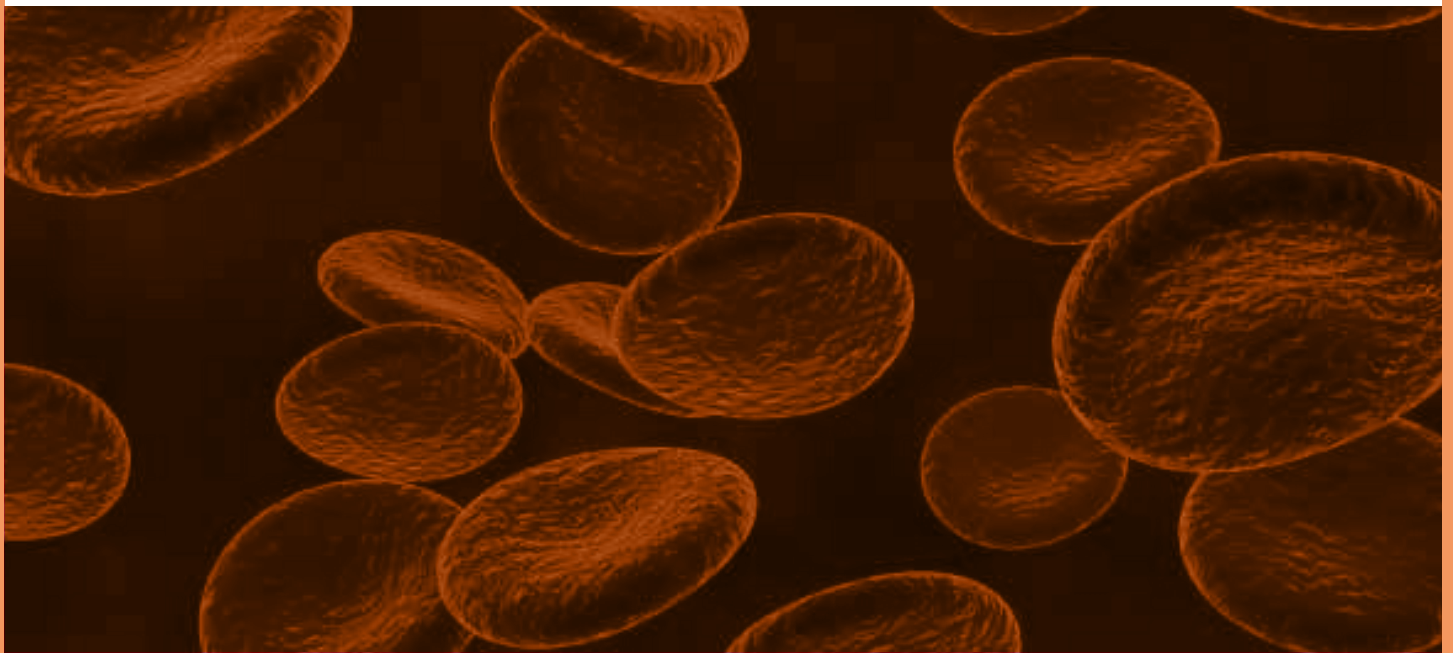


# SALUD CARDIOVASCULAR



## LÍPIDOS Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Coordinación científica:  
**Jesús Millán Núñez-Cortés**



# SUMARIO

## ■ ACTUALIZACIÓN, **La diabetes: un modelo de obligada intervención sobre la dislipemia**, por **Jesús Millán Núñez-Cortés**. 2 ■

En los últimos 5 años se ha producido un avance considerable en las recomendaciones para el manejo de la hiperlipemia, ante todo y fundamentalmente en los individuos con alto o muy alto riesgo cardiovascular, o en prevención secundaria; pero también en aquellos que se encuentran en prevención primaria pero tienen procesos predisponentes a una arteriosclerosis acelerada, como es el caso de la diabetes mellitus tipo 2. La mayoría de las guías de práctica clínica nos acercan a las recomendaciones basadas en las mayores y mejores evidencias científicas, destacando la necesidad de abordar el tratamiento de las dislipemias no solo desde el punto de vista de una cifra o cuantificación aislada de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, sino de la valoración del riesgo cardiovascular global en el que influyen el resto de condiciones del individuo.

## ■ PUESTA AL DÍA 8 ■

Esta sección incluye breves comentarios de una selección de artículos de interés para el lector que revisan diferentes aspectos relacionados con los lípidos y el riesgo cardiovascular: prevalencia de diabetes mellitus en el ámbito de la atención primaria española y su asociación con factores de riesgo cardiovascular y enfermedades cardiovasculares, estrategias para modificar la trayectoria de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, las estatinas en el control del colesterol y la prevención de la enfermedad cardiovascular, impacto de las guías europeas 2019 de diabetes en la práctica clínica.

## ■ EN EL PUNTO DE MIRA 13 ■

Análisis infográfico de: Raggi P. Screening for Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Controversies and Guidelines. *Can J Diabetes*. 2020;44(1):86-92.

## ■ ENTREVISTA, **Dr. Lorenzo Fácila Rubio** 16 ■

El Dr. Lorenzo Fácila, del Hospital General Universitario de Valencia y coordinador del anterior número, nos habla sobre algunos aspectos de interés relacionados con los lípidos.

### COMITÉ CIENTÍFICO

**Jesús Millán Núñez-Cortés**

Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.  
Facultad de Medicina de la Universidad Complutense, Madrid.

## LA DIABETES: UN MODELO DE OBLIGADA INTERVENCIÓN SOBRE LA DISLIPEMIA

**Jesús Millán Núñez-Cortés**

Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.  
Facultad de Medicina de la Universidad Complutense, Madrid.

### ■ INTRODUCCIÓN

La mayor trascendencia del papel causal de la hiperlipemia dependiente de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, y no como un mero factor de riesgo, es que cuando tratamos la hipercolesterolemia estamos tratando el origen de la enfermedad. En consecuencia, y al margen de las consideraciones fisiopatológicas, diagnósticas o terapéuticas que tiene este hecho<sup>1</sup>, una lectura adicional de ello son las consecuencias que puede tener en prevención cardiovascular.

A este respecto, en los últimos 5 años se ha producido un avance considerable en las recomendaciones para el manejo de la hiperlipemia, ante todo y fundamentalmente en los individuos con alto o muy alto riesgo cardiovascular (RCV), o en prevención secundaria; aunque también en aquellos que se encuentran en prevención primaria pero tienen procesos predisponentes a una arteriosclerosis acelerada, como es el caso de la diabetes mellitus (DM) tipo 2.

Estos avances se pueden resumir en:

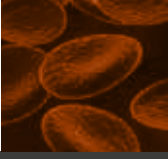
- ▶ Mayor énfasis en la detección precoz y en el diagnóstico clínico (o, en su caso, genético).
- ▶ Optimización de los marcadores (antiguos y nuevos) para ajustar el RCV cada vez más a la realidad.
- ▶ Desarrollo de técnicas de imagen y metodología que permita valorar con mayor rigor el estado “vascular”.
- ▶ El empleo de tratamientos con fármacos de forma cada vez mas eficiente, con el fin de seleccionar el fármaco, la dosis o la combinación (incluidos estatinas, ezetimiba y

los nuevos inhibidores de la PCSK9) que produzca los mejores resultados clínicos conocidos.

- ▶ Gran desarrollo de las evidencias, tanto en prevención primaria como en prevención secundaria.

La mayoría de las guías de práctica clínica, una vez que han incorporado estos avances, nos acercan a las recomendaciones basadas en las mayores y mejores evidencias científicas, destacando la necesidad de abordar el tratamiento de las dislipemias no solo desde el punto de vista de una cifra o cuantificación aislada de cLDL, sino de la valoración del RCV global en el que influyen el resto de condiciones del individuo. De esto son buena muestra las que resultan más “próximas” a nuestro entorno, procedentes del *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* (ACC/AHA) de Estados Unidos<sup>2</sup>, y de las sociedades europeas *European Society of Cardiology* y *European Atherosclerosis Society* (ESC/EAS)<sup>3</sup>.

En una interesante y detallada reciente publicación<sup>4</sup> se ha puesto en evidencia las similitudes y diferencias entre los aspectos fundamentales de tales guías, incluso comparándolas con otras de amplio uso como son las procedentes del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE)<sup>5</sup>. Tienen bastantes elementos comunes. No obstante, y en lo que respecta a la DM, una diferencia que hay que tener en cuenta es que las guías americanas y las europeas la consideran, por sí misma, una situación equivalente a una prevención secundaria, mientras que el NICE la considera una situación de riesgo intermedio, a los efectos de prevención primaria, a menos que exista un antecedente cardiovascular que motive su adscripción a una prevención secundaria.



Hay que señalar que el concepto de prevención primaria o secundaria es, cada vez más, una distinción ficticia (y resbaladiza) y que hay que sustituirlo, de cara a las indicaciones terapéuticas, por el nivel de riesgo individual.

## ■ LA DIABETES EN EL CONTEXTO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR. DISLIPEMIA DIABÉTICA

Se calcula que en el año 2030 habrá unos 500 millones de personas con DM<sup>6</sup>. En esta población es muy notable el incremento en la morbimortalidad de origen cardiovascular<sup>7,8</sup>. El RCV en el paciente diabético se multiplica por 2 o 3 veces, pero se encuentra muy influido por las medidas de prevención que se puedan instaurar en el individuo con DM<sup>9</sup>. El RCV asociado a la DM se encuentra directamente relacionado con la coexistencia de otros factores de riesgo: hipertensión, dislipemia, obesidad abdominal, hígado graso no alcohólico<sup>10,11</sup>. Asimismo, se encuentra relacionado con la posible lesión en órganos diana, esto es la neuropatía, la retinopatía o la nefropatía (albuminuria)<sup>12</sup>.

La dislipemia del paciente diabético tiene un fenotipo que, clásicamente, se ha definido como dislipemia aterogénica: aumento de triglicéridos, descenso del cHDL, partículas de LDL pequeñas y densas y valores solo moderadamente elevados de cLDL (**TABLA 1**). No obstante, y a pesar de la frecuencia con la que no se encuentran niveles llamativamente elevados de cLDL, el hecho de que la DM sea un proceso que se acompaña de un alto/muy alto riesgo vascular, obliga a emplear terapia hipolipemiente para alcanzar los objetivos terapéuticos propios de esas circunstancias. El factor determinante inicial de la dislipemia diabética es el incremento de las partículas de VLDL (lipo-

proteínas de muy baja densidad), que se acompaña subsidiariamente de aumento de lipoproteínas remanentes<sup>13</sup>. La dificultad del aclaramiento plasmático de las lipoproteínas remanentes es el origen principal del aumento de triglicéridos plasmáticos<sup>14</sup>. Como cabe deducir, y teniendo en cuenta que este grupo de lipoproteínas que se encuentran aumentadas son portadoras de una molécula de apoB en cada partícula, uno de los resultados finales es que la concentración de lipoproteínas con apoB y, en consecuencia, la concentración de apoB se encuentra significativamente elevada. Y, de esta forma, la medida del colesterol aterogénico es más exacta si se considera el colesterol no-HDL que si solo se tiene en cuenta el cLDL, porque si considerara solo el cLDL se estaría infravalorando el colesterol aterogénico, al no incluir todas las familias de lipoproteínas con apoB que, en este caso, se encuentran elevadas<sup>15</sup>. En la **TABLA 1** se enumeran las principales alteraciones de la dislipemia diabética.

## ■ TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE EN PACIENTES DIABÉTICOS

### Hipercolesterolemia

El objetivo terapéutico lipídico primordial en el paciente con DM es la reducción del cLDL. Y la intervención hipocolesterolemizante (mayoritariamente con estatinas) ha demostrado unos beneficios indudables en la morbilidad y en la mortalidad de origen cardiovascular: aproximadamente una reducción del 23% de los accidentes cardiovasculares por cada 1 mmol/L de disminución de cLDL<sup>16</sup>. Este beneficio es semejante al de la población general no diabética;

**Tabla 1.** Dislipemia diabética en diabetes mellitus tipo 2

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Una combinación de alteraciones en el perfil lipídico, con elevado poder aterogénico</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Común a la dislipemia de la obesidad, el síndrome metabólico o la resistencia a la insulina</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anomalías en el perfil lipídico                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Aumento triglicéridos basales y posprandiales</li> <li>– Valores de cHDL bajos (con apoA1 baja)</li> <li>– Partículas de LDL con fenotipo pequeño y denso</li> <li>– Aumento lipoproteínas con apoB (con apoB plasmática elevada)</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colesterol no-HDL (y apoB) como un buen marcador y un correcto objetivo terapéutico (30 mg más que el objetivo marcado para cLDL)</li> </ul>

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

pero, dado que el riesgo absoluto es mayor en el paciente con DM, el beneficio absoluto puede ser mayor y el número de pacientes que hay que tratar para obtener dicho beneficio es inferior al necesario en la población general<sup>17</sup>.

Asimismo, el beneficio con ezetimiba es considerable. Ello se debe a que la ezetimiba añade descenso del colesterol en un 15-20%, y el beneficio final cardiovascular depende del nivel de cLDL alcanzado (a mayor reducción, mayor beneficio). De hecho, en el estudio IMPROVE-IT se comprobó una reducción del 15% para el riesgo relativo y del 5,5% para el riesgo absoluto<sup>18</sup>.

Finalmente, los inhibidores de la PCSK9, particularmente eficaces para reducir el cLDL (sobre un 60%), también han demostrado su eficacia en los pacientes con DM. Dado que su riesgo basal es superior al del paciente no diabético, la reducción del riesgo absoluto es mayor tras la asociación de un inhibidor a la estatina. Y esto se ha comprobado tanto en el estudio FOURIER<sup>19</sup> como en el ODYSSEY<sup>20</sup>.

Un aspecto que se debe señalar es que el efecto diabético de las estatinas, si bien es algo que se encuentra acreditado (sobre todo con estatinas más potentes y a mayores dosis) no debe desviar la atención sobre el beneficio cardiovascular, que supera en 5 veces el riesgo de desarrollar diabetes<sup>21</sup>.

### Dislipemia aterogénica

Como ya se ha señalado, la dislipemia aterogénica es muy prevalente en el paciente con DM. Destaca la hipertrigliceridemia y el descenso de HDL (ambos factores lipídicos) que se han asociado a una parte significativa del riesgo residual de origen lipídico que presenta el paciente diabético incluso cuando recibe tratamiento con estatinas en condiciones óptimas y con objetivos de cLDL alcanzados.

Frente a la dislipemia aterogénica, la primera medida terapéutica pasa por una intensificación en las medidas relacionadas con el estilo de vida. La pérdida de peso es, frecuentemente, el primer tratamiento y el más eficaz; y se suele acompañar de reducción de triglicéridos, aumento del cHDL y tendencia a la normalización del cLDL. En la dieta, los cambios de mayor impacto son la sustitución de grasas saturadas por insaturadas, así como el cambio de los azúcares refinados y simples por alimentos ricos en fibra, como las frutas, las verduras y los cereales<sup>22</sup>. Además de la dieta, el ejercicio físico es determinante.

El tratamiento farmacológico no siempre ha demostrado obtener resultados llamativos. Si bien los fibratos son el fármaco de elección por su potente efecto hipotrigliceridemiante al tiempo que elevan el cHDL, su empleo (especialmente el fenofibrato, que es el que se puede combinar

con estatinas por los efectos adversos que puede provocar gemfibrocilo) no ha mostrado, según los estudios FIELD y ACCORD en población diabética en general, efectos favorables en la morbimortalidad cardiovascular<sup>23,24</sup>. No obstante, cuando se han segregado los pacientes diabéticos en los que estaba presente algún rasgo de dislipemia aterogénica (p. ej., cifras de triglicéridos por encima de 200 mg/dL) se ha constatado una reducción significativa de accidentes cardiovasculares tanto en el estudio FIELD<sup>25</sup> como en el ACCORD<sup>26</sup>. Se ha demostrado que la reducción del infarto de miocardio no fatal es el hecho más distintivo. Es muy posible que su contribución se deba al beneficio en la reducción de lipoproteínas apoB y, por tanto, en relación con el descenso de colesterol no-HDL.

Recientemente se ha publicado que el efecto de los ácidos grasos omega-3 tiene que ser beneficioso en el grupo de pacientes con hipertrigliceridemia que ya están siendo tratados con estatinas, como es el caso de la mayoría de los pacientes con diabetes<sup>27</sup>. Su empleo se ve avalado por una reducción del 25% en el objetivo clínico compuesto por muerte cardiovascular, infarto no fatal, ictus no fatal, angina inestable o revascularización; y una reducción absoluta del 4,8%.

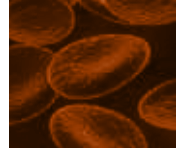
Un nuevo fármaco —que no ha de ser considerado como un fibrato más, ya que se trata de un modulador selectivo PPAR-alfa (pema fibrato)— se está probando en un ensayo clínico en unos 10.000 pacientes diabéticos con dislipemia aterogénica<sup>28</sup>, pero aún no se dispone de resultados clínicos.

## ■ LA DIABETES EN LAS GUÍAS AMERICANAS: SELECCIÓN DE HIPOCOLESTEROLEMIANTES SEGÚN SU POTENCIA FARMACOLÓGICA

Las recomendaciones de las guías americanas de 2018<sup>2</sup> tienen en consideración el grupo de edad del paciente y la acumulación de factores de riesgo. En todo caso, la decisión fundamental estriba en prescribir una estatina de moderada o alta intensidad, según el caso (**TABLA 2**).

Tales recomendaciones incluyen, entre otras, las siguientes consideraciones:

- ▶ Tratamiento específico de la dislipemia en el paciente diabético, sin necesidad de calcular previamente su RCV individual a los 10 años, cuando el individuo tenga 40-75 años y una cifra de cLDL > 70 mg/dL,



**Tabla 2.** Intensidad del efecto dependiente de estatinas y dosis\*

	Baja intensidad	Moderada intensidad	Alta intensidad
<b>Reducción del cLDL</b>	• < 30%	• 30-49%	• > 50%
<b>Estatina (dosis)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Simvastatina (10)</li> <li>• Lovastatina (20)</li> <li>• Pravastatina (10/20)</li> <li>• Fluvastatina (20/40)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atorvastatina (10/20)</li> <li>• Rosuvastatina (5/10)</li> <li>• Simvastatina (40/80)</li> <li>• Pravastatina (40/80)</li> <li>• Lovastatina (40/80)</li> <li>• Fluvastatina (40/80)</li> <li>• Pitavastatina (1/4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atorvastatina (40/80)</li> <li>• Rosuvastatina (20/40)</li> </ul>

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

\*Dosis diaria en miligramos.

considerando que tienen un riesgo intermedio/alto y recomendando el empleo de estatinas de moderada intensidad (recomendación I-A).

- ▶ En pacientes con DM, cuya edad sea 40-75 años y con valores de cLDL de 70-190 mg/dL, se recomienda calcular el RCV, porque frecuentemente alcanzan un nivel de riesgo alto. Si esto es así, se recomienda una estatina de alta intensidad (recomendación IIa-B).
- ▶ En pacientes con DM y que presentan múltiples factores de riesgo, se recomienda el empleo de una estatina de alta intensidad con el objeto de reducir el cLDL al menos un 50% (recomendación IIa-B).
- ▶ Cuando el paciente con DM alcance un riesgo superior al 20% puede ser razonable añadir ezetimiba con el fin de optimizar el efecto hipocolesterolemiantes de la máxima dosis tolerada de estatina y la adición del efecto del inhibidor de la absorción intestinal de colesterol. En todo caso, el objetivo es reducir el cLDL al menos en un 50% (recomendación IIb-C).
- ▶ Asimismo, en pacientes diabéticos más jóvenes (entre 20 y 39 años) se señala que hay situaciones específicas que pueden incrementar el riesgo en el paciente con DM y que recomiendan iniciar el tratamiento con estatinas de moderada intensidad (recomendación IIb-C):
  - Más de 10 años de duración de la DM.
  - Albuminuria > 30 µg/mg creatinina.
  - Filtrado glomerular estimado < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
  - Retinopatía diabética.
  - Neuropatía diabética.
  - Índice tobillo-brazo < 0,9.

- ▶ En pacientes diabéticos, mayores de 75 años, que se consideran de alto riesgo:
  - Si no están en tratamiento, se considera razonable comenzar el tratamiento con estatinas una vez acordado con el paciente (recomendación IIb-C).
  - Si se encuentran en tratamiento, se considera razonable continuarlo (recomendación IIa-B).

En las guías americanas, en prevención secundaria se utilizan estatinas de alta intensidad con el fin de reducir al menos en un 50% la cifra de cLDL. Si hubiera contraindicación, se recomienda la prescripción de una estatina de intensidad moderada con el objeto de obtener una reducción del 30-50% en el cLDL.

En lo referente a la necesidad de alcanzar objetivos en estos pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular de cualquier localización, se considera añadir ezetimiba a la dosis máxima tolerable de estatina y, en su caso, inhibidores de la PCSK9; todo ello con el fin de optimizar la respuesta hipocolesterolemiantes y mantener el cLDL por debajo de 70 mg/dL y el colesterol no-HDL en valores inferiores a 100 mg/dL.

## ■ LA DIABETES EN LAS GUÍAS EUROPEAS: SELECCIÓN DE HIPOCOLESTEROLEMIANTES POR EL RIESGO ASOCIADO

Las recientes guías de las sociedades científicas europeas<sup>3</sup>

preconizan un tratamiento intensivo de la dislipemia en los pacientes con DM. Los pacientes con menos de 10 años de duración de la DM, y sin otros factores de riesgo, se consideran de RCV moderado; aquellos con DM sin daño en órgano diana, pero con duración mayor de 10 años u otros factores de riesgo adicionales, se catalogan como pacientes de alto riesgo. Y, finalmente, los pacientes diabéticos que presenten lesión en órgano diana y 3 o más factores de riesgo mayores adicionales se consideran de muy alto riesgo; al igual que los pacientes con DM tipo 1 de inicio temprano y larga duración (> 20 años). Estos niveles de riesgo condicionan el objetivo de cLDL (**TABLA 3**).

Las principales recomendaciones son:

- ▶ En pacientes con DM y alto riesgo, alcanzar una reducción del 50% en cLDL, con un objetivo recomendado de 70 mg/dL (recomendación 1-A).
- ▶ En pacientes con DM y muy alto riesgo, alcanzar una reducción del 50% en cLDL con un objetivo recomendado de 55 mg/dL (recomendación 1-A).
- ▶ Empleo de estatinas adecuadas en potencia y dosis para alcanzar tales objetivos (recomendación 1-A).
- ▶ Optimización (intensificación) de la dosis que se va a emplear de estatinas, y, llegado el caso, utilizar la terapia combinada hipocolesterolemiantes para alcanzar los objetivos (recomendación IIa-C).
- ▶ Considerar la combinación con ezetimiba cuando no se alcancen los objetivos (recomendación IIa-B).
- ▶ Considerar el tratamiento con estatinas en el paciente con DM (tanto de tipo 1 como de tipo 2) joven (< 30 años) con lesiones en órgano diana y cLDL > 100 mg/dL (recomendación IIb-C).
- ▶ Evitar estatinas en mujeres premenopáusicas con DM

**Tabla 3.** Objetivos terapéuticos según nivel de riesgo. Situación de la diabetes mellitus

Riesgo	Condiciones	Objetivo de cLDL
<b>Bajo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SCORE: &lt; 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 116 mg/dL (3,0 mmol/L)</li> </ul>
<b>Moderado</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SCORE: 1-5%</li> <li>• DM1 en &lt; 35 años</li> <li>• DM2 en &gt; 50 años y duración &gt; 10 años, sin otros FR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100 mg/dL (2,6 mmol/L)</li> </ul>
<b>Alto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SCORE: 5-10%</li> <li>• Elevación marcada de un factor, en particular CT &gt; 310 mg/dL (&gt; 8 mmol/L) o cLDL &gt; 190 mg/dL (&gt; 4,9 mmol/L) o PA &gt;180/110 mmHg</li> <li>• Hipercolesterolemia familiar sin otros FR</li> <li>• ERC moderada (FGe: 30-59 mL/min)</li> <li>• DM sin lesión en órganos diana, con duración &gt; 10 años u otros FR adicionales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 70 mg/dL (1,8 mmol/L)</li> </ul>
<b>Muy alto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ECV (clínica o por imagen)</li> <li>• SCORE &gt; 10%</li> <li>• Hipercolesterolemia familiar con ECV o con otros FR</li> <li>• ERC grave (FGe &lt; 30 mL/min)</li> <li>• DM con lesión en órganos diana ≥ 3 FR mayores, o DM1 de inicio precoz y duración &gt; 20 años</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 55 mg/dL (1,4 mmol/L)</li> </ul>

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; DM: diabetes mellitus; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FGe: filtrado glomerular estimado; FR: factores de riesgo; PA: presión arterial; SCORE: *Systematic CO*ronary *R*isk *E*valuation.



que se plantean quedar embarazadas y no utilizan la

anticoncepción adecuada (recomendación III-C).

## BIBLIOGRAFÍA REFERENCIADA

- Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, *et al.* Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2020. doi:10.1093/eurheartj/ehz962.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, *et al.* 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;139:e1046-81.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41:111-88.
- Kim EJ, Wierzbicki AS. Cardiovascular prevention: frontiers in lipid guidelines. *Clin Med.* 2020;20:36-42.
- Rabar S, Harker M, O'Flynn N, Wierzbicki AS. 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.
- Zimmet PZ. Diabetes and its drivers: the largest epidemic in human history? *Clin Diabetes Endocrinol.* 2017;3:1.
- Olesen KKW, Madsen M, Egholm G, *et al.* Patients With Diabetes Without Significant Angiographic Coronary Artery Disease Have The Same Risk of Myocardial Infarction as Patients Without Diabetes in a Real-World Population Receiving Appropriate Prophylactic Treatment. *Diabetes Care.* 2017;40:1103-10.
- Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, *et al.* Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375:2215-22.
- Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia.* 2013;56:686-95.
- Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation.* 2012;126:1301-13.
- Targher G, Lonardo A, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14:99-114.
- Brownrigg JR, Hughes CO, Burleigh D, *et al.* Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:588-97.
- Taskinen MR, Borén J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis.* 2015;239:483-95.
- Gordts PL, Nock R, Son NH, *et al.* ApoC-III inhibits clearance of triglyceride-rich lipoproteins through LDL family receptors. *J Clin Invest.* 2016;126:2855-66.
- Mark L, Vallejo-Vaz AJ, Reiber I, Paragh G, Kondapally Seshasai SR, Ray KK. Non-HDL cholesterol goal attainment and its relationship with triglyceride concentrations among diabetic subjects with cardiovascular disease: a nationwide survey of 2674 individuals in Hungary. *Atherosclerosis.* 2015;241:62-8.
- Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Kearney PM, Blackwell L, Collins 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.
- American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41:S86-S104.
- Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, *et al.* Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation.* 2018;137:1571-82.
- Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, *et al.* Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:941-50.
- Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, *et al.* Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:618-28.
- Sattar N, Preiss D, Murray HM, *et al.* Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* 2010;375:735-42.
- Riccardi G, Vaccaro O, Costabile G, Rivellese AA. How well can we control dyslipidemias through lifestyle modifications? *Curr Cardiol Rep.* 2016;18:66.
- Keech A, Simes RJ, Barter P, *et al.* FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1849-61.
- Accord Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, *et al.* Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1563-74.
- Scott R, O'Brien R, Fulcher G, *et al.* Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care.* 2009;32:493-8.
- Annuzzi G, Giacco R, Patti L, *et al.* Postprandial chylomicrons and adipose tissue lipoprotein lipase are altered in type 2 diabetes independently of obesity and whole-body insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008;18:531-8.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, *et al.* REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380:11-22.
- Fruchart JC. Pemafibrate (K-877), a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator for management of atherogenic dyslipidaemia. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16:124.



## PREVALENCIA DE DIABETES MELLITUS EN EL ÁMBITO DE LA ATENCIÓN PRIMARIA ESPAÑOLA Y SU ASOCIACIÓN CON FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Ruiz-García A, Arranz-Martínez E, García-Álvarez JC, et al. **Prevalence of diabetes mellitus in Spanish primary care setting and its association with cardiovascular risk factors and cardiovascular diseases. SIMETAP-DM study.** *Clin Investig Arterioscler.* 2020;32: 15-26.

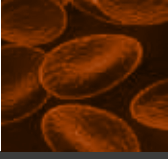
La diabetes mellitus (DM) está asociada a un riesgo cardiovascular (RCV) alto o muy alto y la enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de morbilidad en estos pacientes. Se estima que su presencia triplica el riesgo de mortalidad cardiovascular y duplica el riesgo de mortalidad total en comparación con la población sin DM. Estos datos se ven magnificados por el constante aumento de su prevalencia y del gasto sanitario ocasionado. Se prevé que para el año 2040 un 10,4% de la población mundial (642 millones de personas) tendrá DM.

Las principales acciones para la prevención de la ECV son las intervenciones en el estilo de vida, junto con la detección y el control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV). Los estudios de prevalencia de los FRCV son necesarios para mejorar las actividades de prevención cardiovascular, planificar adecuadamente los recursos de salud necesarios, monitorizar y evaluar las estrategias dirigidas hacia la consecución de los objetivos establecidos en el Plan de acción mundial para las enfermedades no transmisibles. Así, el riesgo de ictus, enfermedad coronaria (EC) o muerte cardiovascular se podría reducir en los pacientes con DM si se cumplieran los objetivos de control de tabaquismo, presión arterial, albuminuria, hemoglobina glucosilada A1c ( $HbA_{1c}$ ) y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL).

El estudio SIMETAP-DM es un estudio observacional transversal realizado por 121 médicos de familia de 64 centros de atención primaria del Servicio Madrileño de Salud, seleccionados competitivamente hasta alcanzar el tamaño muestral necesario. Sus objetivos son determinar las actua-

les tasas de prevalencia de DM, DM tipo 1 (DM1) y DM tipo 2 (DM2) en la población adulta con 18 o más años, ajustadas por edad y sexo, en un ámbito de atención primaria española, y comparar la asociación de los FRCV, la ECV, la enfermedad renal crónica y las enfermedades metabólicas entre las poblaciones con y sin DM.

La población de estudio fue de 6.631 adultos y el 55,8% (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 54,6-57,0) eran mujeres. La media de edad fue de 55,0 años (desviación estándar [DE]: 17,5) y el rango de edad de 18,0 a 102,8 años (rango intercuartílico, 41,6-68,0). En la población sin DM, la diferencia de las medias de edad entre hombres (52,6 años [DE: 16,8]) y mujeres (53,0 años [DE: 17,7]) no fue significativa ( $p = 0,416$ ). Sin embargo, la diferencia de las medias de edad entre hombres (65,3 años [DE: 13,0]) y mujeres (69,2 años [DE: 13,2]) en la población con DM sí fue significativa ( $p < 0,001$ ). El 63,4% (IC95%, 60,5-66,3) de la población con DM tenía  $HbA_{1c} < 7,0\%$  ( $< 53$  mmol/mol), el 21,6% (19,1-24,2%) tenía  $HbA_{1c}$  entre 7,0 y 7,9% (53-63 mmol/mol) y el 15,0% (12,8-17,2%) tenía  $HbA_{1c} \geq 8\%$  ( $\geq 64$  mmol/mol). Todos los parámetros evaluados fueron significativamente mayores en la población con DM, excepto las concentraciones de colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), cLDL, colesterol no-HDL, el cociente cLDL/cHDL y la estimación del filtrado glomerular, que fueron significativamente mayores en la población sin DM. El tabaquismo actual, el sobrepeso y los RCV moderado y alto se asociaban significativamente con la población sin DM. La inactividad física y el hipotiroidismo no mostraron asociación con las poblaciones con o sin DM. El resto de los FRCV y comorbilidades se asociaban significativamente con la DM. La retinopatía, la neuropatía periférica y el síndrome metabólico fueron las variables que mostraron una mayor asociación con la DM. El 95,8% (IC95%, 94,4-97,0) de los pacientes diabéticos tenía RCV muy alto, de los que el 24,1% (IC95%, 21,5-26,9) tenía RCV extremo al coexistir con ECV establecida. El análisis multivariante muestra que los FRCV y las comorbilidades que se asocian independientemente con la DM son hipertensión arterial (HTA), enfermedad arterial periférica (EAP), índice cintura-talla (ICT) aumentado, albuminuria, EC, hipertrigliceridemia, cHDL bajo e hipercolesterolemia. En la población  $\geq 18$  años, las prevalencias brutas de DM1, DM2 y DM fueron del 0,87% (IC95%, 0,67-1,13), el 14,7% (IC95%,



13,9-15,6) y el 15,6% (IC95%, 14,7-16,5), respectivamente, y sus prevalencias ajustadas por edad y sexo fueron del 0,95, el 11,5 y el 12,5%, respectivamente. La prevalencia bruta de DM en hombres fue del 19,4% (IC95%, 17,9-20,8) y del 12,6% (IC95%, 11,5-13,7) en mujeres, y sus prevalencias ajustadas por edad fueron del 14,9 y el 10,5%, respectivamente. La prevalencia de DM en la población entre 40 y 69 años era del 15,3% (IC95%, 14,1-16,5), siendo el doble en hombres (20,3%; IC95%, 18,4-22,3) que en mujeres (10,8%; IC95%, 8,5-12,3). La prevalencia de DM en la población  $\geq$  70 años era del 30,3% (IC95%, 28,0-32,7), siendo del 33,5% (IC95%, 29,7-37,4) en hombres y del 28,1% (IC95%, 25,1-31,2) en mujeres.

En conclusión, el estudio SIMETAP-DM muestra que, en el ámbito de la atención primaria española, las prevalencias ajustadas por edad de DM1, DM2 y DM en la población adulta fueron del 1,0, el 11,5 y el 12,5%, respectivamente. Un tercio de la población mayor de 70 años padecía DM. La HTA, la EAP, el ICT aumentado, la albuminuria, la EC, la dislipemia aterogénica y la hipercolesterolemia eran las variables que mejor se asociaban con la DM. La prevalencia de DM en la población masculina entre 40 y 69 años (20,3%) duplicaba la prevalencia de DM en la población femenina (10,8%).

### MENSAJES CLAVE

- Las principales acciones para la prevención de la ECV son las intervenciones en el estilo de vida, junto con la detección y el control de los FRCV.
- El estudio SIMETAP-DM es un estudio observacional transversal realizado por 121 médicos de familia de 64 centros de atención primaria del Servicio Madrileño de Salud, cuyos objetivos son determinar las actuales tasas de prevalencia de DM en población adulta con 18 o más años, y comparar la asociación de los FRCV, la ECV, la enfermedad renal crónica y las enfermedades metabólicas entre las poblaciones con y sin DM.
- En el ámbito de la atención primaria española, se demuestra que la HTA, la EAP, el ICT aumentado, la albuminuria, la EC, la dislipemia aterogénica y la hipercolesterolemia eran las variables que mejor se asociaban con la DM.
- La prevalencia de DM en la población masculina entre 40 y 69 años (20,3%) duplicaba la prevalencia de DM en la población femenina (10,8%).

## ESTRATEGIAS PARA MODIFICAR LA TRAYECTORIA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ATEROSCLERÓTICA

Packard CJ. **Strategies to alter the trajectory of atherosclerotic cardiovascular disease.** *Curr Opin Lipidol.* 2019;30:438-45.

Las actuales estrategias de intervención sobre la enfermedad cardiovascular (ECV) se basan en la concepción de que la aterosclerosis es un proceso que avanza silente durante varias décadas hasta que se manifiesta en un evento cardiovascular agudo generalmente en la sexta o séptima década de la vida. Este evento es generalmente un síndrome coronario agudo, una enfermedad arterial periférica o un ictus isquémico, y es a partir de este cuando se instauran medidas preventivas secundarias para reducir el riesgo de recurrencia. Existen, además, una serie de medidas de prevención primaria que tienden a poner demasiado énfasis en la edad y cuando se aplican llegan en un momento en que la enfermedad aterosclerótica está ya demasiado avanzada.

En los últimos años ha surgido una nueva concepción que sugiere que los esfuerzos en prevención de la ECV deberían estar dirigidos a modificar la fisiopatología de la aterogénesis en etapas mucho más tempranas. Esta idea se basa en el beneficio que se observa en los pacientes que han participado en ensayos clínicos y que se mantiene una vez concluido estos. A este fenómeno se le denomina "efecto legado" cardiovascular y se piensa que es debido a que el fármaco de estudio modifica de alguna manera la historia natural de la enfermedad y a que condiciona a largo plazo un menor riesgo cardiovascular. Este es el caso de los ensayos ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*), el estudio WOSCOPS (*West Of Scotland Coronary Prevention Study*) y el ensayo ALLHAT-LLT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial-Lipid Lowering Therapy*).

La terapia con estatinas no es la única intervención en el campo de las ECV que ha mostrado tener un "efecto legado". Se ha observado también una reducción del riesgo posterior al ensayo en la enfermedad micro y macrovascular con tratamientos intensivos de control glucémico.

Esta nueva estrategia propone identificar a aquellos sujetos con alto riesgo en edades tempranas e instaurar medidas para mejorar su nivel de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y presión arterial, así como lograr un mejor control glucémico en diabéticos. El mantenimiento de estas intervenciones a largo plazo logrará resultados incluso mejores que los esperados. En la prác-

tica, esta estrategia incluiría un régimen más agresivo (cLDL < 1 mmol/L) para reducir de forma drástica los niveles de cLDL durante 3-5 años, con el objetivo de disolver la incipiente placa de ateroma, seguido de una fase de mantenimiento con una dosis de estatina más moderada para mantener los niveles de cLDL por debajo de 2,6 mmol/L. Tal y como se ha comprobado en estudios con animales, si se interviene en esta etapa temprana donde solo se han formado estrías grasas, es posible la regresión y recuperación total de la función normal de la pared vascular. Así, la edad de reclutamiento de pacientes de riesgo estaría entre los 25-55 años y se haría teniendo en cuenta el índice de riesgo PDAY (*Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth*) y mediante técnicas de angiografía por tomografía computarizada.

Está claro que la implementación de este cambio de paradigma en la estrategia de prevención va a requerir nuevas investigaciones sobre los beneficios/desventajas de intervenir en diferentes etapas de la enfermedad, así como nuevos abordajes y desafíos en la identificación lo más temprana posible de los pacientes con riesgo alto de presentar un evento cardiovascular a largo plazo.

En conclusión, existe un consenso emergente que defiende que debe darse más atención a las estrategias de prevención primaria encaminadas a identificar el grupo de población de alto riesgo e intervenir de forma muy temprana para reducir o eliminar de manera sustancial futuros eventos cardiovasculares en esta población.

#### MENSAJES CLAVE

- En los últimos años ha surgido una nueva concepción que sugiere que los esfuerzos en prevención de la ECV deberían estar dirigidos a modificar la fisiopatología de la aterogénesis en etapas mucho más tempranas.
- Esta idea se basa en el beneficio que se observa en los pacientes que han participado en ensayos clínicos y que se mantiene una vez concluido estos. A este fenómeno se le denomina "efecto legado" cardiovascular y se piensa que es debido a que el fármaco de estudio modifica de alguna manera la historia natural de la enfermedad y a que condiciona a largo plazo un menor riesgo cardiovascular.
- Existe un consenso emergente que defiende que debe darse más atención a las estrategias de prevención primaria encaminadas a identificar el grupo de población de alto riesgo e intervenir de forma muy temprana para reducir o eliminar de manera sustancial futuros eventos cardiovasculares en esta población.

## ESTATINAS, CONTROL DEL COLESTEROL UNIDO A LDL, PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y PROGRESIÓN DE LA ATEROSCLEROSIS: UNA PERSPECTIVA CLÍNICA

Nesti L, Mengozzi A, Natali A. Statins, LDL Cholesterol Control, Cardiovascular Disease Prevention, and Atherosclerosis Progression: A Clinical Perspective.

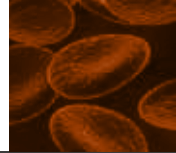
*Am J Cardiovasc Drugs*. 2019.

doi: 10.1007/s40256-019-00391-z.

Las estatinas son los fármacos hipolipemiantes más efectivos en prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, por lo que todas las guías coinciden en recomendar su prescripción en pacientes con riesgo cardiovascular. Sin embargo, estas difieren en los valores objetivo que hay que conseguir e incluso en la potencia de la estatina que se va a utilizar; lo que genera cierta incertidumbre entre los facultativos respecto a la estrategia más eficaz a seguir.

El artículo hace un recorrido sobre los últimos ensayos clínicos más representativos con estatinas sobre prevención de la enfermedad cardiovascular y su relación con los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y con la progresión de la aterosclerosis, con el objetivo de facilitar la toma de decisiones en la práctica clínica diaria.

En primer lugar, utiliza datos obtenidos del ensayo clínico STELLAR (*Statin Therapies for Elevated Lipid levels Compared Across Doses to Rosuvastatin*) y distintos modelos matemáticos para buscar una relación entre el control del cLDL y la disminución del riesgo cardiovascular. Así, se confirma que las estatinas logran reducir los eventos cardiovasculares de forma proporcional al gradiente de reducción absoluto de los niveles de cLDL. El análisis de las curvas de respuesta dependiente de la dosis de diferentes estatinas demostró una marcada diferencia entre ellas en cuanto a la potencia (pravastatina > simvastatina > atorvastatina > rosuvastatina). Las estrategias de tratamiento definidas por la AHA (*American Heart Association*) en función del porcentaje de reducción esperado (bajo: del -20 al -30%; moderado: del -30 al -50%; alto: del -50 al -70%) producen resultados muy diferentes en cada individuo dependiendo de los valores de partida de cLDL. Por otro lado, doblar la dosis de estatina genera una reducción extra de cLDL de casi un 5% (4,4-4,9%), que es independiente de la estatina.



Un dato interesante que se desprende de este artículo es la estrategia que hay que seguir en aquellos pacientes reticentes a usar estatinas y con baja adherencia debido, entre otras razones, al miedo a los efectos adversos. En estos pacientes resulta más indicado utilizar la dosis más baja de una estatina potente que la dosis más alta de la estatina de baja potencia. Asimismo, y aunque parezca contradictorio, a menores niveles basales de cLDL, mayor debe ser la potencia de la estatina si queremos conseguir una reducción significativa del riesgo cardiovascular. De este modo, se debería tratar a aquellos pacientes con bajo riesgo en los que se pueda conseguir un gradiente de al menos 76 mg/dL, lo que implica unos niveles basales de cLDL  $\geq$  140 mg/dL (3,62 mmol/L).

Por otro lado, la importancia que se atribuye a conseguir unos valores diana está alimentada por la idea de que, por debajo de unos niveles de cLDL, es posible invertir el proceso aterosclerótico e incluso la regresión de la placa de ateroma. En los últimos años, numerosos estudios clínicos aleatorizados establecen ese valor umbral por debajo de los 80 mg/dL (2,07 mmol/L). Considerando este dato, la progresión o regresión de la aterosclerosis parece depender más de los valores absolutos de cLDL conseguidos que de los gradientes de cLDL, lo cual entra en contradicción con la concepción antes comentada de que la reducción del riesgo es proporcional al gradiente de reducción de cLDL. Según los autores, tal discrepancia residiría en dos razones fundamentales: a) los estudios sobre la regresión de la placa son limitados y poco consistentes, y b) existe cierta incertidumbre en cuanto a la relación exacta entre los cambios en el volumen de la placa y el cambio en el riesgo de presentar eventos cardiovasculares relacionados con la aterosclerosis. Por último, parece más probable que la disminución del riesgo de presentar un evento cardiovascular relacionado con la aterosclerosis esté más estrechamente relacionada con la estabilización de la placa (no progresión) que con la regresión de esta, ya que la disminución del volumen de la placa es muy pequeña si se compara con el porcentaje de reducción de riesgo cardiovascular que se consigue con el tratamiento con estatinas.

Finalmente, los autores proponen una hipótesis sobre el efecto de los niveles de cLDL en el proceso aterosclerótico en la que es posible que el número de partículas de cLDL que entran en la pared vascular sea proporcional al tiempo y a la concentración de cLDL en plasma. Así, el cLDL actuaría principalmente como un activador del flujo de partículas que entran en la pared vascular a nivel de la íntima-media.

## MENSAJES CLAVE

- Las estatinas son los fármacos hipolipemiantes más efectivos en prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, por lo que todas las guías coinciden en recomendar su prescripción en pacientes con riesgo cardiovascular.
- En aquellos pacientes reticentes a usar estatinas y con baja adherencia debido, entre otras razones, al miedo a los efectos adversos, resulta más indicado utilizar la dosis más baja de una estatina potente que la dosis más alta de la estatina de baja potencia.

## IMPACTO DE LAS GUÍAS EUROPEAS 2019 DE DIABETES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA: ANÁLISIS REAL Y SIMULADO DE LOS OBJETIVOS LIPÍDICOS

Dayimu A, Wang C, Li J, Fan B, Ji X, Zhang T, Xue F. **Trajectories of Lipids Profile and Incident Cardiovascular Disease Risk: A Longitudinal Cohort Study.** *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e013479.

Masson W, Huerín M, Lobo LM, et al. **Impact of the 2019 European Guidelines on Diabetes in Clinical Practice: Real and Simulated Analyses of Lipid Goals.** *J Cardiovascular Dev Dis.* 2020. doi: 10.3390/jcdd7010006.

A pesar de que existe la recomendación de que los pacientes diabéticos deben recibir tratamiento con estatinas para reducir su riesgo cardiovascular, el manejo de la dislipemia en estos pacientes es muy deficiente, incluso en pacientes de alto riesgo. Este hecho es particularmente evidente cuando se analizan los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), ya que la gran mayoría de los pacientes no alcanzan los objetivos del tratamiento.

Recientemente se han publicado las nuevas guías 2019 sobre diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares desarrolladas por el grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) en colaboración con la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD). Los cambios más significativos respecto a las anteriores se refieren a la estratificación del riesgo, los objetivos lipídicos y las recomendaciones sobre el uso de fármacos hipolipemiantes.

El objetivo del presente estudio trasversal y multicéntrico fue describir el tratamiento hipolipemiante prescrito

a pacientes con diabetes y determinar el porcentaje de pacientes que alcanzaron los valores lipídicos objetivo recomendados en las guías 2019 ESC/EASD tanto en un escenario real como simulado (escenario ideal usando la dosis adecuada de estatinas ± ezetimiba). Se incluyó a un total de 528 pacientes > 18 años (edad media:  $62,1 \pm 12,7$  años; 64% hombres) y con diabetes tipo 2. Los valores medios de colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL), cLDL y colesterol no-HDL fueron  $171,8 \pm 43,4$  mg/dL,  $43,9 \pm 12,4$  mg/dL,  $95,8 \pm 38,5$  mg/dL y  $127,9 \pm 41,7$  mg/dL, respectivamente. En total, un 62,5% recibieron estatinas (17,1% de alta intensidad). Según las guías 2019 ESC/EASD los pacientes fueron estratificados según tres niveles de riesgo: muy alto riesgo, alto riesgo y riesgo moderado. Los valores objetivo de cLDL considerados para el análisis fueron < 100, < 70 y < 55 mg/dL para pacientes con riesgo moderado, alto y muy alto respectivamente. Por otro lado, los valores objetivo de colesterol no-HDL para pacientes con riesgo muy alto, alto o moderado fueron < 85, < 100 y < 130 mg/dL respectivamente.

La mayoría de los pacientes se estratificaron como de "muy alto riesgo" (54,2%) o "alto riesgo" (43,4%). Solo el 13,3% de todos los pacientes del estudio logró el doble objetivo lipídico (cLDL y colesterol no-HDL objetivos de acuerdo con las categorías de riesgo). Esta proporción fue mayor en hombres que en mujeres (el 16,0 frente al 8,4%;  $p = 0,01$ ). En el análisis de la simulación, la proporción de pacientes que alcanzaron el doble objetivo terapéutico fue del 45,8%. Del mismo modo, la proporción se incrementó al 56,4% cuando en este escenario simulado se añadió la

ezetimiba en pacientes que no lograban el objetivo terapéutico, permaneciendo una proporción considerable de pacientes fuera del objetivo propuesto.

Como conclusión, el hallazgo más importante de este estudio es que muchos pacientes con diabetes no alcanzaron los objetivos propuestos siguiendo las recomendaciones de las nuevas guías 2019 ESC/EASD. Este hecho pone de relieve la necesidad de iniciativas estratégicas que establezcan medidas más agresivas de manejo de la dislipemia en estos pacientes. Sin embargo, incluso en el caso de que se dieran las condiciones de tratamiento ideales, la proporción de pacientes que debería recibir nuevos y costosos fármacos para el manejo de la dislipemia sería considerable y con consecuencias económicas importantes que habría que considerar.

#### MENSAJES CLAVE

- A pesar de que existe la recomendación de que los pacientes diabéticos deben recibir tratamiento con estatinas para reducir su riesgo cardiovascular, el manejo de la dislipemia en estos pacientes es muy deficiente, incluso en pacientes de alto riesgo.
- El grupo de trabajo de la ESC, en colaboración con la EASD, ha desarrollado las nuevas guías sobre diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares y los cambios más significativos se refieren a la estratificación del riesgo, los objetivos lipídicos y las recomendaciones sobre el uso de fármacos hipolipemiantes.



## Detección de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: controversias y directrices

Raggi P

*Can J Diabetes.* 2020;44(1):86-92.

### INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) constituye un factor de riesgo importante en el desarrollo de la aterosclerosis. El desarrollo de nuevos métodos que permitan la detección precoz de la enfermedad de la arterias coronarias (CAD) en esta población permitirían centrar los programas preventivos de manera más precisa en aquellos pacientes que corren un mayor riesgo de sufrir eventos adversos. Se revisa el uso de técnicas de imagen —tomografía computarizada (TC) y tomografía por emisión de positrones (PET)— para el diagnóstico de CAD en pacientes con DM tipo 2. También se comparan las recomendaciones de diferentes asociaciones y las controversias que giran en torno al uso de esta técnicas como enfoque preventivo.



### EL CALCIO ARTERIAL CORONARIO



- La presencia de calcio en las arterias coronarias (CAC) constituye un **marcador de riesgo de eventos cardiovasculares** (ECV) en la población general.
- Estudios realizados en pacientes con CAD asintomática y DM tipo 2 muestran la presencia de **altos depósitos de CAC**. Existe un porcentaje de pacientes (25-39%) en el que no se detecta su presencia, independientemente de la duración de la enfermedad.
- En estos estudios, la detección de CAC proporcionó un **valor pronóstico incremental** sobre los factores de riesgo tradicionales. Los pacientes con DM tipo 2 y CAC tuvieron una mayor tasa de eventos cardiovasculares (ECV) que la población general.

De acuerdo con el Colegio Americano de Cardiología, sería razonable realizar una **evaluación del riesgo** mediante la detección de CAC en pacientes asintomáticos con DM tipo 2. En este sentido, en un estudio se propone que los pacientes que presentan valores de CAC > 100 podrían beneficiarse del uso de la aspirina como método de prevención primaria, pero como no se conoce el momento en el que comienza a detectarse la presencia de CAC surge la duda de... ¿cuanto tiempo sería seguro dejar de tratar al paciente? La respuesta requiere de la realización ensayos que tienen una probabilidad de ejecución muy baja debido, entre otros motivos, a los escasos incentivos económicos que representa para la industria farmacéutica.

- Para tomar una decisión habría que sopesar el uso de las **pruebas de imagen para la detección de CAC**, debido a su **bajo coste** y a la **baja exposición de radiación** que conlleva, siendo particularmente útil en aquellos pacientes que se muestran reacios al uso de tratamientos preventivos y en los que se quiere conseguir una mayor adherencia al tratamiento.



## ANGIOGRAFÍA CORONARIA POR TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA



El ensayo FACTOR-64 tuvo como objetivo demostrar la **validez** de la **angiografía coronaria por tomografía computarizada** (ACTC) para la detección no invasiva de la enfermedad luminal obstructiva y no obstructiva en pacientes con DM tipo 2, con la intención de reducir eventos no deseados. El estudio no logró alcanzar los criterios de valoración primario y secundario y la tasa de eventos fue inferior a la estimada por los investigadores. La detección de estenosis **no condujo a una mejora** de los resultados.

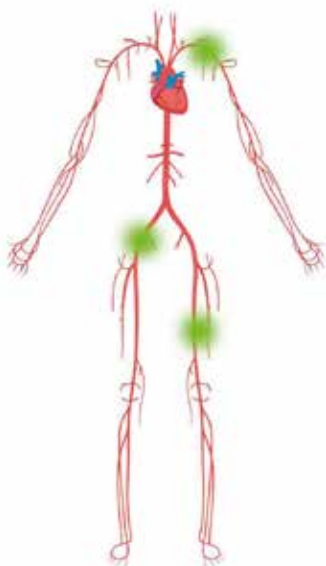
En otro estudio observacional realizado en pacientes con DM y asintomáticos para enfermedad cardiovascular (n = 591), el uso de la ACTC permitió estratificar la población en pacientes sin estenosis luminal (28%), CAD no obstructiva (40%) y CAD obstructiva (30%). La supervivencia libre de eventos fue significativamente menor en los pacientes con CAD obstructiva ( $p < 0,001$ ).



A pesar de que existen evidencias que avalan el uso de la ACTC como una **herramienta predictiva** de eventos adversos, no existen pruebas adicionales que demuestren que las maniobras de revascularización puedan reducir el riesgo. Sin embargo, la ausencia de CAD se asocia con un **pronóstico excelente** y es **consistente** en todos los estudios, por lo que el **valor de la detección** puede que resida más en la **exclusión** que en la confirmación de la enfermedad.

## IMAGEN MOLECULAR DE LA ATEROSCLEROSIS EN LA DIABETES MELLITUS

Una de las técnicas de imagen más utilizadas para el estudio de los procesos moleculares es la **PET/TC** con trazadores:



### 1. Deoxiglucosa marcada con $^{18}\text{F}$ (FDG):

- Permite visualizar los procesos inflamatorios en la placa aterosclerótica al quedar atrapada en los macrófagos que la infiltran.
- También es atrapada por el endotelio y los fibroblastos, creando una captación competitiva que enmascara la captación coronaria.
- Muy pocos estudios retrospectivos y ningún estudio prospectivo han informado de una relación de la captación de FDG con resultados.

### 2. Fluoruro de sodio marcado con $^{18}\text{F}$ ( $^{18}\text{F}$ -NaF):

- Tiene gran afinidad por la hidroxiapatita, pudiendo identificar procesos de calcificación que tienen lugar en la placa.
- Es mucho más específico que la FDG.
- Su utilidad como herramienta de detección falla en la identificación de pacientes asintomáticos y en pacientes diabéticos ambulatorios con un buen control metabólico.

### 3. Dota-tate marcado con $^{68}\text{Ga}$ ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTA):

- Tiene gran afinidad por un ligando de superficie que se expresa en macrófagos (SSTR2). Su uso parece prometedor pero aún no hay resultados asociados a pacientes con DM.

Las técnicas de imagen molecular, como herramienta de detección de pacientes diabéticos con mayor riesgo de eventos, **se encuentran aún en fase de desarrollo** y **no están incluidas** en las recomendaciones de las directrices.



## DIRECTRICES Y CONTROVERSIAS SOBRE LAS IMÁGENES COMO HERRAMIENTA DE PREVENCIÓN

La mayoría de las directrices no respaldan el diagnóstico por imagen de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica en pacientes asintomáticos con DM.

### Colegio Americano de Cardiología/ Departamento de Imagen

Los pacientes asintomáticos con DM tipo 2 deben someterse a prueba de detección de CAC.

**Se debe realizar prueba de estrés funcional en pacientes sintomáticos y pacientes con CAC > 400.**

### Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes

Los pacientes asintomáticos con DM tipo 2 pueden beneficiarse de la prueba de imagen, pero no está recomendado por la Asociación Americana de Diabetes.

**El CAC es mejor que los factores de riesgo para predecir los eventos a corto plazo y la isquemia miocárdica; un índice tobillo-brazo bajo, un grosor íntima-media carotídeo alto o una velocidad de onda de pulso alta proporcionan información de pronóstico adicional.**

### Sociedad Europea de Cardiología

Se excluyen las pruebas de imagen en pacientes asintomáticos.

**El CAC puede ser útil para refinar la clasificación de riesgo en pacientes con riesgo intermedio (5-10% riesgo de eventos a 10 años); recomendación de grado IIa para el CAC, el índice tobillo-brazo y la imagen de la placa de la arteria carótida.**



### Colegio Americano de Cardiología/ Asociación Americana del Corazón

La detección de la aterosclerosis subclínica puede ser útil en determinados pacientes para mejorar la clasificación de riesgos e informar del inicio de las terapias preventivas.

**Valores de CAC de 5,0-7,5% (riesgo límite) y de 7,5-20% (riesgo intermedio) de presentar eventos a 10 años; recomendación IIa. Se considera retirar la estatina a pacientes con DM si CAC = 0.**

### Asociación Americana de Diabetes

Los pacientes asintomáticos no deben someterse a pruebas de detección por imagen porque no mejoran el resultado cuando los factores de riesgo se tratan de manera óptima.

### Diabetes Canadá

No hay recomendación específica para pacientes asintomáticos.

**La CAD se debe estudiar en presencia de síntomas cardiacos atípicos (p. ej., disnea) o signos de enfermedad vascular (p. ej., ictus) o anomalías en el electrocardiograma.**

**Recomendación primaria**

**Recomendación secundaria**



- A pesar de los múltiples estudios realizados en torno a la utilidad de las técnicas de imagen para la detección de la aterosclerosis en pacientes con DM, **no es posible** hacer una recomendación firme a su favor.
- La búsqueda de estenosis críticas asintomáticas, con o sin isquemia miocárdica asociada, **no mejora el pronóstico** en pacientes con DM.
- Al tratarse de una población muy heterogénea y con múltiples riesgos, **puede que no requiera, ni se beneficie** de un enfoque estandarizado.
- Es necesario demostrar a través de ensayos aleatorizados que la detección de la aterosclerosis subclínica y subsecuente aleatorización hacia un tratamiento intensivo, o hacia otro intensivo-moderado **merece el coste y el esfuerzo** del uso de estas técnicas.
- Por lo pronto, las evidencias actuales demuestran que, en muchos casos, **“una imagen vale más que mil palabras”** y que los pacientes pueden aumentar la adherencia a terapias preventivas al mostrarles la existencia de una aterosclerosis subclínica.
- Si la única evidencia que podemos recopilar es la evidencia circunstancial del beneficio, parece conveniente la implementación debido a su potencial beneficio en **ausencia de cualquier daño evidente**.

## “LA DIABETES MELLITUS DEBE CONSIDERARSE COMO UNA SITUACIÓN EQUIVALENTE A UNA PREVENCIÓN SECUNDARIA”

**Se ha propuesto que es posible alterar la trayectoria de la enfermedad aterosclerótica al inducir cambios en la naturaleza de la placa o al establecer una “memoria metabólica” que conduce a condiciones más benignas en el futuro. ¿Está de acuerdo con esta hipótesis?**

► En general, cualquier factor (inflamatorio, metabólico, tóxico, etc.) que produce cambios en el endotelio vascular y se mantiene activo durante un periodo más o menos amplio provoca unos cambios irreversibles que desembocan en la aparición de la placa arteriosclerosa, que ya se ha visto que puede aparecer en edades tempranas de la vida y que va progresando hasta la aparición de enfermedad cardiovascular. Cualquier medida que evite esos factores, o que los controle precozmente, podría alterar esta trayectoria, como ocurre en la diabetes o en el tratamiento de la dislipemia.

**¿Se dispone actualmente de las herramientas apropiadas para identificar a aquellos individuos en los que sería más beneficioso iniciar una intervención activa muy precozmente para prevenir el riesgo cardiovascular?**

► Hablando de prevención primaria, lo más efectivo para determinar el riesgo cardiovascular es aplicar las escalas de riesgo, que se basan en edad, sexo, tabaquismo, presión arterial y cifras de colesterol. Sin embargo,

y aunque sabemos que son las que más evidencia científica tienen, cada vez más, y con el avance de las distintas técnicas de imagen, se podría evaluar la presencia de arteriosclerosis silente en distintos territorios. Por ejemplo, la ecografía carotídea para detectar placa, la tomografía computarizada de coronarias, el índice tobillo-brazo para la detección de enfermedad arterial periférica, podrían modificar el riesgo calculado con las escalas de riesgo que previamente comentaba.



**DR. LORENZO FÁCILA RUBIO**

*Servicio de Cardiología,  
Consorcio Hospital General  
Universitario de Valencia, Valencia.  
Departamento de Medicina,  
Universidad de Valencia, Valencia.*

**La persistente reducción del riesgo una vez interrumpido un tratamiento se ha definido como “efecto legado”. ¿Qué opina sobre ello, particularmente en relación con las estatinas?**

► En diabetes, el efecto “legado” o memoria metabólica consiste en que tras unos años de buen control metabólico los efectos beneficiosos a nivel cardiovascular se mantienen durante años, aunque luego se pierda ese buen control que se obtuvo, y esto se ha observado en distintos estudios (Veteranos, DCCT, UKPDS). En el tema de la dislipemia este efecto no está tan estudiado, pero teóricamente también estaríamos en las mismas circunstancias por lo comentado en la primera pregunta. De hecho, se ha comprobado que, si se deja el tratamiento con estatinas, el riesgo se incrementa mucho más de lo que correspondería para un paciente no tratado.

**Las guías apoyan unánimemente el uso de estatinas en personas con eventos cardiovasculares previos o personas con un alto riesgo de un primer evento cardiovascular relacionado con la aterosclerosis, pero difieren en si se debe apuntar a los objetivos o solo seleccionar la potencia de tratamiento adecuada. ¿Cuál cree que es la mejor estrategia?**

► Las guías, sobre todo la europea, son LDL-céntricas primero y estatinocéntricas después. Es decir, los

pacientes deben alcanzar los niveles de LDL objetivo y siempre con dosis altas de estatinas potentes, y si no se puede, asociar fármacos para ello: ezetimiba e inhibidores de la PCSK9. Para mí, sin duda, esa es la idea que predomina a la hora de tratar a un paciente con enfermedad cardiovascular o muy alto riesgo.

**¿Por qué, a pesar de que con frecuencia no se encuentran niveles muy elevados de colesterol LDL en el paciente diabético, su riesgo cardiovascular es alto o muy alto?**

► En general, los pacientes diabéticos asocian niveles altos de colesterol LDL; sin embargo, con la misma cifra de dicho colesterol en un paciente diabético o en uno no diabético el riesgo es más alto en el primero. Esto se debe a que las partículas de colesterol LDL del diabético son más aterogénicas (pequeñas y densas), por lo que la dislipemia diabética tiene que ser considerada de más riesgo, ya que estas LDL tienden a la hiperagregación y a presentar diferentes modificaciones como la glicosilación o la oxidación que las hacen más susceptibles a la fagocitosis por parte de los macrófagos subendoteliales, lo que incrementa la placa.

**¿Hasta qué punto el abordaje de la dislipemia en el paciente diabético difiere del abordaje en pacientes dislipémicos no diabéticos?**

► Lo que está claro y derivado de lo que hemos comentado anteriormente es que en los pacientes diabéticos debemos exigir controles más estrictos para reducir la incidencia de

complicaciones que en los pacientes no diabéticos, por lo que debemos ser muy intensivos en el manejo. Por ejemplo, en cuanto a objetivos de LDL, casi debemos considerar a un paciente diabético de larga duración como si fuera un paciente que ha presentado algún episodio cardiovascular. También es importante que las terapias administradas no empeoren el control glucémico.

**¿Qué opina del hecho de que las guías americanas y europeas consideren la diabetes mellitus como una situación equivalente a una prevención secundaria?**

► Estoy completamente de acuerdo. Quizás el diabético recién diagnosticado no debería ser considerado en esa categoría de riesgo, pero el resto sí, para exigir un control más estricto y con ello mejorar su supervivencia.

**Las últimas guías europeas han establecido objetivos lipídicos más bajos, lo que implica que la proporción de pacientes que cumplen objetivos sería aún menor con las terapias habituales. En este escenario, ¿qué sitio ocupan las estatinas?**

► El sitio de las estatinas es el principal. La terapia para la dislipemia siempre debe incluir una estatina. Solo se debe sustituir por monoterapia con ezetimiba o inhibidores de la PCSK9 en los pacientes que no toleren ambos tipos de estatinas (metabolizados por citocromos diferentes). En aquellos casos que, a pesar de recibir las dosis máximas toleradas de estatinas potentes, no alcancen los objetivos de las guías se añadirán los fármacos anteriormente mencionados.

Esta publicación ha sido patrocinada por Almirall

© 2020 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, Springer Healthcare Ibérica y sus asociados no se responsabilizan de la actualización de la información ni de cualquier omisión, inexactitud o error. 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 su recomendación. Las opiniones manifestadas no reflejan necesariamente las de Springer Healthcare Ibérica y sus asociados. Por favor, consulte la ficha técnica del fabricante antes de prescribir ningún medicamento mencionado en esta publicación.



**Springer Healthcare Ibérica, S.L.**

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

Tel: +34 91 555 40 62

[www.springerhealthcare.com](http://www.springerhealthcare.com)

[www.springernature.com](http://www.springernature.com)

Part of the Springer Nature group