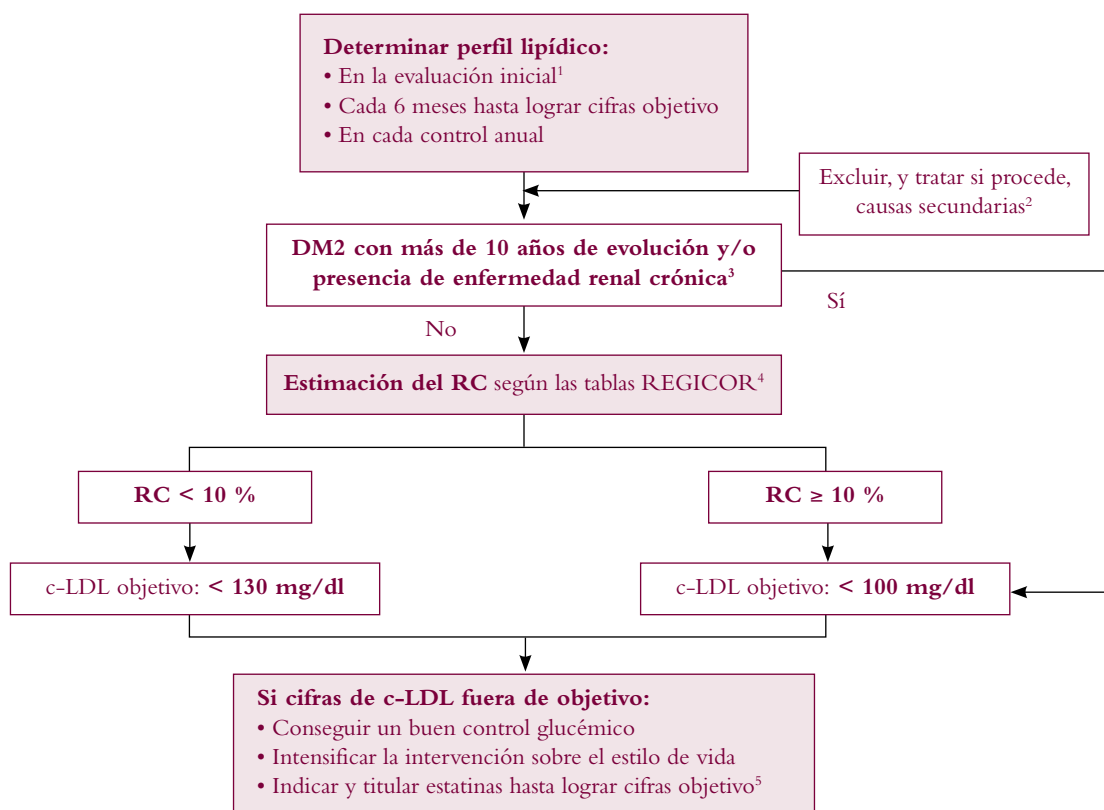
José Manuel Millaruelo Trillo

Médico de familia. Centro de Salud Torrero-La Paz, Zaragoza. redGDPS Aragón

Tras enfrentarme al resumen de este número monográfico sobre el manejo de la dislipemia en los pacientes con diabetes, tengo la convicción de que os va a parecer tan in-

terezante, exhaustivo y profundo como a mí. Y es que los autores han hecho un trabajo excelente. Me resulta imprescindible remarcarlo.

Figura 1. Objetivo de colesterol LDL en prevención primaria en función del riesgo cardiovascular en el paciente con diabetes mellitus tipo 2



c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad; DM2: diabetes mellitus tipo 2; RC: riesgo cardiovascular.

¹ La evaluación inicial del paciente con diabetes exige una valoración global de todos los factores de riesgo cardiovascular y ha de incluir un perfil lipídico completo.

² Las causas más frecuentes son: fármacos, hipotiroidismo, alcohol, colestasis, síndrome nefrótico.

³ Presencia de micro o macroalbuminuria y/o filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m² durante más de 3 meses.

⁴ En la estimación del RC se ha de tener presentes los modificadores del riesgo: antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz, obesidad, retinopatía, alteración del índice tobillo/brazo o aumento del grosor de la íntima-media carotídea.

⁵ Si no se alcanzan los objetivos con estatinas en monoterapia, valorar tratamiento combinado.

Aunque el documento de consenso elaborado por nuestro grupo (figura 1) y cuyos autores también participan en este monográfico, a título personal, me sigue pareciendo de plena vigencia, es cierto que la aparición de las nuevas guías ha aportado otros puntos de vista que han sido muy difundidos, pero, a la vez, muy «contestados», y este monográfico le da a cualquier lector la posibilidad de elaborar una opinión personal tras la lectura atenta de sus aseveraciones. Es posible que se haga cierta esa frase escuchada en algún congreso internacional a la salida de una sesión: «Salgo con la misma confusión, pero a un nivel más alto».

Pues, a pesar de lo comentado en los distintos capítulos, no siempre se ha buscado en las evidencias la respuesta a preguntas tan interesantes como cuáles son las cifras objetivo de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) más coste-efectivas en los pacientes con diabetes, si es que ese es un enfoque adecuado; las diferencias en los efectos de la dislipemia y el uso de estatinas en las mujeres, dada su escasa representatividad en los estudios cardiovasculares, ya que su presencia no suele llegar al 20 %; la valoración de los *end points* de morbimortalidad habitualmente utilizados que no enfatizan suficientemente otros aspectos, como su influencia en los ingresos hospitalarios, tanto desde el punto de vista económico, como en su influencia en la penalidad familiar o los años de vida perdidos, como uno de los indicadores más importantes del coste social de la enfermedad, dada la importancia de la enfermedad cardiovascular

en edades medias de la vida en las personas con diabetes. Por último, ¿por qué no explorar las opiniones del paciente, sujeto de nuestras acciones de tratamiento y actor principal, para garantizar una buena adherencia al tratamiento, respecto a las nuevas guías y sus implicaciones? Poco hay escrito sobre el tema.

Pero los autores solo han podido utilizar las armas con las que contaban, que son los distintos estudios clínicos del tema y, no cabe duda, de ellos han escogido los de mayor calidad y de una manera exhaustiva.

Tras el editorial del Dr. J. J. Alemán, que introduce el tema de una manera clara y brillante, el Dr. Manuel Ruiz Quintero debate el tema estrella en estos momentos: la comparación de las recomendaciones de las sociedades americana y europea y sus distintos criterios, que se complementan en otros capítulos con atinados puntos de vista y matizaciones necesarias. Concluye con las últimas novedades en el escenario de la prevención cardiovascular en relación con la dislipemia, los resultados del IMPROVE IT y los resultados a largo plazo del WOSCOPS, con lo que la información no puede ser más relevante y actual. Muy cerca de las recomendaciones europeas añado las recomendaciones del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular (tabla 1).

El Dr. Antonio Rodríguez aboga por el cálculo del riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes como mejor

Tabla 1. Posicionamiento y recomendaciones del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular

	Posicionamiento y recomendaciones
Pacientes con ECV clínica (prevención secundaria) Otros pacientes de muy alto riesgo DM1 o DM2 con ≥ 1 FRCV y/o daño de órgano diana Enfermedad renal crónica grave (FGe < 30 ml/min/1,73 m ²) SCORE ≥ 10 %	Se sigue recomendando el objetivo de c-LDL: < 70 mg/dl ($< 1,8$ mmol/l) o una reducción ≤ 50 % del valor inicial La mayoría de los pacientes necesitarán dosis altas de estatinas potentes; en la práctica, ello minimiza las diferencias entre las guías
Prevención primaria <i>Riesgo alto:</i> Un solo factor de riesgo muy elevado (por ejemplo, dislipemias familiares, hipertensión arterial grave) DM1 o DM2 sin otros FRCV ni daño de órgano diana Enfermedad renal crónica moderada (FGe 30-59 ml/min/1,73 m ²) SCORE ≥ 5 % pero < 10 %	El objetivo terapéutico recomendado es: c-LDL < 100 mg/dl ($< 2,5$ mmol/l)
<i>Riesgo moderado:</i> SCORE ≤ 1 pero < 5 %	El objetivo terapéutico recomendado es: colesterol total < 190 mg/dl (< 5 mmol/l)
<i>Riesgo bajo:</i> SCORE < 1 %	c-LDL < 115 mg/dl (< 3 mmol/l)

c-LDL: colesterol asociado a lipoproteína de baja densidad; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; FGe: filtrado glomerular estimado; FRCV: factor de riesgo cardiovascular.
 Rev Esp Cardiol 2014;67:913-9.

método para valorar el tratamiento hipolipemiente, sobre todo en nuestro medio, basándose en el estudio REGICOR, y propone, en un concepto novedoso, reclasificar a los pacientes en dependencia de la presencia de otros factores (microalbuminuria, antecedentes familiares de enfermedad coronaria precoz o insuficiencia renal) que no aparecen en las tablas de riesgo.

El Dr. Adalberto Serrano analiza cuál es el mejor parámetro lipídico para valorar el riesgo y el grado de control, tras revisar los propuestos por las distintas guías de práctica clínica, así como las ventajas e inconvenientes de utilizar el c-LDL, el colesterol no-HDL (lipoproteínas de alta densidad) o la apolipoproteína B, y se decanta por el colesterol no-HDL, ya que por las características de la dislipemia diabética la fórmula de Friedewald provoca inexactitudes e incluso es imposible de calcular en casos, frecuentes, de hipertrigliceridemias importantes.

El Dr. Patxi Ezkurra plantea interrogantes de gran interés. Aunque la Asociación de Diabetes Americana en sus propuestas para el año 2014 y otras muchas sociedades científicas recomiendan que en las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) sin enfermedad cardiovascular declarada el objetivo sea un c-LDL < 100 mg/dl (2,6 mmol/l) (Evidencia grado B), se pregunta si los estudios en los que se basan estas evidencias tenían como objetivo obtener unas cifras de c-LDL concretas. La respuesta es negativa. No existen trabajos que evalúen la eficacia de intervenciones diseñadas para alcanzar cifras de c-LDL concretas en la prevención primaria de eventos cardiovasculares en población general ni en pacientes con DM2.

Con base en los argumentos expuestos en la guía de práctica clínica de DM2 del Ministerio de Sanidad y Consumo y en su actualización en Osakidetza 2013, de las que es coautor, se muestra partidario de basarnos en el riesgo car-

diovascular del paciente con DM2 a través del cálculo con las tablas del REGICOR, considerando el tratamiento con estatinas en pacientes con un riesgo $\geq 10\%$ y siempre teniendo en cuenta los beneficios y los riesgos contrastados con el paciente en personas con DM2 que no han sufrido previamente un evento cardiovascular.

A la hora de plantearse la elección de una estatina, el Dr. Artemio Álvarez nos propone varios ítems: evidencias de los ensayos clínicos; potencia de reducción del c-LDL; interacciones farmacológicas; coste del tratamiento farmacológico; efecto de las estatinas en el control glucémico, así como posibles diferencias entre las distintas estatinas. Tanta información sería de difícil manejo sin la existencia de la tabla resumen que nos facilita y que permite al clínico la elección más aconsejable y razonada, respetando siempre su criterio de una estrategia de *shot and forget* o de objetivo terapéutico concreto.

En cuanto al seguimiento de estos pacientes, el Dr. José Luis Torres analiza diversos aspectos de gran interés y poco comentados habitualmente por los clínicos. Además del consabido y siempre importante «enfoque integral del paciente y de los factores de riesgo que en él se asocian», plantea la mayor capacidad predictiva de los lípidos medidos en condiciones prandiales, aunque la costumbre ancestral consiste en realizarlos en período de ayuno. La periodicidad del seguimiento debe seguir las pautas habituales de individualización según las características del paciente, se ha de hacer hincapié en la detección de posibles efectos secundarios que habitualmente no se detectan en los estudios aleatorizados, mediante la información del paciente previamente alertado y los habituales controles analíticos, y por último proponer unas pautas de derivación a la unidad de lípidos, si contamos con ese recurso, en casos seleccionados en los que parezca de utilidad un estudio genético.

Espero que sea de vuestro mayor interés.