

**Dr. Daniel Escribano Pardo.**

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Centro de Salud Oliver. Zaragoza.

**Dra. Sandra Luz Miguel.**

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Centro de Salud Cuarte de Huerva, Zaragoza.



Estatinas sí, estatinas no: realidades de la dislipemia diabética

Frente al importante número de “mitos” o falsas creencias que hay respecto al manejo del cLDL y de su manejo farmacológico (siempre tras la implementación de las correspondientes medidas higiénico-dietéticas) en primera instancia a base de estatinas, se dispone

de mucha y variada evidencia científica que apoya el manejo precoz e intensivo de dicho factor causal de enfermedad vascular aterosclerótica. Así detallamos a continuación algunas realidades que seguro resultan clarificadoras para el manejo de la dislipemia en las personas con diabetes.

REALIDAD 1: C-LDL: EL ÚNICO FACTOR DE RIESGO CAUSAL (QUE NO ETIOLÓGICO) DE ENFERMEDAD VASCULAR ATEROESCLERÓTICA (EVA). ¿POR QUÉ SE SIGUE PASANDO POR ALTO Y SUBESTIMADO? [1]

Estudios con distintas estatinas arrojaron resultados de asociación de niveles más bajos de cLDL con mayor supervivencia y reducción de importantes eventos adversos cardiovasculares (MACE). Un metaanálisis que incluyó 10 estudios con 79.494 pacientes demostró que las estatinas reducen la incidencia de eventos coronarios, accidentes cerebrovasculares y mortalidad general sin afectar la mortalidad no coronaria y que ambos sexos se beneficiaban, independientemente de la coexistencia con diabetes, hipertensión y tabaquismo [2].

Otro metaanálisis de 27 estudios controlados aleatorios con 174.149 sujetos mostraron que las estatinas reducían el riesgo de eventos coronarios mayores y procedimientos de revascularización coronaria en un 24% y cualquier accidente cerebrovascular en un 15% por cada 38mg/dL de cLDL reducido [3].

Las estatinas se han convertido así en la piedra angular en el tratamiento del cLDL [4]. **Hay pruebas convincentes que la mejor manera de prevenir EVA es reducir el cLDL en grupos de riesgo.** Se han concedido trece premios Nobel a científicos por sus investigaciones sobre el colesterol. Nuestro esfuerzo debe estar dirigido a educar y empoderar a los médicos sobre las directrices más recientes, educar a los pacientes y promover la toma de decisiones compartida. Los resultados de los ensayos clínicos aleatorios con estatinas y otras terapias hipolipemiantes podrán lograr sus beneficios sólo si los pacientes cumplen con el tratamiento y si los médicos están bien formados para poder proporcionar tratamiento y asesoramiento adecuados.

Nuestra tarea en la práctica diaria es no renunciar a un objetivo común: alcanzar el nivel objetivo de cLDL para prevenir la aparición de EVA.

REALIDAD 2: "EFECTO RENOPROTECTOR"

La nefropatía relacionada con la diabetes es una de las principales causas de enfermedad renal terminal.

Recientemente, el uso terapéutico de las estatinas en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) fue explorado en una serie de metaanálisis, que revelaron su potencial para disminuir la mortalidad y las complicaciones cardiovasculares en esta población, aunque no en pacientes sometidos a hemodiálisis. Un estudio [5] revisa el estado actual del conocimiento sobre el tratamiento con estatinas con respecto a su seguridad y eficacia en relación con los resultados renales en pacientes con diabetes y ERC. La evidencia muestra que **las estatinas pueden ofrecer un efecto renoprotector beneficioso al inhibir la progresión del deterioro de la función renal. Este efecto depende del tiempo y es particularmente fuerte en pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía.**

REALIDAD 3: "MANEJO DISLIPEMIA NIÑOS CON DM1"

En las últimas décadas, el riesgo de EVA ha disminuido drásticamente entre las personas afectadas por hipercolesterolemia familiar (HF) como resultado del inicio temprano del tratamiento con estatinas en la infancia. Sin embargo, **las personas con diabetes tipo 1 todavía tienen un riesgo de muerte de dos a ocho veces mayor que la población general.** En los últimos 20 años, se han publicado algunos estudios emblemáticos sobre el exceso de mortalidad en personas con diabetes tipo 1, en particular adultos jóvenes. Aunque estos estudios se llevaron a cabo en diferentes poblaciones, todos llegaron a la misma conclusión: las personas con diabetes tipo 1 tienen un riesgo pronunciado de sufrir EVA. Aunque la diabetes tipo 1 y la HF son enfermedades diferentes, se podrían aprender lecciones del inicio temprano de estatinas en niños con HF, lo que puede proporcionar una justificación para un control más estricto de la dislipidemia en niños con diabetes tipo 1 [6].

REALIDAD 4: "DEBEMOS MIRAR LAS CIFRAS Y DEBERÍAMOS MIRAR LA CALIDAD DE LAS PARTÍCULAS LIPÍDICAS. RIESGO RESIDUAL"

Hay poca información sobre las relaciones entre los niveles séricos de lipoproteínas pequeñas densas de baja densidad (sdLDL-C) y los niveles séricos de triglicéridos (TG) con eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias (EAC) y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que están »

**LAS ESTATINAS
PUEDEN OFRECER
UN EFECTO
RENOPROTECTOR
BENEFICIOSO
AL INHIBIR
LA PROGRESIÓN
DEL DETERIORO
DE LA FUNCIÓN RENAL.
ESTE EFECTO
DEPENDE DEL TIEMPO Y
ES PARTICULARMENTE
FUERTE EN PACIENTES
CON DIABETES TIPO 2
Y NEFROPATÍA**

HAY PRUEBAS CONVINCENTES QUE LA MEJOR MANERA DE PREVENIR LA EVA ES REDUCIR EL CLDL EN GRUPOS DE RIESGO



» recibiendo estatinas. El objetivo de este estudio fue evaluar las relaciones entre los niveles séricos de TG y los niveles de sdLDL-C como riesgos residuales de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria y DM tipo 2 que estaban siendo tratados con estatinas.

Resultados:

La incidencia de eventos cardiovasculares fue significativamente mayor en pacientes con sdLDL-C de $\geq 40,0$ mg/dL y TG de <150 mg/dL y en pacientes con sdLDL-C de $\geq 40,0$ mg/dL y TG de ≥ 150 mg/dL, pero no en pacientes con sdLDL-C de $<40,0$ mg/dL y TG de ≥ 150 mg/dL, que en pacientes con sdLDL-C de $<40,0$ mg/dL y TG de <150 mg/dL.

Conclusiones:

Bajo la condición de tratamiento con estatinas, los pacientes con EVA y DM2 que tenían niveles de sdLDL-C $\geq 40,0$ mg/dL tenían un alto riesgo de eventos cardiovasculares a pesar de que los niveles séricos de TG estaban controlados en <150 mg/dL. La diabetes mellitus (DM) es un riesgo establecido de factor de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD):1). Eventos cardiovasculares causados por ASCVD son la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con DM2. Se ha demostrado que pacientes con una combinación de DM 2 y antecedentes de enfermedad cardiovascular tienen un riesgo muy alto para nuevos eventos cardiovasculares.

Por ello la **ADA (Asociación Americana de Diabetes)**, recomienda el tratamiento con estatinas de alta intensidad en pacientes con EVA y DM2. Se ha demostrado que el tratamiento con estatinas reduce el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con EAC en aproximadamente un 20%. Sin embargo, los riesgos residuales de eventos cardiovasculares permanecen en pacientes que estaban recibiendo estatinas. Se sabe que los niveles elevados de TG en suero aportan riesgos residuales de eventos cardiovasculares. La cifra de TG para conside-»

» rarla hipertrigliceridemia en las guías es 150 mg/ dL y dichos niveles séricos de TG están aumentados en la mayoría de los pacientes con DM2 y son predictores de enfermedad cardiovascular. Varios estudios han demostrado que un alto nivel de colesterol de lipoproteínas de baja densidad, densas y pequeñas (sdLDL-C) también producen un riesgo residual de enfermedad cardiovascular en pacientes en tratamiento con estatinas.

Las partículas sdLDL se definen como partículas con un diámetro de $\leq 25,5$ nm y con una densidad de 1,044 a 1,063 g/mL. En pacientes con DM2, el cLDL sérico generalmente no aumenta de forma llamativa, pero los niveles séricos de sdLDL-C sérico sí aumentan, así como los niveles séricos de TG.

En conclusión, los pacientes con CAD y DM2 que tenía niveles de sdLDL-C de $\geq 40,0$ mg/dL y estaban tomando estatinas tenían un alto riesgo de sufrir eventos cardiovasculares a pesar de que los niveles séricos de TG se controlaron en <150 mg/dL. Debemos prestar atención no sólo a los niveles séricos de TG, pero también niveles de sdLDL-C como factor de riesgo residual de eventos cardiovasculares bajo tratamiento con estatinas en pacientes con EAC DM2 [7].

Esto ha dado lugar a la aparición de nuevas terapias como el **ácido eicosapentánico**.

REALIDAD 5: “ESTATINAS E INSUFICIENCIA CARDÍACA”

La terapia con estatinas se asocia con un menor riesgo de insuficiencia cardíaca en pacientes con fibrilación auricular en un estudio poblacional. Los pacientes con DM2 se sabe que sufren con cierta frecuencia insuficiencia cardíaca y pueden padecer fibrilación auricular de la misma manera [8].

REALIDAD 6: “LAS ESTATINAS MEJORAN LA ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA (EAP)”

Un metaanálisis reveló que el uso de estatinas está asociado

con reducción de la mortalidad cardiovascular y por todas las causas, MACE y resultados adversos en las extremidades en pacientes con EAP, respaldando datos previos que indicaban la prescripción de estatinas en los pacientes con EAP.

Las estatinas de alta intensidad parecen ofrecer niveles más altos de protección en comparación con una intensidad más baja. Estos hallazgos son de suma importancia clínica ya que sólo el 50% de los pacientes con EAP establecida estaban en tratamiento con estatinas, mientras que una proporción aún menor recibió una dosis de alta intensidad, lo que subraya la necesidad de tratamiento intensivo con estatinas en todos los pacientes con EAP, consistente con pautas basadas en evidencia [9]. **D**

CONCLUSIONES:

- Se han intentado resumir algunos de los aspectos que pueden generar más controversia a la hora de hablar de la dislipemia y de su manejo.
- A su vez, hemos detallado mucha de la evidencia de la que disponemos para aportar claridad y asertividad a la hora de minimizar el riesgo de padecer un evento vascular aterosclerótico en relación a un cLDL elevado.
- Pretende ser un guión para que al lector que desee profundizar en ésta fascinante área de la lipidología le pueda servir de “línea de vida”.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Ferhatbegović, L., Mršić, D., Kušljugić, S. et al. LDL-C: The Only Causal Risk Factor for ASCVD. Why Is It Still Overlooked and Underestimated?. *Curr Atheroscler Rep* 24, 635–642 (2022). <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01037-3>.
- 2.- Cheung BM, Lauder IJ, Lau CP, Kumana CR. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(5):640–51.
- 3.- Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9976):1397–405.
- 4.- Stroes E. Statins and LDL-cholesterol lowering: an overview. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(Suppl 6):S9–16.
- 5.- *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023 de noviembre;27(21):10595-10604. doi: 10.26355/eurrev_202311_34339.
- 6.- Corpeleijn WE, de Waal WJ, Schipper HS, Wiegman A. Dyslipidaemia as a target for atherosclerotic cardiovascular disease prevention in children with type 1 diabetes: lessons learned from familial hypercholesterolaemia. *Diabetologia*. 2024 Jan;67(1):19-26. doi: 10.1007/s00125-023-06041-z. Epub 2023 Nov 30. PMID: 38032368; PMCID: PMC10709243.
- 7.- Yamaji T, Harada T, Kajikawa M, Maruhashi T, Kishimoto S, Yusoff FM, Chayama K, Goto C, Nakashima A, Tomiyama H, Takase B, Kohro T, Suzuki T, Ishizu T, Ueda S, Yamazaki T, Furumoto T, Kario K, Inoue T, Watanabe K, Takemoto Y, Hano T, Sata M, Ishibashi Y, Node K, Maemura K, Ohya Y, Furukawa T, Ito H, Yamashina A, Koba S, Higashi Y. Role of Small Dense Low-density Lipoprotein Cholesterol in Cardiovascular Events in Patients with Coronary Artery Disease and Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Statin Treatment. *J Atheroscler Thromb*. 2023 Nov 3. doi: 10.5551/jat.64416. Epub ahead of print. PMID: 37926523.
- 8.- La terapia con estatinas se asocia con un menor riesgo de insuficiencia cardíaca en pacientes con fibrilación auricular: un estudio poblacional. *Asociación J Am Heart* 2023; 12:e032378 Huang JY, Chan YH, Tse YK et al. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=38014688>.
- 9.- M. Sagris et al., Statins and peripheral artery disease. A systematic review and meta-analysis. *Vasa* (2022), 51 (4), 198–211 2022 Hogrefe. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a001012>