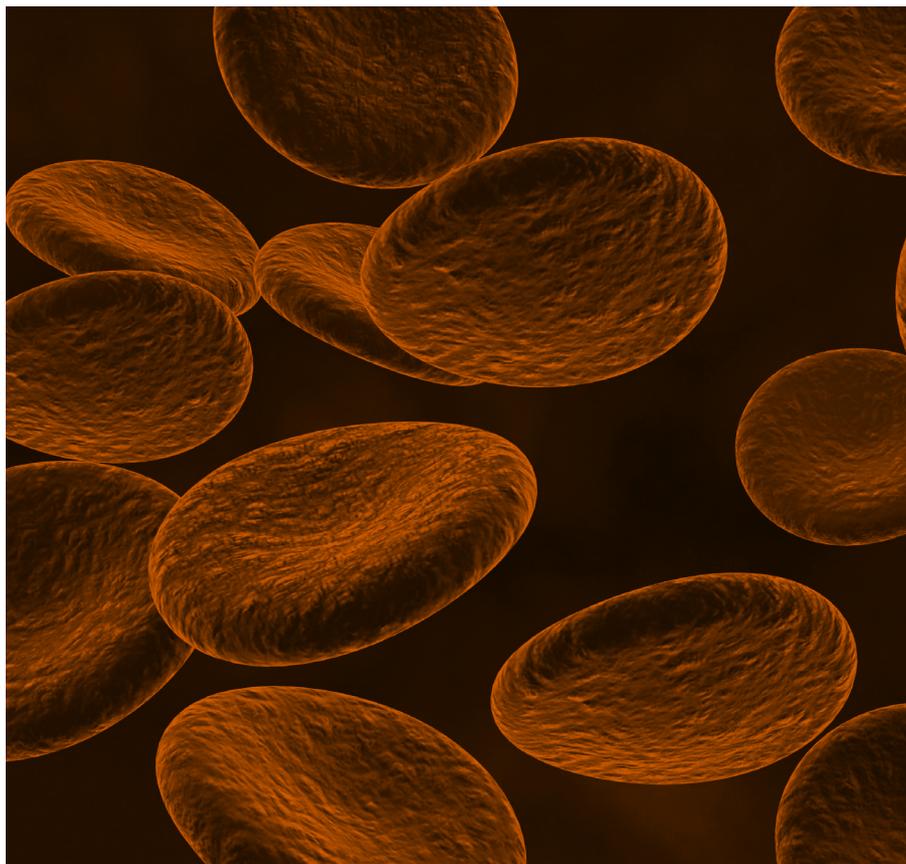


SALUD

CARDIOVASCULAR



ENDOCRINOLOGÍA

Coordinación científica:
Jordi Mesa

Esta publicación ha sido patrocinada por Almirall

© 2018 de esta edición por Springer Healthcare Ibérica S.L.

Ninguna parte de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse por medio alguno o en forma alguna, bien sea electrónica o mecánicamente, tales como el fotocopiado y la grabación o a través de cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información sin el previo consentimiento escrito de Springer Healthcare Ibérica.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado en la recopilación y verificación de la información contenida en esta publicación con el objeto de asegurar su veracidad, Springer Healthcare Ibérica y sus asociados no se responsabilizarán de la actualización continuada de la información ni de cualquier omisión, inexactitud o error expresado en esta publicación. Tampoco se responsabilizarán de los posibles perjuicios y/o daños que se pudieran ocasionar a individuos o instituciones que pudieran ser consecuencia de la utilización de la información, métodos, productos, instrucciones e ideas que se proporcionen en esta publicación. Dado el rápido progreso con el que avanzan las ciencias médicas, Springer Healthcare Ibérica y sus asociados recomiendan que se realicen las comprobaciones oportunas al margen de los diagnósticos y dosificaciones que se indican en esta publicación. La inclusión o exclusión de cualquier producto no implica que su uso esté recomendado o rechazado. El uso que se haga de marcas comerciales se destina únicamente a meros fines de identificación del producto y no implica el respaldo o patrocinio del mismo. Las opiniones manifestadas no reflejan necesariamente las de Springer Healthcare Ibérica y sus asociados.



Springer Healthcare Ibérica, S.L.

Rosario Pino, 14 - 4ª planta. 28020 Madrid. España

Tel: +34 91 555 40 62

www.springerhealthcare.com

www.springernature.com

Part of the Springer Nature group

SUMARIO

■ ACTUALIZACIÓN, **Prevención cardiovascular en la diabetes: papel de los hipolipemiantes**, por **Jordi Mesa** 2 ■

La dislipemia diabética ejerce un papel clave en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, especialmente en los pacientes que padecen diabetes mellitus tipo 2. En estos casos la resistencia a la insulina induce un incremento de la lipólisis con elevación de los ácidos grasos libres y una reducción de la degradación hepática de la apolipoproteína B. En la presente actualización, el autor revisa las bases clínicas y las recomendaciones a seguir en el paciente diabético con el fin de reducir este elevado riesgo cardiovascular, especialmente en cuanto al manejo de los hipolipemiantes.

■ PUESTA AL DÍA 7 ■

Esta sección incluye breves comentarios de una selección de artículos de interés para el lector relacionados con el riesgo cardiovascular y los lípidos y la diabetes. En concreto en este número se analiza el impacto de los cambios que se pueden producir en los niveles de colesterol LDL al cambiar de atorvastatina a rosuvastatina y la posible asociación entre la medicación hipolipemiente y el descenso del riesgo de retinopatía diabética. Así mismo, también se revisa el riesgo de eventos cardiovasculares ateroscleróticos por niveles lipídicos aterogénicos en una serie de pacientes diabéticos y en tratamiento con estatinas y la asociación entre el ratio triglicéridos/colesterol HDL y la presencia de micro y macroangiopatías.

■ EN EL PUNTO DE MIRA 12 ■

Análisis infográfico del artículo de Mostafa SA, Coleman RL, Agbaje OF, Gray AM, Holman RR, Bethel MA. Simulating the impact of targeting lower systolic blood pressure and LDL-cholesterol levels on type 2 diabetes complication rates. *J Diabetes Complications*. 2018 Oct 10. doi:10.1016/j.jdiacomp.2018.09.017

■ ENTREVISTA, **Vivencio Barrios** 14 ■

El coordinador del siguiente número de *Salud Cardiovascular* nos da su experta opinión sobre algunos de los temas de este número.

COMITÉ CIENTÍFICO

Vivencio Barrios, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Madrid.

José Luis Díaz Díaz, Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

Jordi Mesa, Servicio de Endocrinología, Hospital de la Vall d'Hebron, Barcelona.

COORDINACIÓN DE ESTE NÚMERO

Jordi Mesa, Servicio de Endocrinología, Hospital de la Vall d'Hebron, Barcelona.



PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR EN LA DIABETES: PAPEL DE LOS HIPOLIPEMIANTES

Jordi Mesa

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

■ INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus se asocia a un incremento de dos a cuatro veces de presentar enfermedad cardiovascular (ECV), que se correlaciona con el grado de hiperglucemia. La causa más habitual de muerte en el paciente diabético de tipo 2 es la ECV, fundamentalmente a causa de una afectación coronaria precoz o por un accidente cerebrovascular (ACV).

Desde fines del pasado milenio sabemos que con un control intensivo de la hiperglucemia podemos reducir el riesgo de complicaciones microvasculares, como la retinopatía y la nefropatía, pero no así las macrovasculares como la enfermedad coronaria, la ECV y la enfermedad arterial periférica. Estudios como el UKPDS¹, el ADVANCE² y el VADT³ no mostraron efectividad sobre la presencia de complicaciones ni sobre mortalidad cardiovascular. Incluso en otro estudio, el ACCORD⁴, al intensificarse el control de la glucemia, aumentó la mortalidad que fue atribuida a hipoglucemias. Si tanto las sulfonilureas como los inhibidores de la DPP-4 y la insulina deben considerarse neutros, cardiovascularmente hablando, recientemente dos inhibidores de SGLT2 y dos agonistas GLP-1 han demostrado beneficios cardiovasculares significativos.

En diabéticos de tipo 1, el estudio del *Diabetes Control and Complications Trial Research Group*⁵ no objetó reducción de eventos cardiovasculares tras intensificar el tratamiento con insulina de los participantes durante un periodo de seis años. Una revisión de estos casos —llevada

a cabo 17 años después— sí mostró reducción de algún evento, como el infarto agudo de miocardio no fatal, el ictus y la muerte por ACV.

La fisiopatología de estas complicaciones es multifactorial, suelen iniciarse mucho tiempo antes de que se manifiesten y como causas destacadas figuran el síndrome metabólico que incluye obesidad abdominal, dislipemia, resistencia a la insulina, hipertensión arterial, inflamación vascular, disfunción endotelial e hipercoagulabilidad. Todo ello facilita la arteriosclerosis y la agregación plaquetaria, aumentando el riesgo de eventos vasculares.

La dislipemia diabética juega un papel clave en el desarrollo de ECV, especialmente en los diabéticos de tipo 2. En estos casos la resistencia a la insulina induce un incremento de la lipólisis con elevación de los ácidos grasos libres y una reducción de la degradación hepática de la apolipoproteína B. De forma adicional, aumenta la producción y secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) aterogénicas desde el hepatocito con un incremento de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y reducción de lipoproteínas de alta densidad (HDL).

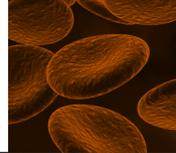
En la presente actualización se revisan las bases clínicas y las recomendaciones a seguir en el paciente diabético con el fin de reducir este elevado riesgo cardiovascular, especialmente en cuanto al manejo de los hipolipemiantes.

■ DIABETES Y PERFIL LIPÍDICO

En el perfil lipídico habitual del paciente diabético destacan los niveles de triglicéridos elevados, colesterol unido a HDL (cHDL) habitualmente bajo y colesterol unido a LDL

.....
Autor de correspondencia:

Jordi Mesa, jordimesa@gmail.com



(cLDL) que puede estar elevado, en límite o incluso normal, pero estructuralmente formado por partículas pequeñas y densas. Estas partículas de LDL son más aterogénicas de lo que podría pensarse por su concentración, ya que son oxidadas y glucosiladas más rápidamente.

Los niveles de cHDL no son un objetivo para el tratamiento del diabético; sin embargo, la *American Diabetes Association* (ADA)⁶ considera deseables unos niveles en varones superiores a 40 mg/dL y de 50 mg/dL en mujeres. El estudio AIM-HIGH⁷ —cuyo objetivo era aumentar con niacina los niveles de cHDL en un grupo de 3.414 pacientes tratados con estatinas (35% diabéticos)— logró un aumento de 35 mg/dL a 42 mg/dL, pero se suspendió a los dos años por falta de eficacia al no diferenciarse del grupo placebo en cuanto a reducción de eventos. Un estudio con dalcetrapib⁸ en 15.871 pacientes (25% diabéticos) fue asimismo suspendido por falta de resultados a nivel cardiovascular a pesar de un incremento del cHDL entre el 31 y el 40%.

El cLDL es el primer objetivo del tratamiento hipolipemiente en el paciente diabético, ya que se ha demostrado en distintos estudios que su reducción con estatinas reduce el riesgo de eventos cardiovasculares mayores. Un metanálisis que incluía a 18.686 diabéticos (1.466 de tipo 1 y 17.220 de tipo 2) durante un periodo de 4,3 años demostró que con estatinas se logra una reducción del 21% de eventos mayores y del 9% de mortalidad por cada 39 mg/dL de reducción en cLDL⁹. Estos resultados son semejantes a los obtenidos en población no diabética. Aunque las mayores reducciones de riesgo cardiovascular se obtienen con las estatinas, en diabéticos persiste un significativo riesgo residual en parte atribuible a la hipertrigliceridemia. Las guías europeas para el manejo de la dislipemia en el diabético recomiendan como objetivo un nivel de cLDL inferior a 100 mg/dL en los casos sin historia de enfermedad vascular y si los triglicéridos son superiores a 400 mg/dL, el colesterol no HDL inferior a 130 mg/dL.

Los triglicéridos están frecuentemente elevados en los diabéticos de tipo 2 y aunque la ADA recomienda un nivel inferior a 150 mg/dL, las guías ACC/AHA (*American College of Cardiology/American Heart Association*) no tienen recomendaciones basadas en la evidencia para su tratamiento con el fin de reducir el riesgo cardiovascular. La guía del NCEP¹⁰ recomienda el tratamiento cuando el nivel es superior a 500 mg/dL con el fin de prevenir una hipertrigliceridemia más grave y una eventual pancreatitis. De los distintos estudios con fibratos, el estudio VA-HIT¹¹ con gemfibrozilo ha sido el único que ha mostrado beneficios a nivel cardiovascular, un efecto principalmente demostrado en el 25% de los pacientes con diabetes. Las recomendaciones de la ADA indican que las asociaciones estatina-

fibrato o bien niacina-estatina no han mostrado beneficios cardiovasculares adicionales a las estatinas en monoterapia y por lo general no se recomiendan habitualmente.

■ TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA

Como en la población general, en los diabéticos se recomiendan modificaciones del estilo de vida entre las que se incluye la pérdida de peso en caso de sobrepeso u obesidad, el cese del tabaquismo, el aumento de la actividad física en caso de sedentarismo y mantener ciertas normas alimentarias, especialmente reducción de grasas saturadas, colesterol y grasas trans.

En el diabético es muy importante mantener un buen grado de control glucémico, especialmente en los casos de hipertrigliceridemias francas, por lo cual se recomienda llegar a objetivos marcados de hemoglobina glucosilada.

Los fibratos son agonistas PPAR-alfa que reducen la secreción de VLDL, incrementan las HDL y promueven una moderada reducción de LDL, especialmente en individuos con determinaciones basales elevadas. Por su mecanismo de acción, deberían ser ideales para el tratamiento de la dislipemia diabética y, por dicho motivo, se utilizaron hasta la llegada de las estatinas. En el estudio FIELD (*Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*) que fue diseñado específicamente para el tratamiento de la dislipemia con fenofibrato en el paciente diabético, no se demostraron efectos beneficiosos en cuanto a reducción de eventos cardiovasculares añadiendo fibratos a estatinas, en comparación con tratamiento único a base de estatina. El aspecto positivo del fenofibrato es que podría enlentecer la progresión de la retinopatía diabética. Así pues, los fibratos están indicados en las dislipemias con bajos niveles de cHDL e hipertrigliceridemia, en asociación con estatinas o en individuos con intolerancia a estas.

Las estatinas son el tratamiento farmacológico de elección para la reducción del cLDL y la cardioprotección en el paciente diabético y se recomiendan como fármacos de primera línea en las distintas guías de práctica clínica. Estudios recientes que comparan el uso de estatinas de distintas intensidades concluyen que una terapia más agresiva produce mayores beneficios. En la **TABLA 1** se exponen las recomendaciones de la ADA para el uso de estatinas y en la **TABLA 2** su intensidad.

Las recomendaciones actuales toman como base la edad (40 años) y la presencia de ECV. Así pues, un paciente diabético menor de 40 años y sin ECV no precisa tratamiento; aunque si presenta factores de riesgo, puede plantearse la toma de una estatina de moderada intensidad.

Tabla 1. Recomendación para el uso de estatinas en el paciente diabético

Edad	Enfermedad cardiovascular	Tratamiento: intensidad estatina
Inferior a 40 años	No	Ninguno ^a
	Sí	Alta ^b
Superior a 40 años	No	Moderada ^a
	Sí	Alta ^b

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

^aConsiderar estatina de intensidad moderada según factores de riesgo.

^bSi cLDL > 70 mg/dL con estatina a dosis máxima tolerada, considerar tratamiento combinado (ezetimiba o inhibidores de PCSK9).

Tabla 2. Estatinas de alta y moderada intensidad

Estatinas de alta intensidad (disminución LDL > 50%)	Estatinas de moderada intensidad (disminución LDL del 30% al 50%)
Atorvastatina 40-80 mg Rosuvastatina 20-40 mg	Atorvastatina 10-20 mg Rosuvastatina 5-10 mg Simvastatina 20-40 mg Pravastatina 40-80 mg Lovastatina 40 mg Pitavastatina 2-4 mg

Estos factores incluyen nivel de cLDL superior a 100 mg/dL, hipertensión arterial, tabaquismo, enfermedad renal crónica, albuminuria e historia familiar de ECV prematura. En cambio, si ha presentado un evento cardiovascular, debe obtenerse un nivel de cLDL inferior a 70 mg/dL: habitualmente con estatinas de alta intensidad. Si el paciente es mayor de 40 años y no hay historia de eventos cardiovasculares, se recomienda una estatina de mediana intensidad; mientras que si ha presentado algún evento, deberá utilizarse una de alta intensidad cuando el cLDL es superior a 70 mg/dL. Con las estatinas de alta intensidad se logran reducciones en el cLDL del 50%, mientras que con las de intensidad moderada oscilan entre el 30% y el 50%. En los diabéticos menores de 40 años, o en pacientes mayores de 75 años, el clínico debe valorar el beneficio del tratamiento con estatinas antes de su prescripción.

El uso de estatinas de baja intensidad no suele recomendarse en el paciente diabético a no ser que no tolere dosis más elevadas, debiéndose recurrir entonces a la combinación con otros fármacos.

■ TRATAMIENTO COMBINADO

Cuando el paciente está recibiendo la dosis máxima de estatina tolerada pero requiere un descenso adicional de LDL, se recomienda recurrir al tratamiento combinado. La asociación más común es la de una estatina con ezetimiba, con la cual se han comunicado en diabéticos reducciones adicionales de LDL. En el *Vytorin Efficacy International Trial Study*¹², con un 27% de diabéticos incluidos, se redujeron de forma significativa los eventos coronarios en el grupo de terapia combinada. Resultados similares fueron comunicados por Liu *et al.*¹³, en este caso con reducción de ACV isquémicos recurrentes.

La combinación de estatina y fibratos no ha demostrado mejorar los resultados cardiovasculares y por lo general no está recomendada, pues se asocia a un mayor riesgo de hipertransaminasemia, miositis y rabdomiólisis. En el estudio ACCORD¹⁴, la combinación de fenofibrato

con simvastatina no redujo la muerte cardiovascular más que la simvastatina en monoterapia, ni tampoco el infarto de miocardio no fatal o el ACV no fatal. A pesar de ello, en casos con hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia graves, queda a juicio del clínico la posibilidad de tratamiento combinado.

Recientemente se han incorporado al arsenal terapéutico los inhibidores de PCSK9. El mecanismo de acción de estos fármacos está estrictamente vinculado a la vía del receptor de LDL, bloqueando su degradación y aumentando su expresión en la superficie del hepatocito. En los últimos años se han desarrollado diferentes anticuerpos monoclonales frente a PCSK9, como evolocumab, alirocumab y bococizumab. De ellos, únicamente evolocumab y alirocumab han superado la fase de ensayo clínico y están comercializados. Hace dos años el promotor de bococizumab suspendió los ensayos clínicos, entonces ya en fase III.

Con alirocumab se ha publicado el estudio ODYSSEY LONG TERM¹⁵, en el que se trató a 2.341 pacientes (34,9% de diabéticos) que seguían tratamiento a dosis máximas toleradas de estatinas durante 24 semanas y se obtuvo una reducción del cLDL del 62%. El análisis *post hoc* a las 78 semanas demostró en el grupo de alirocumab un mayor descenso de los eventos cardiovasculares mayores (muerte de origen coronario, infarto de miocardio no fatal, ACV o angina inestable que requirió hospitalización). El estudio ODYSSEY DM-INSULIN¹⁶ se diseñó específicamente para diabéticos tratados con insulina, y se obtuvo una reducción de cLDL del 48,2%. En un reciente análisis de 1.054 pacientes diabéticos incluidos en cinco ensayos clínicos con alirocumab se comunica una reducción del 58,5% en los niveles de cLDL, lográndose niveles inferiores a 70 mg/dL en el 77% de casos y sin diferencia con los no diabéticos¹⁷.

Con evolocumab se han obtenido resultados similares en los estudios OSLER I y OSLER II¹⁸ en 4.465 casos (13,4% de diabéticos), con reducciones de cLDL del 60,9%. A pesar de no disponer de estudios específicos de evolocumab en pacientes diabéticos, se ha publicado un metaanálisis de tres estudios con 413 casos de diabetes de tipo 2 en el que se comunica una reducción significativa de cLDL entre el 39 y el 60%¹⁹.

En relación con la mortalidad cardiovascular, en el estudio FOURIER (*Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk*)²⁰ se incluyó

a 27.564 pacientes con ECV de base en tratamiento con la dosis máxima tolerada de estatinas y en el grupo con evolocumab se objetivó un menor riesgo de eventos cardiovasculares. Ambos fármacos están ya comercializados en España y son dispensados ambulatoriamente por las farmacias hospitalarias. Se administran por vía subcutánea, son bien tolerados y los efectos secundarios más frecuentemente comunicados son la reacción cutánea en el punto de inyección y el cuadro seudogripal autolimitado.

La reciente declaración de consenso del *European Task Force*²¹ recomienda el uso de los inhibidores de PCSK9 en los pacientes con muy elevado riesgo cardiovascular, como en el diabético con alteraciones a nivel del tejido diana o con factores de riesgo adicionales presentes, cuando no se logran objetivos a pesar del tratamiento combinado a base de estatinas y ezetimiba.

■ CONCLUSIONES

A todo paciente diabético adulto se le deben monitorizar periódicamente los niveles lipídicos con el fin de evaluar la necesidad de iniciar, o bien cambiar, el tratamiento hipolipemiente para seguir el más recomendable.

El paciente diabético debe considerarse como de alto riesgo cardiovascular y las estatinas en monoterapia son el tratamiento de elección para la prevención de futuros eventos cardiovasculares.

Cuando a las dosis máximas toleradas de estatinas no se logran los objetivos, debe iniciarse tratamiento combinado a base de estatinas y ezetimiba.

El nuevo grupo de fármacos inhibidores de PCSK9 se ha mostrado efectivo tanto reduciendo los niveles de cLDL como disminuyendo la mortalidad cardiovascular en pacientes con evento cardiovascular previo. Aunque aún no se dispone de estudios diseñados específicamente para diabéticos, al ser positivos los resultados en los diabéticos de los estudios pivotaes, este grupo de fármacos puede utilizarse como prevención primaria en los casos con hipercolesterolemia familiar heterocigota concomitante y en la hipercolesterolemia no familiar si presenta enfermedad vascular previa; así como cuando no se han logrado los objetivos con la asociación de estatina y ezetimiba o presenta intolerancia verificada a las estatinas.

BIBLIOGRAFÍA REFERENCIADA

- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, *et al.* Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000;12;321:405-12.
- ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, *et al.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-72.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, *et al.* VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360:129-39.
- Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, *et al.* American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation.* 2009;119:351-7.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, *et al.* The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329:977-86.
- American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41 Suppl 1:S86-104.
- AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, *et al.* Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011;365:2255-67.
- Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, *et al.* dal-OUTCOMES Investigators. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367:2089-99.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, *et al.* Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet.* 2008;371:117-25.
- Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-97.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Nelson DB, Elam MB, Schaefer EJ, *et al.* Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med.* 2002;162:2597-604.
- Cannon CP, Blazing MA, Braunwald E. Ezetimibe plus a Statin after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015;373:1476-7.
- Liu CH, Chen TH, Lin MS, Hung MJ, Chung CM, Cherng WJ, *et al.* Ezetimibe-Simvastatin Therapy Reduce Recurrent Ischemic Stroke Risks in Type 2 Diabetic Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:2994-3001.
- ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, *et al.* Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1563-74.
- Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, *et al.* ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372:1489-99.
- Leiter LA, Cariou B, Müller-Wieland D, Colhoun HM, Del Prato S, Tinahones FJ, *et al.* Efficacy and safety of alirocumab in insulin-treated individuals with type 1 or type 2 diabetes and high cardiovascular risk: The ODYSSEY DM-INSULIN randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19:1781-92.
- Ginsberg HN, Farnier M, Robinson JG, Cannon CP, Sattar N, Bacchara-Dinet MT, *et al.* Efficacy and Safety of Alirocumab in Individuals with Diabetes Mellitus: Pooled Analyses from Five Placebo-Controlled Phase 3 Studies. *Diabetes Ther.* 2018;9:1317-34.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, *et al.* Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372:1500-9.
- et al.* Sattar N, Preiss D, Robinson JG, Djedjios CS, Elliott M, Somaratne R, *et al.* Lipid-lowering efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab (AMG 145) in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:403-10.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, *et al.* FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713-22.
- Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M, Gencer B, Gielen S, Hovingh GK, *et al.* European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2017;38:2245-55.

NIVELES DE COLESTEROL LDL DESPUÉS DEL CAMBIO DE ATORVASTATINA A ROSUVASTATINA

Lewis SJ, Olufade T, Anzalone DA, Malangone-Monaco E, Evans KA, Johnston S. **LDL cholesterol levels after switch from atorvastatin to rosuvastatina.** *Curr Med Res Opin.* 2018 Oct;34(10):1717-23.

Las estatinas están consideradas como el tratamiento más efectivo para la disminución de los niveles de colesterol LDL (cLDL) y, por ende, en la disminución de eventos cardiovasculares y de mortalidad por cualquier causa. Sin embargo, en ocasiones el tratamiento hipolipemiente inicial con estatinas no consigue reducir adecuadamente los niveles de cLDL. En estos casos, cambiar a otra estatina puede resultar beneficioso especialmente para aquellos pacientes con alto riesgo de sufrir eventos cardiovasculares adversos. Estudios previos en la vida real han mostrado una reducción adicional del 14% en cLDL en los pacientes que cambiaron de atorvastatina a rosuvastatina (*Am J Manag Care.* 2007;13 Suppl 10:S270-5) aunque no se tienen, por el momento, datos del posible beneficio de esta estrategia en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) o en riesgo de padecerla.

Este estudio retrospectivo de cohorte ($n = 176$) ha examinado el efecto sobre los niveles de cLDL que produce el cambio del tratamiento con atorvastatina 40/80 mg a rosuvastatina 20/40 mg en una población de pacientes con ECVA o en riesgo de sufrir ECVA. Los valores basales de cLDL se determinaron dentro de los 90 días previos al cambio de estatina y la determinación del valor de cLDL poscambio dentro de los 30 días siguientes a este. Además, se obtuvo un valor poscambio denominado persistente durante el periodo de seguimiento (6 meses). Los pacientes fueron agrupados en función de los siguientes patrones de cambio en su tratamiento con estatinas: *a*) cambio de atorvastatina 40 mg a rosuvastatina 20 mg ($n = 60$); *b*) cambio de atorvastatina 40 mg a rosuvastatina 40 mg ($n = 20$), y *c*) cambio de atorvastatina 80 mg a rosuvastatina 40 mg ($n = 56$).

Los resultados obtenidos en los análisis mostraron que los niveles basales medios de cLDL (113,7 mg/dL) descendieron significativamente ($p < 0,001$) después del cambio de estatina (84,6 mg/dL). En conjunto, la reducción media de los niveles de cLDL fue del 21,0% con una mediana del 20,1%. El descenso en los niveles de cLDL fue estadísticamente significativo ($p < 0,001$) para cada grupo de pacientes y para todos los grupos combinados. El mayor descenso en los niveles de cLDL se observó en los pacientes que cambiaron de atorvastatina 40 mg a rosuvastatina 40 mg ($n = 20$; $-29,3\%$ [19%] y mediana, 25,8%; $p < 0,001$). Estos cambios fueron similares a los observados en los pacientes que fueron persistentes en el tratamiento con rosuvastatina durante el periodo de seguimiento posterior al cambio de estatina ($n = 112$; -24% [24%]; $p < 0,001$) siendo también mayor para el grupo que cambió de atorvastatina 40 mg a rosuvastatina de 40 mg (-28% [14%]; $p < 0,001$).

En resumen, el estudio demuestra que el cambio de atorvastatina a rosuvastatina consigue una reducción significativa de los niveles de cLDL de más del 20% cLDL en los pacientes con ECVA o con alto riesgo de padecer ECVA que no respondieron adecuadamente a un tratamiento inicial con atorvastatina. Los autores concluyen que el cambio de tratamiento de estatinas de alta intensidad puede ofrecer una alternativa viable antes de considerar otras estrategias en el abordaje del tratamiento hipolipemiente cuando no se obtiene una disminución satisfactoria de los niveles de cLDL con la primera estatina.

MENSAJES CLAVE

- Las estatinas están consideradas como el tratamiento más efectivo para la disminución de los niveles de cLDL y, por ende, en la disminución de eventos cardiovasculares y de mortalidad por cualquier causa. Sin embargo, en ocasiones el tratamiento hipolipemiente inicial con estatinas no consigue reducir adecuadamente los niveles de cLDL.

- Este estudio retrospectivo de cohorte analiza el efecto sobre los niveles de cLDL que produce el cambio del tratamiento con atorvastatina 40/80 mg a rosuvastatina 20/40 mg en una población de pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica o con riesgo de sufrirla.
- Los resultados obtenidos en los análisis mostraron que los niveles basales medios de cLDL descendieron de forma significativa después del cambio de estatina.

ASOCIACIÓN ENTRE EL RATIO TRIGLICÉRIDOS/COLESTEROL HDL Y LA PRESENCIA DE MICRO Y MACROANGIOPATÍAS EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Lee MY, Hsiao PJ, Huang JC, Hsu WH, Chen SC, Chang JM, Shin SJ. **Associations between triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio and micro- and macroangiopathies in type 2 diabetes mellitus.** *Endocr Pract.* 2018 Jul;24(7):615-621. doi: 10.4158/EP-2017-0254.

La prevalencia de diabetes mellitus (DM) en el mundo está en aumento. Las complicaciones micro y macrovasculares de la enfermedad son la causa más importante del incremento de su morbilidad y mortalidad. Entre ellas se encuentran la retinopatía diabética (RD), neuropatía y nefropatía diabéticas, enfermedad arterial coronaria (EAC), enfermedad cerebrovascular (ECV) y enfermedad arterial periférica oclusiva (EAPO). El origen de estas complicaciones radica en un control deficiente de la glucemia, mayor duración de la enfermedad, hipertensión, resistencia a la insulina y dislipemia.

El control de factores como la hipertensión o la glucemia conlleva riesgos asociados como la hipoglucemia o la hipotensión. Por esta razón, identificar otras dianas alternativas de tratamiento para ralentizar el desarrollo de micro y macroangiopatías es un asunto de gran relevancia en la DM2.

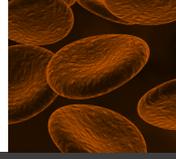
La dislipemia es una condición fuertemente asociada a la resistencia a la insulina y a la DM2. Estudios previos han demostrado que el ratio entre los niveles de triglicéridos aumentados y los niveles de colesterol HDL

disminuidos (TG/cHDL) podría ser un buen predictor de enfermedad cardiovascular (ECV) en pacientes con enfermedad coronaria establecida, hipertensión y DM (PloS One 2015;10:e0123521, Atherosclerosis 2010;212:287-291).

El presente estudio trata de dilucidar si existe una relación independiente entre el ratio TG/cHDL y la aparición de micro y macroangiopatías en pacientes con DM2. Se reclutaron un total de 1.981 pacientes en el sur de Taiwán (1.130 mujeres) con DM2 y se estratificaron en cuartiles en función del ratio TG/HDL-C: Q1 < 1,7; Q2 1,7-2,7; Q3 2,7-4,2 y Q4 ≥ 4,2. Los pacientes del Q4 comparados con los del Q1 eran predominantemente varones, con presión sistólica y diastólica más altas; índices de masa corporal más altos; mayor circunferencia de cintura; mayores niveles de HbA_{1c}, TG, colesterol total y cLDL; menores niveles de cHDL; menor tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) y mayor uso de medicación.

El análisis de los datos ajustados mostró un incremento gradual y significativo de la albuminuria (≥ 30 mg/g) ($p < 0,001$), de CAD ($p = 0,040$), CVA ($p = 0,002$) y EAPO ($p = 0,001$) respecto al ratio TG/HDL-C de cada cuartil, pero no se encontró una correlación significativa con la RD ($p = 0,105$). Este último dato es consistente con los hallazgos del estudio MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*), el cual no encontró ninguna asociación entre la DR y los niveles séricos de colesterol total, cLDL y cHDL (*Am J Ophthalmol.* 2006;141:446-55).

En resumen, los resultados ponen de manifiesto la alta prevalencia de micro y macroangiopatías en pacientes con una ratio elevada de TG/cHDL y confirman planteamientos recientes de que este ratio podría predecir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos y mortalidad por cualquier causa en pacientes diabéticos. Además, los autores destacan las potenciales implicaciones clínicas de sus hallazgos en cuanto a que un ratio TG/cHDL elevado en pacientes con DM2 debería alertar al profesional médico de que existe una alta probabilidad de desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares. En este caso, la implementación de medidas farmacológicas y de programas de cambio de estilo de vida (por ejemplo reducción moderada de peso, incrementar la actividad física y dejar de fumar) cobran mayor relevancia si cabe en estos pacientes.



MENSAJES CLAVE

- El control de factores como la hipertensión o la glucemia conlleva riesgos asociados como la hipoglucemia o la hipotensión. Por esta razón, identificar otras dianas alternativas de tratamiento para ralentizar el desarrollo de micro y macroangiopatías es un asunto de gran relevancia en la DM2.
- Este estudio trata de dilucidar si existe una relación independiente entre el ratio TG/cHDL y la aparición de micro y macroangiopatías en pacientes con DM2 (con un total de 1.981 pacientes en el sur de Taiwán).
- Los resultados ponen de manifiesto la alta prevalencia de micro y macroangiopatías en pacientes con una ratio elevada de TG/cHDL y confirman planteamientos recientes de que este ratio podría predecir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos y mortalidad por cualquier causa en pacientes diabéticos.
- Los autores destacan las potenciales implicaciones clínicas de sus hallazgos en cuanto a que un ratio TG/cHDL elevado en pacientes con DM2 debería alertar al profesional médico de que existe una alta probabilidad de desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares.

ASOCIACIÓN DE MEDICACIÓN HIPOLIPEMIANTE CON UN DESCENSO DEL RIESGO DE RETINOPATÍA DIABÉTICA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2: ANÁLISIS OBSERVACIONAL

Kawasaki R, Konta T, Nishida K. **Lipid-lowering medication use is associated with decreased risk of diabetic retinopathy and its treatments in patients with type 2 diabetes: a real-world observational analysis of a health claims database.** *Diabetes Obes Metab.* 2018 Oct;20(10):2351-2360. doi: 10.1111/dom.13372. Epub 2018 Jun 21.

La retinopatía diabética (RD) sigue siendo una importante carga global en la diabetes mellitus (DM). Junto con el nivel de glucemia y la hipertensión, la asociación de dislipemia o de colesterol alto suponen un incremento del riesgo de RD.

Diversos estudios clínicos han demostrado que el fenofibrato y las estatinas reducen el riesgo de retinopatía diabética (RD). En este estudio se ha pretendido determinar, utilizando una base de datos procedentes del mundo real, si el uso de medicación hipolipemiente reduce el riesgo de RD y sus tratamientos en pacientes con DM2.

Se trata de un análisis observacional retrospectivo que utilizó una amplia base de datos a nivel nacional procedentes del *Japan Medical Data Center (JMDC)*. La DM2 se definió de acuerdo con los códigos ICD-10 con el uso de medicación antidiabética. El uso de medicación hipolipemiente al menos durante un año se confirmó por el *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*. La RD y el edema macular diabético (EMD) se determinaron de acuerdo con el ICD-10, y los tratamientos relacionados con la RD fueron determinados por la información de los seguros médicos.

En la basal estaban incluidos 69.070 pacientes con DM2 que recibían tratamiento antidiabético. De esos pacientes, desarrollaron RD 5.687 pacientes a lo largo de los 3 años del período de seguimiento. El uso de medicación hipolipemiente (tanto estatinas como fenofibrato) se asoció con una disminución del riesgo de incidencia de RD (odds ratios [OR] = 0,772; IC95%: 0,720-0,827; $p < 0,001$). La medicación hipolipemiente también se asoció con un descenso de la incidencia de EMD, cualquier tratamiento para RD, fotocoagulación con láser y vitrectomía en pacientes con RD en la basal.

Los resultados de este estudio observacional muestran que el uso de medicación hipolipemiente al menos durante un año se asocia con un descenso del riesgo de desarrollo de RD en pacientes que no presentaban RD en la basal. El tratamiento para RD, incluyendo fotocoagulación con láser y vitrectomía, fueron también reducidos con el uso de medicación hipolipemiente en los pacientes con RD. El desarrollo de EMD en pacientes con RD también disminuyó en pacientes con tratamiento hipolipemiente, si bien no se produjo una reducción significativa del uso de agentes antifactor de crecimiento vascular endotelial (aVEGF). Estos hallazgos muestran la posibilidad de que la medicación hipolipemiente puede reducir el riesgo de desarrollar RD y sus tratamientos en una relativamente corta duración de la diabetes.

Este estudio es el primer informe sobre el potencial efecto de la mediación hipolipemiente en el desarrollo y la progresión de RD en la práctica clínica real en pacientes con DM2 con un amplio rango de perfiles.

MENSAJES CLAVE

- En pacientes con DM2 la hiperglucemia, la hipertensión y la dislipemia suponen un incremento del riesgo de retinopatía diabética.
- En este estudio observacional retrospectivo se ha utilizado una base de datos procedentes de la práctica clínica real.
- El uso de medicación hipolipemiente (tanto estatinas como fenofibrato) al menos durante un año se asoció con una disminución del riesgo de incidencia de retinopatía diabética.
- El tratamiento para la retinopatía diabética, incluyendo fotocoagulación con láser y vitrectomía, se vieron también reducidos con el uso de medicación hipolipemiente en estos pacientes.
- El desarrollo de edema macular diabético en pacientes con retinopatía diabética también disminuyó en pacientes con tratamiento hipolipemiente.
- Este estudio es el primer informe sobre el potencial efecto de la mediación hipolipemiente en el desarrollo y la progresión de retinopatía diabética en la práctica clínica real en pacientes con DM2 con un amplio rango de perfiles.

RIESGO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES ATEROSCLERÓTICOS POR NIVELES LIPÍDICOS ATEROGENICOS EN 62.428 PACIENTES CON DIABETES MELLITUS Y EN TRATAMIENTO CON ESTATINAS

Rana JS, Liu JY, Moffet HH, Boklage SH, Khan I, Karter AJ. **Risk of Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events by Achieved Atherogenic Lipid Levels Among 62,428 Statin-Treated Individuals With Diabetes Mellitus.** *Am J Cardiol.* 2018 Sep 1;122(5):762-7.

Un 12% de los adultos en los Estados Unidos padecían diabetes mellitus (DM) en 2015, por lo que más de 30 millones de personas en este país se encontraban, a su vez, en riesgo de padecer enfermedad cardiovascular

aterosclerótica (ECVA), una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad de la DM, además de ser el mayor responsable de su carga económica.

Existe cierta controversia sobre la utilidad de incluir valores umbrales como objetivo de tratamiento para colesterol LDL (cLDL) o colesterol no-HDL (no-cHDL) en prevención primaria de la ECVA. Recientemente ensayos aleatorizados han demostrado que al disminuir los niveles de cLDL en pacientes con ECVA establecida se producen progresivamente menos eventos cardiovasculares adversos (*J Am Coll Cardiol.* 2014;64:485-94, *Lancet.* 2017;390(10106):1962-71, *JAMA Cardiol.* 2017;5:47-55).

El objetivo de este estudio retrospectivo en la vida real se centra en evaluar la relevancia de estos niveles umbrales en prevención primaria en una cohorte de pacientes con diabetes, sin historia previa de ECVA y en tratamiento con estatinas. Un total de 62.428 pacientes (12-90 años) cumplieron los requisitos del estudio (46,9% de mujeres) con una media de seguimiento de 6 años. Los resultados del análisis estadístico muestran que el riesgo de ECVA se redujo a medida que disminuían los niveles de cLDL ($p < 0,0001$) así como los niveles de no-cHDL ($p < 0,0001$) de las distintas categorías. Este resultado apoya la idea del uso de estos parámetros para reducir el riesgo de ECVA en estos pacientes.

De todas las categorías analizadas, el riesgo fue menor para los pacientes con niveles de cLDL < 50 mg/mL (HR = 0,58; IC95%: 0,49-0,69) y no-cHDL < 80 mg/mL (HR = 0,59; IC95%: 0,51-0,68). Además, cuando se analizó la tasa de ECVA (1.000 personas-año) respecto a la duración de la enfermedad se observó que esta se acrecentaba al aumentar la duración de la enfermedad, oscilando desde 11,56 para una duración < 5 años a 29,23 para una duración ≥ 10 años.

Los resultados de este estudio concuerdan con los resultados de un amplio metaanálisis de ensayos clínicos con estatinas que mostró que, a pesar de que el 40% de los pacientes no lograban alcanzar niveles de cLDL < 70 mg/dL, los pacientes que alcanzaron niveles más bajos presentaron un riesgo significativamente menor de sufrir eventos cardiovasculares graves que aquellos que alcanzaron niveles moderados (*J Am Coll Cardiol.* 2014;64:485-94).

En resumen, en este estudio de cohorte en pacientes con diabetes tratados con estatinas se ha observado que existe un menor riesgo de eventos ECVA cuanto menores sean los niveles de cLDL y cHDL. Este estudio a gran escala parece ser el único que analiza la prevención primaria de ECVA en pacientes diabéticos en tra-

tamiento con estatinas en la práctica clínica y apoyaría el uso de valores objetivo de cLDL en atención primaria para reducir el riesgo de ECVA de estos pacientes diabéticos.

MENSAJES CLAVE

- Existe cierta controversia sobre la utilidad de incluir valores umbrales como objetivo de tratamiento para el cLDL o el no-cHDL en prevención primaria de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.
- Este estudio retrospectivo en vida real se centra en evaluar la relevancia de estos niveles umbrales en prevención primaria en un total de pacientes con diabetes, sin historia previa de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y en tratamiento con estatinas (62.428 pacientes).

- Los resultados de este estudio concuerdan con los resultados de un amplio metaanálisis de ensayos clínicos con estatinas que mostró que los pacientes que alcanzaron niveles más bajos presentaron un riesgo significativamente menor de sufrir eventos cardiovasculares graves que aquellos que alcanzaron niveles moderados.
- Este estudio a gran escala parece ser el único que analiza la prevención primaria de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en pacientes diabéticos en tratamiento con estatinas en la práctica clínica y apoyaría el uso de valores objetivo de cLDL en atención primaria para reducir el riesgo de padecerla.

Simulando el impacto del abordaje de la disminución de la presión arterial sistólica y los niveles de colesterol LDL sobre la tasa de complicaciones de la diabetes tipo 2

Mostafa SA, Coleman RL, Agbaje OF, Gray AM, Holman RR, Bethel MA.

J Diabetes Complications. 2018 Oct 10 doi:10.1016/j.jdiacomp.2018.09.017

OBJETIVO

Utilizando modelos de simulación, se evaluó el beneficio potencial a **10 años**, de la disminución de la **presión arterial sistólica (PAS)** y los niveles del **cLDL** en rangos predeterminados (160-120 mm Hg y 5,0-1,0 mmol/L, respectivamente); en pacientes con **diabetes mellitus tipo 2 (DM2)**, sin la interferencia de otros factores de riesgo.

MATERIALES Y MÉTODOS

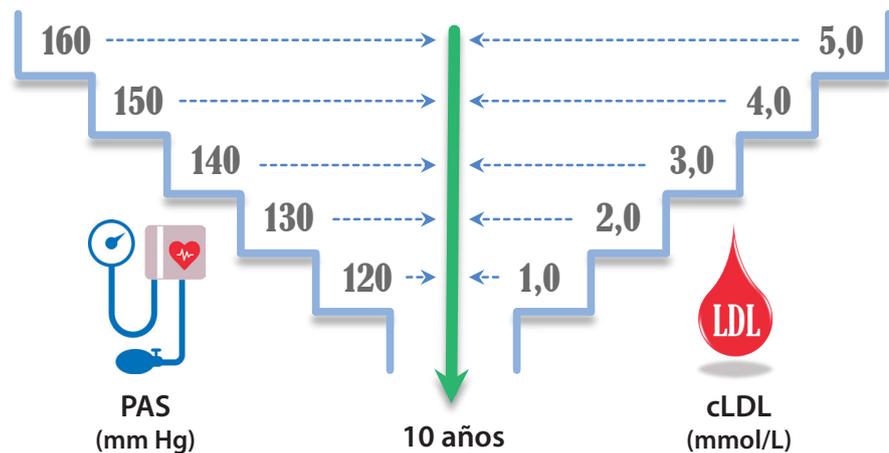
Se utilizó un modelo de simulación de segunda generación (UKPDS-OM2) desarrollado para estimar el riesgo de ocurrencia de eventos micro- y macrovasculares y la mortalidad a diez años, en pacientes diagnosticados de DM2.



n = 5.717
Datos basales de riesgo de vida real Estudio TECOS*

Las variables de factores de riesgo basales se mantuvieron **constantes** durante los **10 años** de estimación de resultados

La simulación se realizó a **cinco niveles secuenciales de PAS y cLDL** que fueron mantenidos durante los 10 años



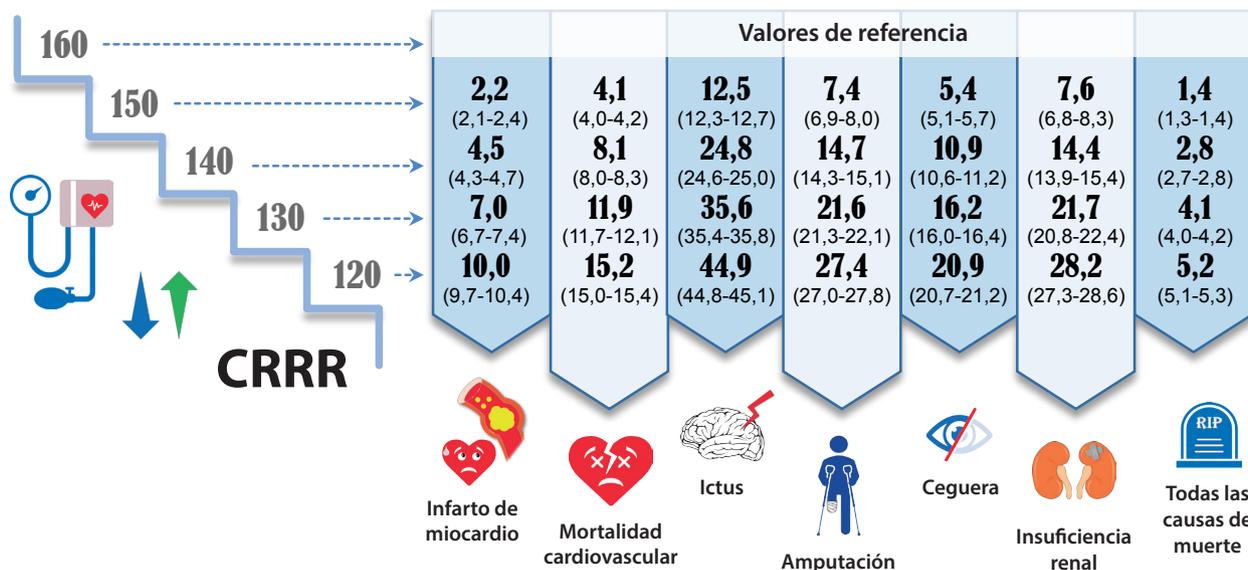
Se comparó la reducción del riesgo relativo acumulado (CRRR) por cada 10 mm Hg de la PAS y 1,0 mmol/L del cLDL mediante el test de Kruskal-Wallis.

PAS: presión arterial sistólica.

*Los pacientes incluidos en la simulación provienen de los datos basales de un ensayo que evaluó los resultados cardiovasculares de la sitagliptina en una cohorte de pacientes con DM2 (TECOS, NCT00790205); que presentaban las variables de factores de riesgo establecidos por el modelo.

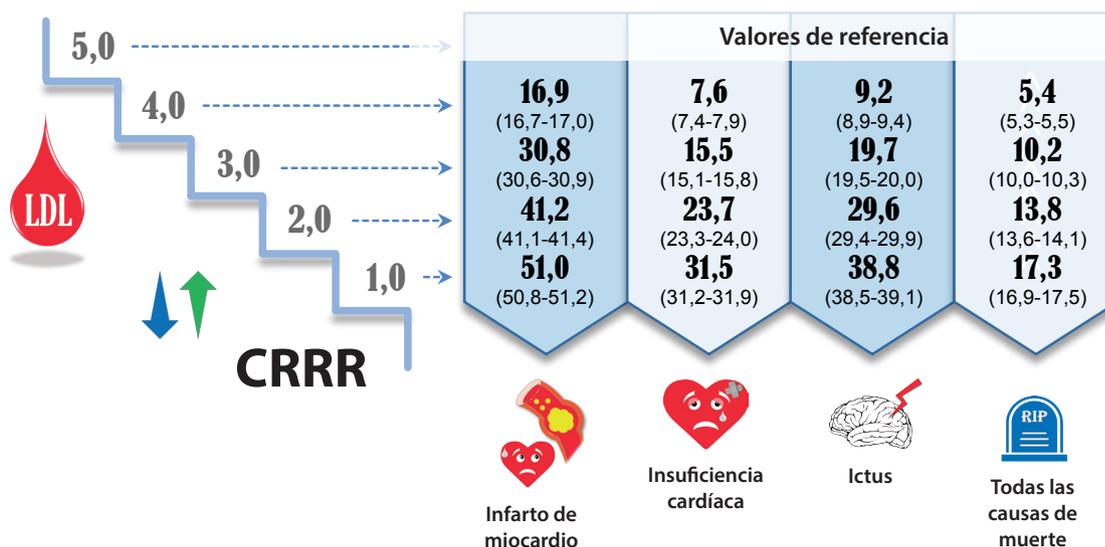
BENEFICIOS DEL ABORDAJE DE LA PAS

Valores estimados de CRRR (%) a 10 años por cada 10 mm Hg (IC95%).



BENEFICIOS DEL ABORDAJE DEL CLDL

Valores estimados de CRRR (%) a 10 años por cada 1,0 mmol/L (IC95%).



CONCLUSIONES

Los resultados muestran que el abordaje de la disminución progresiva de los valores de PAS y cLDL, conduce a una **reducción progresiva del riesgo estimado de complicaciones micro y macrovasculares** en pacientes con DM2 con valores de PAS entre **160-120 mm Hg** y niveles de cLDL entre **5,0-1,0 mmol/L**.

AL SER LA POBLACIÓN DIABÉTICA DE RIESGO ALTO O MUY ALTO, LOS OBJETIVOS DE cLDL DEBEN SER MUY ESTRICOTOS

Los beneficios de reducir la presión arterial sistólica a 120 mm Hg en no diabéticos están bien demostrados. ¿Cree que a día de hoy estos beneficios globales pueden extrapolarse a pacientes con diabetes?

► Existen algunas dudas de que en población diabética bajar la presión arterial a 120 mm Hg sea igual de beneficioso que en pacientes no diabéticos, porque en algunos estudios se ha comprobado que en estos pacientes reducir la presión a este nivel puede llegar a ser perjudicial. Por tanto, no está tan claro que la reducción intensa de la presión arterial en pacientes diabéticos pueda ser beneficiosa, al menos de forma general.

Las guías americanas establecen que probablemente en los pacientes diabéticos la presión arterial deba reducirse a 120 mm Hg, pero las guías europeas plantean ciertas dudas a la vista de los resultados desfavorables de algunos estudios.

¿Qué papel desempeña la dislipemia diabética en el desarrollo de enfermedad cardiovascular?

► La dislipemia diabética es una alteración del metabolismo lipídico que conlleva un aumento del riesgo cardiovascular. En la población diabética es importante el cLDL, como en el resto de poblaciones, pero además es una población que suele tener los triglicéridos elevados y un cHDL bajo, lo que también conlleva un riesgo cardiovascular muy elevado.

Por esta razón, la dislipemia aterogénica diabética debe considerarse como parte del perfil de riesgo del paciente diabético.

¿Qué importancia tiene reducir el cLDL en pacientes diabéticos para evitar eventos?

► Es vital. De hecho, tanto las guías europeas como las americanas plantean como objetivo para mejorar el pronóstico de los pacientes el nivel de cLDL. Por tanto, la meta que nos marcamos para el tratamiento hipolipemiante se centra esencialmente en el cLDL. La población diabética, que es una población de mucho riesgo, debe tener un cLDL por debajo de 70 mm Hg si se

considera de muy alto riesgo, es decir, si tiene algún factor de riesgo añadido, o si no tiene ningún factor de riesgo añadido, solo por ser diabético ya se considera de alto riesgo y debe tener el cLDL por debajo de 100 mg/dL. Estas son las recomendaciones de las guías conjuntas de la *European Society of Cardiology* y la *European Atherosclerosis Society*. Al ser la población diabética de riesgo alto o muy alto, los objetivos de cLDL deben ser muy estrictos.

¿Qué diferencia hay entre el cLDL de pacientes diabéticos y no diabéticos?

► El cLDL tiene una importancia no solo cuantitativa, sino cualitativa. Las partículas de cLDL no son homogéneas, y en el paciente diabético son, de forma característica, partículas pequeñas y densas, que son mucho más aterogénicas que las partículas más grandes y menos densas. Por tanto, en el paciente diabético no solo es importante la cantidad de cLDL, sino la calidad de esas partículas. La identificación de la calidad de esas partículas es esencial para tratar al paciente diabético y reducir su riesgo cardiovascular.

¿Qué criterios deberían determinar la elección de una estatina en particular?

► En general, el criterio más importante y reconocido unánimemente es la eficacia hipolipemiante. Pero dicho esto, hay otras características que también ayudan a la elección de una estatina. Por ejemplo, su capacidad de reducir los efectos adversos y, especialmente, su capacidad de favorecer el desarrollo



Dr. Vivencio Barrios

*Servicio de Cardiología,
Hospital Universitario Ramón y Cajal,
Universidad de Alcalá, Madrid.*

de diabetes. Hay estatinas que son más diabetogénicas que otras, y en este sentido, utilizar una estatina que no haya demostrado favorecer el desarrollo de diabetes es muy beneficioso, sobre todo en pacientes prediabéticos.

Otra característica importante de las estatinas es su capacidad de interacción con otros medicamentos. Algunas estatinas tienen menor probabilidad de interactuar con otros medicamentos porque no se metabolizan por vías muy comunes en el metabolismo hepático como es el citocromo P450.

Así que, insisto, lo primero es la eficacia para reducir el cLDL, pero adicionalmente otras características como el potencial para efectos adversos también deben tenerse en cuenta a la hora de elegir una estatina.

¿Cuándo recomendaría en un paciente diabético el tratamiento con inhibidores de PCSK9?

➤ Está bien establecido en las guías que los inhibidores de PCSK9 son fármacos de una gran potencia hipolipemiente y se deben reservar para dos situaciones. Una es la de aquellos pacientes que, a pesar del tratamiento convencional con estatinas, o incluso con la adición de ezetimiba a la estatina, mantienen niveles de cLDL por encima de lo deseable y son pacientes de alto riesgo. Según el posicionamiento terapéutico del Ministerio de Sanidad, los pacientes con enfermedad aterosclerótica, que son pacientes de alto riesgo, con niveles de cLDL por encima de 100 mg/dL a pesar de recibir tratamiento hipolipemiente óptimo, pueden beneficiarse del tratamiento con inhibidores de PCSK9.

Otra situación es la de aquellos pacientes que son absolutamente intolerantes a las estatinas, sobre todo si son de alto riesgo, porque los inhibidores de PCSK9 constituyen una alternativa para reducir sus niveles de cLDL, ya que seguramente el tratamiento solo con ezetimiba será insuficiente.

Esto respecto a los pacientes de alto riesgo por enfermedad cardiovascular, diabetes u otros factores que aumen-

tan el riesgo. Pero existe, además, el grupo de los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, que característicamente tienen el cLDL muy elevado y que son candidatos a tratamiento con inhibidores de PCSK9 para controlar sus cifras de cLDL.

Puesto que típicamente los pacientes diabéticos presentan hipertriglicéridemia y esta comporta un riesgo cardiovascular *per se*, ¿cree que el nivel de triglicéridos debería ser un objetivo de tratamiento en estos pacientes?

➤ Los objetivos de tratamiento hipolipemiente que recogen las guías solo se basan en los niveles de cLDL. Sin embargo, los niveles muy elevados de triglicéridos también pueden ser perjudiciales y, por tanto, podría estar justificado el tratamiento hipolipemiente con el objetivo de reducir los triglicéridos. Una característica de la población diabética es tener los triglicéridos muy elevados, por lo que en algunos pacientes puede estar indicado el tratamiento hipolipemiente orientado a la reducción de los niveles de triglicéridos. En este sentido, convendría comentar que muy recientemente se ha presentado un estudio que valora la posibilidad de tratar con derivados de los ácidos omega 3 a pacientes con enfermedad aterosclerótica y niveles muy elevados de triglicéridos, a pesar del tratamiento con estatinas. En prevención secundaria, este derivado de los ácidos omega 3 podría ser útil para reducir el riesgo cardiovascular. Sin embargo, este es un estudio muy reciente y los estudios previos han sido bastante decepcionantes en cuanto a resultados clínicos, por lo que necesitamos más evidencias.

En resumen, en este momento estamos asistiendo a un nuevo escenario, y es que quizá en el futuro próximo pueda estar justificado tratar a los pacientes con triglicéridos elevados. En la actualidad, solamente para pacientes muy determinados, con riesgo muy elevado y triglicéridos muy

altos estaría justificado el tratamiento hipolipemiente basado en la reducción de los niveles de triglicéridos.

¿Qué opina sobre el nuevo concepto de riesgo extremo para los pacientes diabéticos que se está introduciendo desde diferentes sociedades? ¿Está de acuerdo con el abordaje que se propone, con un objetivo de cLDL < 55 mg/dL?

➤ Los pacientes de riesgo extremo son aquellos que tienen un riesgo más alto que los de muy alto riesgo, no solamente entre población diabética, sino también entre aquellos con enfermedad aterosclerótica.

Creo que la definición de este nuevo grupo tiene mucho interés y es perfectamente aplicable. En realidad, si revisamos las evidencias de las que disponemos con el tratamiento hipolipemiente, vemos que cuanto más bajo está el colesterol, mejor. Y no basta con reducir el cLDL por debajo de 70 mg/dL, sino que si seguimos reduciendo más el cLDL, seguimos obteniendo resultados beneficiosos. Incluso en niveles de 15 o 20 mg/dL de cLDL puede seguir aumentando el beneficio sin que aumenten los efectos adversos.

En general, reducir el cLDL siempre es positivo. Si nos fijamos en los pacientes con un riesgo aún más elevado, obviamente los beneficios serán mayores. De modo que, en los pacientes de riesgo extremo, la reducción de los niveles de cLDL debe ser aún más agresiva y alcanzar niveles por debajo de 55 mg/dL.

Este nuevo concepto de riesgo extremo ha sido acuñado por las guías de la *American Association of Clinical Endocrinologists* y del *American College of Endocrinology*, publicadas a principios de 2018, y probablemente las nuevas guías europeas, que se publicarán en 2019, contemplarán algo parecido. Es decir, en los pacientes con un riesgo más elevado de lo que ya supone el riesgo muy alto, no será suficiente con tener un cLDL por debajo de 70 mg/dL, sino que tendremos que perseguir unos objetivos más agresivos y reducir el cLDL por debajo de 55 o 50 mg/dL.

