

Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity

Actualizaciones clínicas

Coordinación:

Antonio Pérez Pérez

Evaluación de las dislipidemias: ¿en ayunas o no?

Mejores prácticas para el tratamiento de la dislipidemia en pacientes con diabetes según las actuales guías internacionales

Apolipoproteína B: la piedra de Rosetta de la lipidología

Avances en el tratamiento de la miopatía por estatinas

Solicitada la acreditación a la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid.



Current Opinion in
**Endocrinology,
Diabetes and Obesity**

Editor-in-Chief **Lewis E Braverman**, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts, USA

EDITORIAL BOARD

Ronald A Arky, MD

Harvard Medical School, USA

Daniel T Baran, MD

University of Massachusetts Medical Center USA

G M Besser, MD, DSC, FRCP

Saint Bartholomew's Hospital, UK

Rosalind S Brown, MD

Harvard Medical School, USA

Barbara Corkey, PhD

Boston Medical Center, USA

Jean-Pierre Despres, PhD

CHUL Research Center, Canada

Robert Dluhy, MD

Brigham & Women's Hospital, USA

Robert Gagel, MD

MD Anderson Cancer Center, USA

Janet Hall, MD

Massachusetts General Hospital, USA

Ursula Kaiser, MD

Brigham & Women's Hospital, USA

Wendy Kuohung, MD

Boston University Medical School, Boston, USA

Claude Labrie, MD

Quebec, Canada

Alan M McGregor, MD

King's College School of Medicine, UK

Oluf Pedersen, MD

Steno Diabetes Center, Denmark

Bruce G Robinson, MD

The University Clinic, Australia

Alan Rogol, MD

INSMED Pharmaceuticals, USA

Neil Ruderman, PhD, MD

Boston Medical Center, USA

Arthur B Schneider, MD

University of Illinois at Chicago, USA

Paul M Stewart, MD, FRCP

Queen Elizabeth Hospital, UK

Klaus Hening Usadel, MD

Universitätsklinik, Germany

Mary Lee Vance, MD

University of Virginia Health Systems, USA

Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity

Actualizaciones clínicas

COORDINADOR DE LA ACTIVIDAD

Dr. Antonio Pérez Pérez
Presidente de la SED
Director de Unidad. Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Profesor Asociado. Universidad Autónoma de Barcelona

Reservados todos los derechos. © 2021 Wolters Kluwer Health Inc. © 2021 Springer Healthcare Ibérica S.L.

Estos cuatro artículos son la traducción de la versión original en inglés de "1. Assessing the dyslipidemias: to fast or not to fast?. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2021, 28:97–103; 2. Best practice for treating dyslipidaemia in patients with diabetes based on current international guidelines. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2021, 28:104–113; 3. Apolipoprotein B: the Rosetta Stone of lipidology. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2021, 28:90–96; 4. Advances in the management of statin myopathy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2021, 28:142–151" publicados por Lippincott Williams & Wilkins, una división de Wolters Kluwer Health, que no asume responsabilidad alguna por los errores cometidos en la traducción realizada de los artículos originales.

Ninguna parte o contenido de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse por medio alguno 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 la previa autorización por escrito del propietario del copyright, excepto para citas breves en artículos y revisiones.

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, el Editor no se responsabiliza de la vigencia o actualización de la información o de cualquier omisión, inexactitud o error expresado en esta publicación. Asimismo, no se responsabiliza de los posibles perjuicios y/o daños a individuos o instituciones que pudieran ser consecuencia de la utilización de la información métodos, productos, instrucciones e ideas que se expresan en esta publicación. Dado el rápido progreso con el que avanzan las ciencias médicas, el Editor recomienda que se realicen las comprobaciones oportunas al margen de los diagnósticos y dosificaciones que se indican en esta publicación. La utilización de marcas comerciales únicamente responde a propósitos de identificación del producto y no implica promoción publicitaria del mismo. Las opiniones expresadas no reflejan necesariamente la visión del Editor o de la Junta Editorial de revista.

Lippincott Williams & Wilkins, a business of Wolters Kluwer Health and its affiliates take no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and are not liable for any errors which may occur.



Springer Healthcare Ibérica S.L.

Rosario Pino, 14 – 4ª Planta. 28020 Madrid. Spain

Tel.: +34 91 555 40 62. Fax: +34 91 555 76 89

E-mail: Miguel.Quesada@springer.com

www.springerhealthcare.com

www.springernature.com

Part of the Springer Nature group



Current Opinion in

Endocrinology, Diabetes and Obesity

CONTENIDOS

- 3 Introducción**
- 4 Evaluación de las dislipidemias: ¿en ayunas o no?**
Zareen Farukhi y Samia Mora
- 13 Mejores prácticas para el tratamiento de la dislipidemia en pacientes con diabetes según las actuales guías internacionales**
Nick S.R. Lan, Kharis Burns, Damon A. Bell y Gerald F. Watts
- 24 Apolipoproteína B: la piedra de Rosetta de la lipidología**
Tamara Glavinovic y Allan D. Sniderman
- 32 Avances en el tratamiento de la miopatía por estatinas**
Antonio Gallo, Jeff Perregaux y Eric Bruckert
- 44 Cuestionario de acreditación**

The Current Opinion Journal Series



Wolters Kluwer
Health

Lippincott
Williams & Wilkins

Enhanced access to the latest clinical research advances with the Current Opinion journal series

World-leading expert reviews of current clinical research developments from Lippincott Williams and Wilkins

Subscribe to Current Opinion in...

- Allergy and Clinical Immunology
- Anesthesiology
- Cardiology
- Clinical Nutrition and Metabolic Care
- Critical Care
- Endocrinology, Diabetes and Obesity
- Gastroenterology
- Hematology
- HIV and AIDS
- Infectious Diseases
- Lipidology
- Nephrology and Hypertension
- Neurology
- Obstetrics and Gynecology
- Oncology
- Ophthalmology
- Organ Transplantation
- Otolaryngology & Head and Neck Surgery
- Pediatrics
- Psychiatry
- Pulmonary Medicine
- Rheumatology
- Supportive and Palliative Care
- Urology

lww.com

Introducción

En este segundo módulo de **“Actualizaciones Clínicas Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity 2021”** se incluyen 4 artículos seleccionados de los publicados en el número de abril de 2021 en la revista *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. Se incluyen cuatro artículos que ofrecen información relevante para el diagnóstico, la evaluación y el tratamiento de la dislipemia en diferentes escenarios clínicos. Considero que los cuatro artículos son de interés para especialistas en endocrinología y nutrición que realizan actividad clínica, por tratarse de procesos en los que concurren la relevancia clínica y la existencia de controversia y/o novedades en su fisiopatología y manejo.

En el primer trabajo seleccionado **“Evaluación de las dislipidemias: ¿en ayunas o no?”**, Zareen Farukhi y Samia Mora, revisan un tema de gran relevancia y controversia en la práctica clínica y agudizada por la pandemia COVID-19. Los autores revisan las razones de la resistencia a utilizar análisis sin estar en ayunas, y la evidencia que respalda el empleo de las determinaciones en situación de no ayuno en la mayor parte de los pacientes. Confirman que los valores de lípidos sin estar en ayunas muestran una asociación igual o superior con la predicción del riesgo de enfermedad cardiovascular, mejoran la eficiencia del sistema y son seguros en los pacientes con diabetes, los ancianos, los niños, y en la inmensa mayoría de los pacientes no requieren una valoración posterior en ayunas.

En el artículo **“Mejores prácticas para el tratamiento de la dislipidemia en pacientes con diabetes según las actuales guías internacionales”**, Nick S.R. Lan, Kharis Burns, Damon A. Bell y Gerald F. Watts revisan los ensayos clínicos recientes de tratamientos farmacológicos hipolipemiantes y de las recomendaciones de las guías internacionales para el control de la dislipidemia en los pacientes con diabetes. Justifican la necesidad de identificar y tratar de forma intensiva la dislipemia en la población con diabetes. Además del estilo de vida y el tratamiento con estatinas como piedra angular, apoyan el uso de otros tratamientos adicionales, como ezetimiba, los inhibidores de PCSK9 y el éster étilico de EPA puro en los pacientes con diabetes en función del riesgo cardiovascular y el perfil lipídico de cada paciente.

En el tercer artículo seleccionado **“Apolipoproteína B: la piedra de Rosetta de la lipidología”**, Tamara Glavinovic y Allan D. Sniderman resumen la evidencia que indica que la determinación de la apolipoproteína B (apoB) cuantifica de manera exacta y sencilla el riesgo aterógeno debido a las partículas de las lipoproteína que contienen apolipoproteína B. Dado que la apoB integra el riesgo debido a las partículas de VLDL y de LDL, aporta toda la información que incluye un panel lipídico convencional en una sola estimación sencilla del riesgo cardiovascular atribuible a las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B. Consideran por lo tanto que, excepto en el caso de la hiperquilomicronemia o la hiperlipoproteinemia de tipo III, la apoB debe ser el objetivo principal del tratamiento hipolipemiante.

Finalmente, en el último trabajo incluido **“Avances en el tratamiento de la miopatía por estatinas”**, Antonio Gallo, Jeff Perregaux y Eric Bruckert revisan los algoritmos utilizados para definir la intolerancia a las estatinas y los enfoques para optimizar la reducción del riesgo cardiovascular y reducir el efecto nocebo en las personas que refieren un dolor muscular asociado a las estatinas. La involucración del paciente en la justificación de la indicación del tratamiento con estatinas y en la decisión terapéutica es el primer paso para superar las creencias erróneas y reducir el efecto nocebo. Cuando existe intolerancia a las estatinas, existen múltiples estrategias farmacológicas incluyendo la reducción de la dosis, cambio de estatina, ezetimiba, secuestradores de ácidos biliares, anticuerpos anti-PCSK9 y el ácido bempedoico.

Dr. Antonio Pérez

Presidente de la SED

Director de Unidad. Servicio de Endocrinología y Nutrición

Profesor asociado. Universitat Autònoma de Barcelona

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau



Evaluación de las dislipidemias: ¿en ayunas o no?

Zareen Farukhi y Samia Mora

Objetivo de la revisión

El análisis de lípidos sin estar en ayunas se ha introducido en varias guías de práctica clínica a lo largo de la última década aproximadamente. Sin embargo, la aplicación real en la práctica clínica no ha sido universal. En esta revisión se resaltan algunas de las razones más importantes que llevan a que los clínicos sean reacios a utilizar análisis sin estar en ayunas, así como la evidencia que respalda el empleo de análisis sin estar en ayunas para los exámenes de detección ordinarios en la mayor parte de los pacientes.

Resultados recientes

En varios estudios se ha observado que los valores de lípidos sin estar en ayunas muestran una asociación igual de intensa o superior con la predicción del riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). Concretamente, los análisis realizados sin estar en ayunas mejoran la eficiencia del sistema, son seguros en los pacientes con diabetes, los ancianos, los niños, y en la inmensa mayoría de los pacientes no requieren un seguimiento posterior con análisis en ayunas a causa de una hipertrigliceridemia grave.

Resumen

Las determinaciones de lípidos sin estar en ayunas constituyen un primer análisis que se obtiene de forma cómoda para la detección y proporciona una predicción del riesgo de ECV equivalente, si no mejor. Los conceptos erróneos acerca de los análisis realizados sin estar en ayunas no están respaldados por la evidencia.

Palabras clave

cardiovascular risk, cholesterol guidelines, cholesterol screening, nonfasting lipids, prevention

INTRODUCCIÓN

Es bien sabido que las concentraciones de colesterol observadas en una fase temprana de la vida influyen en el riesgo cardiovascular a largo plazo [1–3]. Las guías recientes sugieren que el examen de detección del colesterol en los niños, utilizando una muestra obtenida sin estar en ayunas, debe empezar tempranamente (a los 10 años de edad) y debe repetirse cada 5 años [1]. En las poblaciones de mayor riesgo, si hay antecedentes familiares de hipercolesterolemia o de enfermedad cardiovascular prematura, la detección del colesterol debe iniciarse incluso antes, a la edad de 2 años, y repetirse cada 3-5 años, para una identificación precoz de la hipercolesterolemia familiar y las dislipoproteinemias hereditarias, incluso si el perfil inicial es normal. Las guías sugieren también que, en los adultos, el panel de lípidos y la detección de factores de riesgo deben empezar a la edad de 20 años y continuar luego como mínimo cada 5 años, según la persona [2,4,5].

LOS ANÁLISIS SIN ESTAR EN AYUNAS EN LAS GUÍAS

Aunque los análisis ordinarios de detección mediante un panel de lípidos han formado parte de la práctica clínica durante décadas, la obtención de estas determinaciones sin el requisito de 8-12 horas de ayuno ha evolucionado tan solo a lo largo de la última década. Las primeras recomendaciones para la

Division of Preventive Medicine, Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Center for Lipid Metabolomics, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, Estados Unidos

Correspondencia Samia Mora, MD, MHS, Division of Preventive Medicine, Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Center for Lipid Metabolomics, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, 900 Commonwealth Avenue E, Boston, MA 02215, Estados Unidos. Tel: +1 617 278 0783; fax: +1 617 264 9194; correo electrónico: smora@bwh.harvard.edu

Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2021, 28:97–103

DOI:10.1097/MED.0000000000000615

ASPECTOS CLAVE

- Pasamos la mayor parte de nuestras vidas sin estar en ayunas, por lo que los exámenes de detección de lípidos sin estar en ayunas reflejan mejor nuestro estado fisiológico.
- Los análisis de lípidos sin estar en ayunas han sido aceptados como alternativas apropiadas a los paneles lipídicos en ayunas para el examen sistemático en numerosas guías a lo largo de la última década.
- Los lípidos y lipoproteínas determinados sin estar en ayunas tienen asociaciones similares o incluso más intensas con la predicción del riesgo de ECV.
- Los análisis realizados sin estar en ayunas son más seguros en los pacientes con diabetes, los ancianos y los niños, y pueden mejorar la eficiencia y los costes del sistema de asistencia sanitaria, así como la satisfacción de las partes involucradas.

adopción de los análisis de lípidos sin estar en ayunas a nivel nacional fueron las de la *Danish Society for Clinical Biochemistry* de 2009, que recomendaron el uso de análisis sin estar en ayunas en todos sus laboratorios nacionales. Desde entonces, varias sociedades internacionales han aprobado la realización de análisis de lípidos sin estar en ayunas para los exámenes de detección ordinarios [5,6–8]. En 2014, la guía de práctica clínica del Departamento de Asuntos de Veteranos de los Estados Unidos fue la primera guía de ese país en aprobar el uso de análisis de lípidos sin estar en ayunas. Esto fue seguido por las recomendaciones de 2017 de la *American Association of Clinical Endocrinologists* y la *American Association of Endocrinology* [9]. En 2018, la guía sobre el colesterol del *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* (ACC/AHA) modificó la guía anterior de 2013 sobre los análisis en ayunas y permitió la realización de análisis sin estar en ayunas con fines de detección sistemática, y ello fue reiterado nuevamente en la guía de prevención de 2019 de ACC/AHA [2,4]. Además, estas guías consideraron también un valor de triglicéridos, en ayunas o no, de un mínimo de 175 mg/dl un factor potenciador del riesgo que podía motivar que se contemplara la posible conveniencia de iniciar o intensificar un tratamiento con estatinas [2,4]. En la guía de 2020 de la *American Diabetes Association*, la elevación de los triglicéridos, en ayunas o no, a un mínimo de 175 mg/dl constituye una indicación para que los médicos aborden los factores de estilo de vida (obesidad, síndrome metabólico) y también para la búsqueda de causas

secundarias, como medicaciones, que puedan elevar los triglicéridos u otros trastornos médicos como una diabetes, hepatopatía o nefropatía no diagnosticadas [10]. Las guías clínicas y declaraciones clave en relación con los paneles lipídicos sin estar en ayunas se resumen en la tabla 1. A pesar de ellas, la adopción de los análisis sin estar en ayunas como método de elección para las pruebas de detección ordinarias no ha sido generalizada. Alrededor de dos terceras partes de los laboratorios de Europa en los que se realizó una encuesta utilizan habitualmente paneles de análisis sin estar en ayunas, lo cual implica que queda una tercera parte que continúan utilizando análisis en ayunas como exámenes de primera línea [11]. Además, aunque en la actualidad no se conoce la prevalencia de uso de análisis sin estar en ayunas en los Estados Unidos, ciertamente este uso no es universal. En esta revisión, examinamos las ventajas de los análisis sin estar en ayunas en la práctica clínica diaria y resaltamos la evidencia que respalda su uso para las pruebas de detección ordinarias.

EVIDENCIA EN FAVOR DE LOS ANÁLISIS SIN ESTAR EN AYUNAS

Cambiar la práctica establecida resulta difícil, pero hay varios argumentos válidos para una aceptación más generalizada de los análisis sin estar en ayunas. A nivel fisiológico, la justificación de los análisis realizados sin estar en ayunas es atractiva ya que, excepto en unas pocas horas por la mañana, la mayoría de nosotros pasamos nuestra vida sin estar en ayunas. Así pues, la determinación de los lípidos y la identificación del riesgo cuando no estamos en ayunas representa de un modo más exacto nuestro estado fisiológico normal. De hecho, la idoneidad de los lípidos sin estar en ayunas para la detección sistemática del riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) se ha verificado en numerosos estudios prospectivos de gran tamaño a lo largo de las últimas décadas [12]. En una revisión basada en la evidencia, en la que se incluyeron publicaciones médicas que incluían a más de 300.000 personas no se observó una reducción de las relaciones de los lípidos con la predicción de la incidencia de eventos al utilizar análisis sin estar en ayunas [6] y como mínimo tres grandes ensayos clínicos de estatinas (con la participación de cerca de 43.000 pacientes) han utilizado este tipo de análisis [6]. Más recientemente, los datos del estudio *UK Biobank* se han sumado al conjunto de evidencias cada vez más amplio que indican que no es necesario estar en ayunas cuando se evalúa el riesgo cardiovascular asociado a los lípidos. En un estudio con 346.686 participantes en los que se dispuso de muestras de sangre obtenidas sin estar en ayunas,

Tabla 1. Recomendaciones clave de guías y de consensos para los análisis de lípidos sin estar en ayunas

Guía o declaración	Año	Evaluación del riesgo de ECV o antes de iniciar un tratamiento hipolipemiente	Durante el tratamiento hipolipemiente	Triglicéridos sin estar en ayunas
<i>American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [2,4]</i>	2018, 2019	Los lípidos determinados sin estar en ayunas son una alternativa aceptable a los lípidos en ayunas para la evaluación del riesgo en prevención primaria y para la evaluación de los lípidos iniciales en pacientes que no están siendo tratados todavía con estatinas	El C-LDL es el objetivo principal	Los triglicéridos sin estar en ayunas ≥ 175 mg/dl (≥ 2 mmol/l) son anormales y se consideran un factor de potenciación del riesgo. Es necesario un análisis en ayunas cuando los triglicéridos son ≥ 400 mg/dl ($\geq 4,5$ mmol/l)
<i>European Atherosclerosis Society/European Federation for Laboratory Medicine [5-7]</i>	2016, 2018, 2019	No es necesaria la determinación sistemática de los lípidos en ayunas	No es necesario obtener la muestra en ayunas si los pacientes reciben un tratamiento farmacológico estable	Para los triglicéridos > 440 mg/dl (> 5 mmol/l), puede contemplarse un análisis en ayunas; remitir a un especialista. Los triglicéridos sin estar en ayunas ≥ 175 mg/dl (≥ 2 mmol/l) están elevados
<i>American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrinology [9]</i>	2017	Los lípidos determinados sin estar en ayunas son una alternativa aceptable si no es práctico obtenerlos en ayunas	El C-LDL es el objetivo principal	Los triglicéridos sin estar en ayunas ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,7$ mmol/l) son anormales. Es necesario un análisis en ayunas para el manejo y tratamiento de la hipertrigliceridemia
<i>Canadian Hypertension Education Program Guidelines</i>	2016	Ha dejado de ser necesaria una muestra obtenida en ayunas; la obtenida sin estar en ayunas es igual de apropiada		
<i>Canadian Cardiovascular Society Dyslipidemia Guidelines [8]</i>	2016	La muestra obtenida sin estar en ayunas se considera una alternativa aceptable a la muestra en ayunas	El C-LDL es el objetivo principal del tratamiento. El C-no-HDL o la apoB son objetivos terapéuticos alternativos al del C-LDL	Para los triglicéridos > 400 mg/dl ($> 4,5$ mmol/l), repetir la determinación de los triglicéridos en ayunas
<i>European Society of Cardiology Dyslipidemia Guidelines</i>	2016	Puede usarse una muestra obtenida sin estar en ayunas en los pacientes sin una hipertrigliceridemia grave o un C-LDL muy bajo	El C-LDL es el objetivo principal del tratamiento. El C-no-HDL o la apolipoproteína B son objetivos secundarios	Para los exámenes generales de detección de la hipertrigliceridemia, pueden usarse los triglicéridos sin estar en ayunas en los pacientes sin una hipertrigliceridemia grave
<i>National Clinical Guideline Center (NICE) y Joint British Societies</i>	2014	No es necesaria una muestra en ayunas	Considerar la posible conveniencia de una determinación anual del C-no-HDL sin estar en ayunas	Para los triglicéridos > 880 mg/dl (> 20 mmol/l), remitir al paciente a un especialista. Para los triglicéridos de entre 10 y 20 mmol/l (880-1770 mg/dl), repetir el análisis en ayunas
<i>Guidelines Veterans Affairs / Department of Defense Clinical Practice Guideline for the Management of Dyslipidemia for Cardiovascular Risk Reduction</i>	2014	Se recomienda una muestra sin estar en ayunas	No recomendar un tratamiento para alcanzar un objetivo de C-LDL o de C-no-HDL en la prevención secundaria	Para los triglicéridos > 400 mg/dl (5,0 mmol/l), repetir el análisis en ayunas
<i>American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines</i>	2013	Se prefiere una muestra en ayunas (pero no es imprescindible)	Determinación de los lípidos en ayunas para evaluar la reducción porcentual del C-LDL y la respuesta adecuada al tratamiento con estatinas	Si hay una elevación de los triglicéridos sin estar en ayunas hasta ≥ 200 mg/dl (2,3 mmol/l) debe repetirse el análisis en ayunas. Si son ≥ 500 mg/dl (5,6 mmol/l), debe hacerse un examen de detección de causas secundarias
<i>Danish Society for Clinical Biochemistry</i>	2009	Se recomienda una muestra sin estar en ayunas	NA	Para los triglicéridos > 350 mg/dl (> 4 mmol/l), repetir el análisis en ayunas

apoB, apolipoproteína B; C-HDL, colesterol de HDL; C-LDL, colesterol de LDL; ECV, enfermedad cardiovascular.

las asociaciones del riesgo con la ECV fueron similares a las observadas anteriormente en otros estudios realizados con análisis de lípidos en ayunas o sin estar ayunas [13[■]].

Además, los paneles lipídicos obtenidos sin estar en ayunas pueden aportar a los clínicos un conocimiento adicional al evaluar el riesgo de ECV de los pacientes ya que indican unas asociaciones con el riesgo de ECV similares o incluso superiores al utilizar los análisis sin estar en ayunas, en especial por lo que respecta a los triglicéridos [14[■]]. Concretamente, los estudios genéticos realizados con el empleo de aleatorización mendeliana han relacionado los valores de triglicéridos y de restos de colesterol obtenidos sin estar en ayunas con el aumento del riesgo de ECV y de mortalidad [15]. En determinados pacientes, incluidos los que tienen un síndrome metabólico, diabetes mellitus o anomalías genéticas específicas, el ayuno puede enmascarar determinadas anomalías del metabolismo de los triglicéridos que se captan, en cambio, con los análisis realizados sin estar en ayunas. En un gran estudio de prevención primaria, los lípidos determinados sin estar en ayunas se asociaron a unas concentraciones superiores de triglicéridos así como de colesterol de VLDL y partículas grandes, incluidos los quilomicrones, y de colesterol de VLDL y partículas de tamaño medio, en comparación con lo observado en las muestras obtenidas en ayunas [16[■]]. Así pues, los paneles de lípidos obtenidos sin estar en ayunas pueden facilitar la identificación del riesgo de ECV residual asociado a los lípidos en los pacientes con un medio proaterógeno, a pesar del tratamiento óptimo según lo establecido en las guías [17,18[■]].

RESISTENCIA FRENTE A LOS ANÁLISIS REALIZADOS SIN ESTAR EN AYUNAS

Una de las principales preocupaciones existentes respecto a la realización de análisis sin estar en ayunas ha sido el argumento de que las asociaciones del riesgo a nivel poblacional no captarían la variabilidad individual existente en situación de ayuno. Algunos datos publicados recientes correspondientes a 8.270 participantes en el ensayo *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm* (ASCOT-LLA) con un seguimiento prospectivo han aportado una evidencia sólida en relación con esta inquietud [18[■]]. Se determinaron los lípidos, tanto en ayunas como sin estar en ayunas, en las mismas personas, con 4 semanas de separación en las que no se utilizó ninguna intervención ni se hizo ninguna recomendación en el periodo transcurrido entre las dos visitas. La asociación de los valores lipídicos iniciales con los eventos de ECV fue similar con independencia de la obtención o no en ayunas,

y es importante destacar que los resultados fueron similares con una asignación aleatoria a la administración de una estatina o un placebo [18[■]].

Se ha expresado una inquietud, en cierto modo relacionada, respecto a la posible clasificación errónea de personas en una categoría de menor riesgo de ECV como consecuencia de la variabilidad de las concentraciones de colesterol LDL (C-LDL) en paneles de lípidos obtenidos sin estar en ayunas. Esta variabilidad está directamente relacionada con la variabilidad conocida de los triglicéridos en las horas que siguen al consumo de alimento y la relación de los triglicéridos con el cálculo del C-LDL mediante la ecuación de Friedewald. Sin embargo, la diferencia entre el análisis realizado en ayunas o sin estar en ayunas en los parámetros lipídicos ordinarios es pequeña: El cambio del colesterol de HDL (C-HDL) es insignificante; se observan unos niveles ligeramente inferiores [de hasta -8 mg/dl (0,21 mmol/l)] en los valores obtenidos sin estar en ayunas de colesterol total (CT), C-LDL y C-no-HDL en comparación con los valores en ayunas; y hay cambios modestos [de hasta 26 mg/dl (0,3 mmol/l) más] en los triglicéridos [4,16[■]]. Es importante señalar que la calculadora de riesgo de ECV ateroesclerótica ampliamente utilizada emplea ecuaciones de cohortes agrupadas para el cálculo del riesgo, en el que se usan los valores de CT y C-HDL (no los triglicéridos ni el C-LDL), por lo que el hecho de que las determinaciones se hagan sin estar en ayunas tiene poca repercusión en las estimaciones del riesgo llevadas a cabo con estos métodos. Al abordar específicamente la posibilidad de una clasificación errónea, el estudio ASCOT-LLA no observó ninguna que pudiera haber influido negativamente en la decisión de iniciar un tratamiento con estatinas, y hubo una elevada concordancia (94,8%) entre los valores de lípidos en ayunas y sin estar en ayunas determinados en las mismas personas para la clasificación en las categorías de riesgo de ECV [18[■]]. Recientemente, los investigadores han evaluado el empleo de los valores de CT y C-HDL solos, obtenidos sin estar en ayunas, y no han observado ningún beneficio al añadir el C-LDL determinado sin estar en ayunas a los modelos de predicción del riesgo [13[■]], lo cual sugiere que los métodos actuales de valoración del riesgo son adecuados cuando se usan muestras obtenidas sin estar en ayunas.

Para los clínicos a quienes preocupa el uso del C-LDL determinado sin estar en ayunas al ajustar la posología de los tratamientos de los pacientes que están próximos a un valor absoluto de C-LDL establecido como objetivo, existen datos que permiten promover el uso de la ecuación más exacta de Martin-Hopkins, que es una modificación de la ecuación de Friedewald, cuando el C-LDL es bajo y la muestra se ha obtenido sin estar en ayunas [4,19].

De hecho, este es en la actualidad el método de cálculo habitual para la presentación de los resultados de C-LDL en un gran laboratorio clínico de ámbito mundial, por lo que no se requeriría un tiempo de cálculo adicional por parte de los profesionales de la salud en una consulta con un gran volumen de trabajo. Más recientemente se ha propuesto una nueva ecuación para el cálculo del C-LDL que se considera más exacta que los métodos actuales, incluida la ecuación de Martin-Hopkins, en especial cuando hay una elevación de los triglicéridos [20[■]]. Los autores de este estudio evaluaron la exactitud de su ecuación según el sexo y el estado de ayuno (sí frente a no) al obtener la muestra, y observaron que su exactitud no se veía afectada por ninguno de esos dos factores. Los autores llegaron a la conclusión de que debía usarse su método para proporcionar una medida más exacta del C-LDL en todos los pacientes, pero en especial en los que presentaban unos triglicéridos elevados de más de 400 mg/dl [20[■]].

Las guías de práctica clínica de varias sociedades permiten también el empleo de las determinaciones del C-no-HDL o la apolipoproteína B (apoB) sin estar en ayunas para orientar el tratamiento, y es bien sabido que ambos parámetros son indicadores del riesgo mejores que el C-LDL, en especial con valores elevados de C-LDL o cuando los triglicéridos son de como mínimo 200 mg/dl (2,3 mmol/l) [21]. El C-no-HDL puede proporcionar una imagen más completa del riesgo asociado al contenido de colesterol en el plasma circulante, tal como se ha observado en un estudio internacional de más de 500.000 personas con un seguimiento de más de 40 años [22[■]]. Los objetivos terapéuticos establecidos para el C-no-HDL son un valor de 30 mg/dl más que el C-LDL (en ayunas o sin estar en ayunas) y estos valores los notifican de forma automática la mayor parte de los laboratorios, con independencia de que la muestra se haya obtenido o no en ayunas. Más allá de los resultados del colesterol, se ha demostrado que la concentración (número de partículas por unidad de volumen) de partículas de lipoproteínas aterógenas (los complejos de lípidos y proteínas que transportan el colesterol y los triglicéridos en la circulación) podría reflejar mejor el potencial de esos transportadores de colesterol de quedar atrapados en la neointima de las lesiones ateromatosas y depositar el colesterol que luego es modificado e incita y luego propaga la enfermedad coronaria aterosclerótica [7]. La mayor parte de los estudios, aunque no todos, han observado que la apoB muestra una asociación con el riesgo cardiovascular más estrecha que la que tiene el C-LDL [7]. Estudios recientes que han examinado variantes genéticas que simulan la discordancia entre la apoB y el C-LDL sugieren que el riesgo lipídico determinado genéticamente se refleja también con mayor

exactitud en la apoB que en el C-LDL [23]. Así pues, aunque los lípidos habituales de la mayor parte de los pacientes bastarán para la evaluación y manejo del riesgo, en el subgrupo de pacientes con múltiples factores de riesgo cardiometabólicos o C-LDL, los análisis de la apoB captan una información sobre el riesgo cardiovascular lipoproteico que es posible que no se capte con el colesterol solo. Las guías sobre el colesterol y sobre la prevención de 2018 y 2019 de ACC/AHA incluyeron un valor de apoB superior a 130 mg/dl (> percentil 80 de la población) como factor potenciador del riesgo que podía aportar información útil en el examen conjunto del riesgo realizado por el médico y el paciente y servir de guía para iniciar o intensificar el tratamiento con estatinas en los pacientes con un riesgo limítrofe o intermedio con fines de prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. Es de destacar que los análisis de apoB y C-no-HDL, de manera similar a los de LDL o CT, muestran una variación mínima en relación con el estado de ayuno.

TRIGLICÉRIDOS SIN ESTAR EN AYUNAS Y POSTPRANDIALES

Las concentraciones de triglicéridos alcanzan un máximo a las 4–6 h de una comida, pero los valores de estabilización varían en cada individuo en función de múltiples factores [16[■]]. Los estudios genéticos sugieren que la asociación entre los triglicéridos plasmáticos y el riesgo cardiovascular es de tipo causal, pero hay muchas variantes genéticas que son pleiotrópicas y a menudo se asocian también con diferencias en el colesterol de VLDL/restos, la apoB o el C-HDL, lo cual hace difícil identificar el componente aterógeno causal. En un metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados de estatinas y fármacos distintos de las estatinas (N = 374.358 participantes), la reducción de los triglicéridos se asoció a un menor riesgo cardiovascular (riesgo ~15% inferior por cada 1 mmol/l de reducción de los triglicéridos), con una disminución algo inferior a la observada para el C-LDL (riesgo ~20% inferior por cada 1 mmol/l de reducción del C-LDL) y que se atenuó al excluir los datos del ensayo REDUCE-IT [24[■]].

Dado el riesgo independiente conferido por la elevación de los triglicéridos y las lipoproteínas ricas en triglicéridos, se ha investigado también el valor de corte asociado a un mayor riesgo por lo que respecta a la concentración de triglicéridos determinada sin estar en ayunas. La mayor parte de las guías, incluidas las más recientes de Estados Unidos y Europa, definen los triglicéridos elevados en el análisis sin estar en ayunas como un valor de al menos 175 mg/dl (≥ 2 mmol/l), y este valor de corte ha sido validado prospectivamente en un gran

estudio en mujeres de los Estados Unidos [2,14[■],25]. De igual modo, las guías de 2018 y 2019 de ACC/AHA consideran también que un valor de triglicéridos superior a 175 mg/dl (2 mmol/l), en ayunas o no, es un factor de potenciación de riesgo que podría motivar que se contemplara iniciar o intensificar un tratamiento con estatinas [2,4].

Existen algunas diferencias en los valores de corte indicados en las guías para la hipertrigliceridemia grave, que se define como unos triglicéridos en ayunas de como mínimo 500 mg/dl (5,7 mmol/l) en las guías de Estados Unidos y de más de 10 mmol/l (885 mg/dl) en las guías europeas [5]. A valores de triglicéridos elevados (> 4,5 mmol/l, 400 mg/dl), el cálculo de Friedewald para la determinación del C-LDL pasa a ser inexacto, puesto que parte del supuesto de una relación fija de triglicéridos respecto al colesterol e infravalora la cifra real de C-LDL. En vez de ello, las guías recomiendan el uso del C-no-HDL o de la apoB en lugar del C-LDL calculado en los pacientes con hipertrigliceridemia, ya que los análisis directos del C-LDL pueden ser también inexactos [7].

¿SON LOS ANÁLISIS DE LÍPIDOS SIN ESTAR EN AYUNAS APROPIADOS PARA TODAS LAS PERSONAS?

En un estudio de población general de Estados Unidos, enriquecida en la población de participantes afroestadounidenses, no se observó ningún efecto específico de la raza que fuera significativo por lo que respecta a las concentraciones de lipoproteínas y el hecho de realizar el análisis sin estar en ayunas [16[■]]. Serán necesarios más datos para abordar el papel de orígenes étnicos específicos en los valores de corte de las lipoproteínas determinadas sin estar en ayunas. Además, en algunos pacientes, la preocupación derivada del consumo de alimentos grasos antes del análisis comportará un aumento marcado de los triglicéridos y una reducción de la validez de las pruebas por lo que respecta a los niveles de C-LDL exactos, y se ha indicado que ello constituye un posible inconveniente de las muestras obtenidas sin estar en ayunas. Sin embargo, numerosos estudios han observado que el aumento de los triglicéridos plasmáticos que se observa tras el consumo de alimento habitual, es muy inferior que el que se aprecia durante una prueba de tolerancia a las grasas, lo cual hace que esto sea un motivo de preocupación menos importante en la mayoría de los pacientes [18[■],26]. La simple recomendación a los pacientes de tomar una comida ligera o de evitar los productos de *fast food* antes de la extracción de sangre sin estar en ayunas sería suficiente como indicación dada a los pacientes para antes del análisis.

POBLACIONES ESPECIALES

En los pacientes en los que se realiza un examen de detección de anomalías de la lipoproteína (a) [Lp(a)], el hecho de obtener la muestra en ayunas tiene un efecto mínimo en las concentraciones de Lp(a), por lo que las determinaciones de este biomarcador pueden realizarse con exactitud [6,16[■]]. De hecho, al evaluar el riesgo de incidencia de diabetes tipo 2, un estudio prospectivo del *Women's Health Study* (N = 26.746 participantes) en el que se examinaron las concentraciones de Lp(a) en ayunas y sin estar en ayunas, observó que la Lp(a) sin estar en ayunas fue significativamente más robusta en la predicción de la incidencia de diabetes tipo 2 en esta población a lo largo de un periodo de 13 años [27]. En los pacientes con sospecha de hipercolesterolemia familiar, las recomendaciones recientes sugieren que puede realizarse un análisis de detección sin estar en ayunas como prueba de detección sistemática inicial, para remitir luego a una consulta especializada de lipidología a los pacientes diagnosticados [28]. Por último, es bien sabido que las concentraciones de triglicéridos y de colesterol de lipoproteínas aumentan notablemente en el embarazo, como parte de la fisiología normal de la gestación. En general, se recomienda que el examen de detección lipídica sistemática para la evaluación del riesgo cardiovascular se realice antes del embarazo [29].

HIPOGLUCEMIA DE CAMINO AL ANÁLISIS PROVOCADA POR EL AYUNO EN LA DIABETES

Recientemente, los investigadores han planteado una importante cuestión de seguridad al explorar la asociación entre el ayuno para los análisis de laboratorio y la incidencia de episodios de hipoglucemia en los pacientes con diabetes. En esta población, se ha resaltaado el potencial de una hipoglucemia inducida por el ayuno como un motivo de preocupación insuficientemente apreciado, por cuanto hasta uno de cada cuatro pacientes con diabetes indica una hipoglucemia de camino al análisis, provocada por el ayuno, en los análisis de sangre ordinarios [30–32,33[■]]. Estos episodios de hipoglucemia se suman, innecesariamente, a la morbilidad de los pacientes, y podrían evitarse con facilidad adoptando la realización de los análisis de detección sin estar en ayunas.

PAPEL (LIMITADO) DE LOS LÍPIDOS DETERMINADOS EN AYUNAS

Existe una evidencia sólida y de alta calidad que respalda el uso de análisis de lípidos sin estar en ayunas en la mayoría de los pacientes (figura 1). Los paneles de lípidos en ayunas pueden ser útiles en ciertos

	En ayunas	Sin estar en ayunas
Población de pacientes	Puede comportar HCAPAD No es necesario en la mayoría de los pacientes Puede contemplarse para una supervisión específica de los TG	Seguro en pacientes con diabetes, ancianos o niños Apropiado en todos los pacientes por debajo de los valores de corte establecidos para los TG
Eficiencia	A menudo requiere una segunda visita Aumento de la carga de los pacientes/profesionales de la salud/laboratorios	A menudo en la misma visita Reducción de la carga de los pacientes/profesionales de la salud/laboratorios Mejora del flujo de trabajo
Predicción del riesgo	No captura todo el riesgo relacionado con los TG y las lipoproteínas aterógenas	Mejor evaluación del riesgo relacionado con los TG y las lipoproteínas aterógenas

HCAPAD = hipoglucemia de camino al análisis provocada por el ayuno en la diabetes, TG = Triglicéridos

FIGURA 1. Resumen de las ventajas e inconvenientes de los análisis de detección de lípidos en ayunas y sin estar en ayunas. HCAPAD, hipoglucemia de camino al análisis provocada por el ayuno en la diabetes; TG, triglicéridos.

pacientes antes de iniciar un tratamiento que pueda causar o modificar de por sí una hipertrigliceridemia importante, así como en los pacientes con trastornos lipídicos genéticos que son objeto de un seguimiento respecto a la hipertrigliceridemia en consultas de lipiología. En la actualidad no hay un consenso entre las diversas guías respecto al valor de corte de los triglicéridos que puede motivar que el médico solicite un nuevo panel lipídico determinado en ayunas, si bien, a juzgar por la experiencia danesa, alrededor de un 10% de los paneles lipídicos ordinarios se repiten luego en ayunas a causa de una hipertrigliceridemia. En los pacientes con una quilomicronemia primaria conocida que da lugar a una elevación significativa de los triglicéridos, generalmente por encima de los valores de corte sugeridos para los análisis sin estar en ayunas, en consonancia con lo indicado en las guías publicadas, nosotros sugerimos que podría preferirse el empleo de análisis en ayunas para el manejo de estos casos [34].

MEJORA DE LA PRESTACIÓN DE ASISTENCIA

Desde una perspectiva de funcionamiento de los sistemas, los análisis de detección sin estar en ayunas permiten una prestación más eficiente de la asistencia médica y comportan una mayor satisfacción del paciente y del profesional de la salud. A pesar de que hasta el momento no hay estudios en los que se haya evaluado la relación coste-efectividad de los análisis

de sangre en ayunas en comparación con los realizados sin estar en ayunas, los clínicos pueden explicar la frecuencia de pacientes que acuden a las visitas de seguimiento sin que se hayan realizado los análisis debido a que olvidaron acudir a ellos en ayunas o a que no hubo tiempo para acudir de nuevo al laboratorio para la extracción. Esto hace que las decisiones de tratamiento se pospongan hasta disponer de los análisis de seguimiento y la programación de nuevas visitas, con lo que aumentan los tiempos de espera de los pacientes ambulatorios y la posibilidad de un menor acceso de otros pacientes a la asistencia. El flujo de trabajo del laboratorio puede sufrir también la influencia de las visitas a primera hora de la mañana para los análisis en ayunas, lo cual reduce la eficiencia del sistema. No es difícil deducir que la reducción de la eficiencia a múltiples niveles del sistema de asistencia sanitaria conduce a un aumento de los costes, la carga de los profesionales de la salud y una menor satisfacción de los pacientes.

CONCLUSIÓN

El conjunto de la evidencia existente sugiere que los análisis de detección lipídicos en muestras obtenidas sin estar en ayunas son apropiados en los contextos de asistencia habituales y pueden proporcionar, de hecho, un enfoque más individualizado del manejo del riesgo de ECV en determinados miembros de la población (figura 1). Aunque es posible que sea necesario más tiempo para una aceptación universal de

los análisis de detección realizados sin estar en ayunas, las ventajas que esto aporta, como la mejora de la predicción del riesgo en especial en relación con la identificación del riesgo asociado a los triglicéridos, la mejora en las consideraciones de seguridad en los pacientes con diabetes, una prestación más ágil de la asistencia sanitaria y la satisfacción del paciente, se identificarán con facilidad como resultados beneficiosos para todos.

Agradecimientos

Ninguno.

Apoyo económico y patrocinio

Z.F. contó con el apoyo del National Heart, Lung, and Blood Institute (T32 HL007575).

S.M. ha recibido una subvención de investigación institucional del National Heart, Lung, and Blood Institute de los National Institutes of Health (K24 HL136852).

Conflictos de intereses

Z.F. no tiene nada que declarar. S.M. ha sido consultor científico (en grado modesto) de Pfizer y Quest Diagnostics, y ha recibido apoyo para investigación institucional de Atherotech Diagnostics sin relación con el presente artículo.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Se han resaltado los artículos de mayor interés, publicados en el periodo anual de la revisión, de la siguiente forma:

- de especial interés
- de extraordinario interés

1. de Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019; 139:e603–e634.
2. 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: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73:e285–e350. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jun 25;73(24):3237–3241. PMID: 30423393.
3. 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; 41:2313–2330.
4. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74:e177–e232. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2019 Sep 10;74(10):1429–1430. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2020 Feb 25;75(7):840. PMID: 30894318.
5. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al., ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41:111–188.
6. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points. A joint consensus statement from the EAS and EFLM. *Eur Heart J* 2016; 37:1944–1958.
7. Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins: current and future challenges in the era of personalized medicine and very low concentrations of LDL cholesterol. A consensus statement from EAS and EFLM. *Clin Chem* 2018; 64:1006–1033.
8. Anderson TJ, Gregoire J, Pearson GJ, et al. Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2016; 32:1263e1282.

9. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. AACE/ACE guidelines for management of dyslipidemia and cardiovascular disease. *Endocr Pract* 2017; 23(Suppl 2):1–87.
10. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43(Suppl 1):S111–S134.
11. De Wolf HA, Langlois MR, Suvisaari J, et al. How well do laboratories adhere to recommended guidelines for dyslipidaemia management in Europe? The CARDIAC MARKer Guideline Uptake in Europe (CAMARGUE) study. *Clin Chim Acta* 2020; 508:267–272.
12. Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events. *Circulation* 2008; 118:993–1001.
13. Welsh C, Celis-Morales CA, Brown R, et al. Comparison of conventional lipoprotein tests and apolipoproteins in the prediction of cardiovascular disease. *Circulation* 2019; 140:542–552.

En este estudio del *UK Biobank* se utilizaron datos de lípidos y lipoproteínas obtenidos sin estar en ayunas de 346 686 individuos para examinar las asociaciones de las lipoproteínas con el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). Los autores determinaron que no hubo un beneficio adicional al añadir el colesterol de LDL (C-LDL) a los modelos que contenían las concentraciones de colesterol total y colesterol de HDL (C-HDL) determinados sin estar en ayunas.

14. Kolovou GD, Watts GF, Mikhailidis DP, et al. Postprandial hypertriglyceridaemia revisited in the era of nonfasting lipid profiles: executive summary of a 2019 expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol* 2019;17:538–540.

El resumen de expertos comenta los valores de corte de los triglicéridos postprandiales y el uso adecuado de las pruebas de tolerancia a las grasas

15. Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2014; 371:32–41.
16. Farukhi ZM, Demler OV, Caulfield MP, et al. Comparison of nonfasting and fasting lipoprotein subfractions and size in 15,397 apparently healthy individuals: an analysis from the VITamin D and Omega-3 Trial. *J Clin Lipidol* 2020;14:241–251.

Este es el primer estudio en el que se analiza la asociación de las concentraciones de colesterol de subfracciones de lipoproteínas y las concentraciones de partículas con el estado de ayuno en una población amplia de prevención primaria, enriquecida en la población de individuos afroestadounidenses.

17. Nordestgaard BG. A test in context: lipid profile, fasting versus nonfasting. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70:1637–1646.
18. Mora S, Chang CL, Moorthy MV, Sever PS. Association of nonfasting vs fasting lipid levels with risk of major coronary events in the anglo-scandinaviancardiac outcomes trial-lipid lowering arm. *JAMA Intern Med* 2019; 179:898–905.

El estudio puso de manifiesto unas asociaciones del riesgo de ECV similares con las concentraciones de lípidos en ayunas o sin estar en ayunas, cuando se obtuvieron las concentraciones plasmáticas de los mismos individuos con 4 semanas de separación. Los resultados fueron similares con el tratamiento de estatinas y con el de placebo.

19. Sathiyakumar V, Park J, Golozar A, et al. Fasting versus nonfasting and low-density lipoprotein cholesterol accuracy. *Circulation* 2018; 137:10–19.
20. Sampson M, Ling C, Sun Q, et al. A new equation for calculation of low-density lipoprotein cholesterol in patients with normolipidemia and/or hypertriglyceridemia. *JAMA Cardiol* 2020; 5:540–548Erratum in: doi: 10.1001/jamacardio.2020.0526.

El estudio describe un nuevo método para el cálculo del C-LDL y compara su exactitud con la de los métodos existentes, resaltando su superioridad, en especial en el contexto de la hipertrigliceridemia y de análisis realizados sin estar en ayunas.

21. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, et al. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:732–739.
22. Brunner FJ, Waldeyer C, Ojeda F, et al., Multinational Cardiovascular Risk Consortium. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. *Lancet* 2019; 394:2173–2183. Erratum in: *Lancet*. 2019 Dec 6; Erratum in: *Lancet*. 2020 Jan 4;395(10217):32.

El estudio examina la importancia del C-no-HDL y la predicción del riesgo cardiovascular con un seguimiento de más de 40 años.

23. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38:2459–2472.
24. Marston NA, Giugliano RP, Im K, et al. Association between triglyceride lowering and reduction of cardiovascular risk across multiple lipid-lowering therapeutic classes: a systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Circulation* 2019; 140:1308–1317.

La revisión aborda la asociación entre la reducción de las concentraciones de triglicéridos y el riesgo de ECV.

25. White KT, Moorthy MV, Akinkuolie AO, et al. Identifying an optimal cutpoint for the diagnosis of hypertriglyceridemia in the nonfasting state. *Clin Chem* 2015; 61:1156–1163.
26. Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. *Circulation* 2008; 118:2047–2056.

27. Mora S, Kamstrup PR, Rifai N, *et al.* Lipoprotein(a) and risk of type 2 diabetes. *Clin Chem* 2010; 56:1252–1260.
 28. McGowan MP, Hosseini Dehkordi SH, Moriarty PM, Duell PB. Diagnosis and treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc* 2019; 8:e013225.
 29. Mehta LS, Warnes CA, Bradley E, *et al.*, American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Stroke Council. Cardiovascular considerations in caring for pregnant patients: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020; 141:e884–e903. Erratum in: *Circulation*. 2020 Jun 9;141(23):e904. PMID: 32362133.
 30. Aldasouqi S, Mora S, Bhalla G, *et al.* Fasting-evoked en route hypoglycemia in diabetes (FEEHD): an overlooked form of hypoglycemia in clinical practice. *Int J Endocrinol* 2018; 2018:1528437.
 31. Aldasouqi S, Sheikh A, Klosterman P, *et al.* Hypoglycemia in patients with diabetes on antidiabetic medications who fast for laboratory tests. *Diabetes Care* 2011; 34:e52. Erratum in: *Diabetes Care*. 2011 Aug;34(8):1887.
 32. Aldasouqi S, Corser WS, Abela G, *et al.* Fasting for laboratory tests poses a high risk of hypoglycemia in patients with diabetes: a pilot prevalence study in clinical practice. *Int J Clin Med* 2016; 7:653–667.
 33. Abdelfattah OM, Aldasouqi SA, Hassanein MH, *et al.* Fasting-Evoked En route Hypoglycemia in Diabetes (FEEHD): from guidelines to clinical practice. *Curr Diabetes Rev* 2020; 16:949–956.
- Esta revisión de la literatura examina la prevalencia de la hipoglucemia inducida por el ayuno para realizar análisis de laboratorio en pacientes con diabetes.
34. Hegele RA, Borén J, Ginsberg HN, *et al.* Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8:50–67.



Mejores prácticas para el tratamiento de la dislipidemia en pacientes con diabetes según las actuales guías internacionales

Nick S.R. Lan^a, Kharis Burns^{b,c}, Damon A. Bell^{a,b,d,e} y Gerald F. Watts^{a,b}

Objetivo de la revisión

La dislipidemia es uno de los principales factores de riesgo modificables para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) en la diabetes tipo 2. Presentamos una revisión contextualizada de los ensayos clínicos recientes de tratamientos farmacológicos hipolipemiantes y de las recomendaciones de las guías internacionales para el control de la dislipidemia en los pacientes con diabetes.

Resultados recientes

En ensayos clínicos se ha demostrado que los pacientes con diabetes obtienen un mayor beneficio con el tratamiento de ezetimiba y de inhibidores de proproteína convertasa subtilisina-kexina tipo 9, debido a su mayor riesgo absoluto de ECVA, en comparación con los pacientes sin diabetes. En los pacientes de alto riesgo con diabetes e hipertrigliceridemia que tienen un buen control del colesterol de lipoproteínas de baja densidad con un tratamiento de estatinas, debe considerarse la posible conveniencia de un tratamiento con éster étilico de ácido eicosapentaenoico puro. Las guías internacionales de Estados Unidos, Canadá y Europa se han actualizado para respaldar un abordaje más intensivo del tratamiento de la dislipidemia en la diabetes.

Resumen

La dislipidemia debe ser identificada y tratada de forma intensiva como parte del manejo global de la diabetes, con objeto de reducir el riesgo de ECVA. Aunque las modificaciones del estilo de vida y el tratamiento con estatinas continúan siendo la piedra angular del tratamiento, debe considerarse seriamente la posible conveniencia de añadir otros tratamientos según cuál sea el riesgo absoluto de ECVA y el grado de dislipidemia existente.

Palabras clave

cardiovascular diseases, diabetes complications, diabetes mellitus, dyslipidaemia, lipid-lowering therapy

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) continua siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes con diabetes mellitus [1,2]. Una estrategia multifactorial para reducir el riesgo de ECVA es un componente esencial de la asistencia de la diabetes; la investigación reciente ha demostrado que los pacientes con diabetes tipo 2 tienen poco o ningún exceso de riesgo de ECVA o de muerte, en comparación con la población general, cuando cinco factores de riesgo específicos [hemoglobina glucosilada, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), albuminuria, tabaquismo y presión arterial] están dentro de los objetivos establecidos [2,3]. La dislipidemia es uno de los principales factores de riesgo modificables para la ECVA y puede observarse en hasta una tercera

parte de los pacientes con diabetes tipo 2, en los que se debe principalmente a la resistencia a la insulina [4,5]. La anomalía lipídica característica consiste en una elevación de las concentraciones de triglicéridos y de apolipoproteína B (apoB) y una reducción

^aDepartments of Internal Medicine and Cardiology, Royal Perth Hospital, ^bMedical School, University of Western Australia, ^cDepartment of Endocrinology and Diabetes, Royal Perth Hospital, ^dDepartment of Clinical Biochemistry, PathWest Laboratory MedicineWA, Royal Perth and Fiona Stanley Hospitals and ^eDepartment of Biochemistry, Clinipath Pathology, Perth, Western Australia, Australia

Correspondencia Nick S.R. Lan, Departments of Internal Medicine and Cardiology, 197 Wellington Street, Royal Perth Hospital, Perth, WA 6000, Australia. Tel: +61 892242244; correo electrónico: nick.lan@health.wa.gov.au

Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2021, 28:104–113

DOI:10.1097/MED.0000000000000594

ASPECTOS CLAVE

- En ensayos clínicos se ha demostrado que los pacientes con diabetes obtienen un mayor beneficio absoluto con el tratamiento de ezetimiba y de inhibidores de proproteína convertasa subtilisina-kexina tipo 9, debido a su mayor riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, en comparación con los pacientes sin diabetes.
- El éster éflico de ácido eicosapentaenoico puro debe considerarse un tratamiento de primera línea para añadirlo a una estatina en los pacientes de alto riesgo con diabetes o enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida e hipertrigliceridemia que tienen un buen control del colesterol de lipoproteínas de baja densidad.
- Las guías internacionales de Estados Unidos, Canadá y Europa se han actualizado para incorporar la evidencia de ensayos clínicos recientes que respalda un abordaje más intensivo del tratamiento de la dislipidemia en la diabetes.

de la concentración del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) [5]. Otras características adicionales son el aumento de los residuos de lipoproteínas ricas en triglicéridos y las partículas de C-LDL pequeñas y densas; ambas características tienen una capacidad aterógena comparable [5]. Las modificaciones saludables del estilo de vida, junto con el empleo de inhibidores de HMG-CoA reductasa (estatinas) desempeñan un papel fundamental en la prevención primaria y secundaria de la ECVA al reducir el C-LDL y los triglicéridos [6]. Sin embargo, a pesar de la importancia del tratamiento lipídico, muchos pacientes con diabetes no alcanzan los objetivos terapéuticos [7,8]. El objetivo de este artículo es presentar una breve revisión de los nuevos avances en los tratamientos farmacológicos hipolipemiantes y en las recomendaciones para el manejo de la dislipidemia de algunas guías internacionales que son de interés para la diabetes tipo 2, con algunas referencias también a la diabetes tipo 1.

REVISIÓN

Nutrición

En los pacientes con diabetes deben aplicarse intervenciones de estilo de vida individualizadas con objeto de reducir el peso, modificar la dieta y aumentar la actividad física, así como una optimización del control de la glucemia para mejorar el perfil lipídico. La dieta mediterránea o la dieta del *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) son patrones de alimentación que pueden recomendarse [9[■],10,11[■]].

Debe reducirse el consumo de grasas saturadas, grasas trans y carbohidratos, y debe aumentarse el de ácidos grasos omega-3 de la dieta, fibra viscosa y esteroles/estanoles vegetales [11[■]]. Las intervenciones de dietas con poco contenido de carbohidratos pueden mejorar el control de la glucemia y reducir los triglicéridos [12]. Pueden observarse mejoras de la dislipidemia incluso con una reducción de peso pequeña (< 5 kg) [13]. La reducción del peso mediante dieta o mediante cirugía bariátrica, produce una mejora en las anomalías metabólicas de los pacientes obesos con diabetes tipo 2 [14[■]]. El papel del tratamiento de nutrición médica se ha revisado en otras publicaciones [15[■],16].

Ezetimiba

Los efectos beneficiosos de ezetimiba para reducir los eventos de ECVA al añadirla a una estatina se demostraron en el ensayo *Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial* (IMPROVE-IT) [17]. En este estudio se aleatorizó a un total de 18.144 pacientes con un C-LDL de 1,3–2,6 mmol/l (50–125 mg/dl) después de que hubieran sufrido un síndrome coronario agudo [17]. La combinación de simvastatina y ezetimiba redujo significativamente la variable de valoración principal (combinación de la muerte de causa cardiovascular, el infarto de miocardio no mortal, la angina inestable con necesidad de rehospitalización, la revascularización coronaria como mínimo 30 días después de la aleatorización y el ictus) después de una mediana de seguimiento de 6 años, en comparación con simvastatina y placebo [32,7 frente a 34,7%, *hazard ratio* 0,94, intervalo de confianza del 95% (IC del 95%) 0,89–0,99; $p = 0,016$] [17]. Un análisis de subgrupos especificado *a priori*, demostró que los pacientes con diabetes en la situación inicial ($n = 4.993$, es decir, un 27,2%) obtuvieron un beneficio relativo y absoluto superior al de los pacientes sin diabetes, debido principalmente a las reducciones de los eventos isquémicos agudos [18[■]]. En comparación con el placebo, la variable de valoración principal consistente en la tasa de eventos con ezetimiba se redujo en un 5,5% en los pacientes con diabetes (40,0% frente a 45,5%, *hazard ratio* 0,85, IC del 95% 0,78–0,94; $p = 0,001$) y en un 0,7% en los pacientes sin diabetes (30,2% frente a 30,8%, *hazard ratio* 0,98, IC del 95% 0,91–1,04; $p = 0,471$) [18[■]]. El perfil de seguridad de ezetimiba fue similar en los pacientes con diabetes y sin ella [18[■]]. Además, los pacientes que alcanzaron un C-LDL muy bajo [$< 0,8$ mmol/l (30 mg/dl)] en el plazo de 1 mes mostraron un perfil de seguridad similar al de los pacientes que alcanzaron concentraciones de C-LDL más altas [19]. Estos resultados respaldan el uso de ezetimiba como

tratamiento adicional al empleo de una estatina en los pacientes con diabetes, con objeto de reducir el riesgo de ECVA [18[■],19].

Inhibidores de PCSK9

Evolocumab y alirocumab, los anticuerpos monoclonales plenamente humanos actualmente disponibles que inhiben la proproteína convertasa subtilisina-kexina tipo 9 (PCSK9), pueden proporcionar una reducción potente del C-LDL (en aproximadamente un 50% adicional a lo obtenido con el tratamiento con estatinas), el C-no-HDL, la apoB, los triglicéridos y la lipoproteína(a) [Lp(a)] [20–25]. Evolocumab y alirocumab redujeron los eventos de ECVA al añadirlos a un tratamiento de base con una estatina en los ensayos *Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk* (FOURIER) y *Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment with Alirocumab* (ODYSSEY OUTCOMES), respectivamente [20,21].

De forma resumida, un total de 27.564 pacientes con una ECVA establecida y un C-LDL de como mínimo 1,8 mmol/l (70 mg/dl) con un tratamiento con estatinas de intensidad alta o moderada, con o sin ezetimiba, fueron aleatorizados en el ensayo FOURIER a los grupos de evolocumab o placebo [20]. Tras una mediana de seguimiento de 2,2 años, evolocumab redujo significativamente la variable de valoración principal (combinación de la muerte de causa cardiovascular, el infarto de miocardio, el ictus, la hospitalización por angina inestable y la revascularización coronaria) y la variable de valoración secundaria (combinación de la muerte de causa cardiovascular, el infarto de miocardio y el ictus) en comparación con el placebo (variable de valoración principal: 9,8% frente a 11,3%, *hazard ratio* 0,85, IC del 95% 0,79–0,92; $p < 0,001$ y variable de valoración secundaria: 5,9% frente a 7,4%, *hazard ratio* 0,80, IC del 95% 0,73–0,88; $p < 0,001$) [20]. Un análisis especificado *a priori* demostró que evolocumab redujo el C-LDL y el riesgo de ECVA con una eficacia similar en los pacientes con y sin diabetes en la situación inicial [26]. Sin embargo, los pacientes con diabetes ($n = 11.031$, es decir, un 40,0%) obtuvieron una reducción del riesgo absoluto de ECVA con evolocumab superior a la de los pacientes sin diabetes, debido a su riesgo absoluto inicial más elevado [26]. En comparación con el placebo, la variable de valoración principal consistente en la tasa de eventos con evolocumab se redujo en un 2,7% en los pacientes con diabetes (14,4% frente a 17,1%, *hazard ratio* 0,83, IC del 95% 0,75–0,93; $p = 0,0008$) y en un 1,6% en los pacientes sin diabetes (11,4% frente a 13,0%, *hazard ratio* 0,87, IC del 95% 0,79–0,96; $p = 0,0052$) [18[■]].

Según lo observado en el ensayo FOURIER, el beneficio aportado por evolocumab aumentó a lo largo del tiempo, con una *hazard ratio* para la variable de valoración principal de 0,90 (IC del 95% 0,77–1,04) en el primer año y de 0,77 (IC del 95% 0,67–0,89) después del primer año en los pacientes con diabetes [26]. Además, evolocumab no aumentó el riesgo de diabetes de nueva aparición o de empeoramiento de la glucemia en los pacientes con diabetes [26]. No hubo ninguna asociación significativa entre las concentraciones muy bajas de C-LDL [por ejemplo $< 0,5$ mmol/l (21 mg/dl)] y los acontecimientos adversos [27]. Los datos de seguridad de evolocumab a lo largo de 5 años se han presentado en el *Open Label Study of Long Term Evaluation Against LDL-C Trial* (OSLER-1) [28[■]].

Además, en el ensayo clínico aleatorizado ODYSSEY OUTCOMES se incluyó a 18.924 pacientes con un síndrome coronario agudo reciente y un C-LDL superior a 1,8 mmol/l (70 mg/dl), un C-no-HDL superior a 2,6 mmol/l (100 mg/dl) o una apoB superior a 80 mg/dl que estaban en tratamiento con estatinas, con o sin ezetimiba, y se les administró alirocumab o un placebo [21]. Tras una mediana de seguimiento de 2,8 años, alirocumab redujo significativamente la variable de valoración principal (combinación de la muerte por enfermedad coronaria, el infarto de miocardio no mortal, el ictus isquémico mortal o no mortal y la angina inestable con necesidad de hospitalización) en comparación con el placebo (9,5% frente a 11,1%, *hazard ratio* 0,85, IC del 95% 0,78–0,93; $p < 0,001$), resultados estos que son casi idénticos a los del ensayo FOURIER [21]. Es de destacar que el ensayo permitía un ajuste de las dosis de alirocumab, que se realizó manteniendo un diseño ciego, para alcanzar un objetivo de concentración de C-LDL de 0,6–1,3 mmol/l (25–50 mg/dl) con objeto de evitar unas concentraciones sostenidas inferiores a 0,4 mmol/l (15 mg/dl) [21]. Un análisis especificado *a priori* demostró que alirocumab redujo el C-LDL y el riesgo de ECVA con una eficacia relativa similar en los pacientes con diabetes ($n = 5.444$; 28,8%), prediabetes ($n = 8.246$; 43,6%) o normoglucemia ($n = 5.234$; 27,7%) en la situación inicial [29[■]]. Es de destacar que los pacientes con diabetes obtuvieron una reducción del riesgo absoluto de eventos de ECVA de aproximadamente el doble con alirocumab en comparación con los pacientes con prediabetes o normoglucemia [29[■]]. En comparación con el placebo, la variable de valoración principal de la tasa de eventos con alirocumab se redujo en un 2,3% en los pacientes con diabetes (14,1% frente a 16,4%, *hazard ratio* 0,84, IC del 95% 0,74–0,97), en un 1,2% en los pacientes con prediabetes (8,0% frente a 9,2%, *hazard ratio* 0,86, IC del 95% 0,74–1,00) y en un 1,2% en los pacientes con normoglucemia (7,3% frente a 8,5%, *hazard ratio* 0,85, IC del 95% 0,70–1,03) [29[■]].

Aunque el coste de los inhibidores de PCSK9 se ha reducido, estos fármacos continúan siendo caros, por lo que es necesario seleccionar a los pacientes en los que pueden aportar un mayor beneficio. Los análisis de subgrupos especificados *a priori* de los ensayos FOURIER y ODYSSEY OUTCOMES han demostrado que los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, enfermedad arterial periférica, enfermedad polivascular, infarto de miocardio reciente o recurrente, enfermedad coronaria de múltiples vasos o antecedentes previos de cirugía de revascularización coronaria pueden obtener una reducción del riesgo de ECVA superior con el tratamiento con un inhibidor de PCSK9, lo cual tiene importancia en los pacientes con diabetes, dada su mayor prevalencia de estos trastornos [30–34]. Más recientemente, otro análisis especificado *a priori* del ensayo FOURIER ha demostrado que los pacientes con síndrome metabólico obtuvieron también una reducción del riesgo absoluto de eventos de ECVA superior con independencia de la presencia de diabetes, en comparación con los pacientes sin síndrome metabólico [35[■]]. En consecuencia, desde una perspectiva de relación coste-efectividad, debe priorizarse el uso de inhibidores de PCSK9 en los pacientes con diabetes y una ECVA establecida [36[■]]. Los inhibidores de PCSK9 parecen ser bien tolerados, ya que, en los ensayos clínicos, la incidencia de efectos adversos fue similar a la del placebo, excepto por las reacciones en el lugar de inyección [20,21]. Además, el hecho de alcanzar concentraciones muy bajas de C-LDL es bien tolerado y eficaz para reducir el riesgo de ECVA según un metanálisis de ensayos de tratamiento con estatinas y fármacos distintos de las estatinas [37[■]].

Éster etílico de ácido eicosapentaenoico puro

A pesar de las reducciones del C-LDL con el tratamiento de estatinas, el riesgo residual de ECVA continúa siendo alto en muchos pacientes con diabetes [38]. La hipertrigliceridemia, que es parte integrante de la dislipidemia en la diabetes, puede contribuir a producir un riesgo residual de ECVA [38]. Aunque los ácidos grasos omega-3 reducen la concentración de triglicéridos, el papel de los suplementos de dosis bajas en la prevención de la ECVA ha sido objeto de controversia [39]. Un metanálisis reciente de 77.917 pacientes de alto riesgo de 10 ensayos controlados y aleatorizados, con una media de duración de los ensayos de 4,4 años, demostró que los suplementos de ácidos grasos omega-3 en dosis bajas con el empleo de diversas mezclas de ácido eicosapentaenoico (EPA) o ácido docosahexaenoico no mostró una asociación

significativa con los eventos de ECVA, ni siquiera en los pacientes con antecedentes de diabetes ($n = 28.722$ o 36,9%) [40]. Además, en el ensayo *Vitamin D and Omega-3 Trial* (VITAL) se aleatorizó a 25.871 pacientes sin una ECVA establecida y se demostró que los suplementos de ácidos grasos omega-3 de 1 g diario no redujeron la incidencia de eventos de ECVA en comparación con el placebo, tras una mediana de seguimiento de 5,3 años [41]. Por otra parte, en el ensayo *A Study of Cardiovascular Events in Diabetes* (ASCEND) se aleatorizó a 15.480 pacientes con diabetes pero sin una ECVA establecida a los tratamientos de complementos de ácidos grasos omega-3 de 1 g al día o un placebo [42[■]]. Los suplementos de ácidos grasos omega-3 no redujeron los eventos de ECVA (combinación del infarto de miocardio no mortal, el ictus isquémico, el accidente isquémico transitorio o la muerte de causa vascular, excluida la hemorragia intracraneal) en comparación con el placebo tras una media de seguimiento de 7,4 años [42[■]].

Sin embargo, el ensayo *Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial* (REDUCE-IT) demostró que un éster etílico de EPA altamente purificado, denominado icosapent etilo, redujo significativamente los eventos de ECVA en comparación con el placebo al utilizarlo a una dosis más alta de 2 g dos veces al día en pacientes de alto riesgo [43[■]]. En este ensayo se aleatorizó a 8.179 pacientes con una ECVA establecida o diabetes y como mínimo otro factor de riesgo para la ECVA, unos triglicéridos en ayunas de 1,5–5,6 mmol/l (135–499 mg/dl) y un C-LDL de 1,1–2,6 mmol/l (41–100 mg/dl) durante el tratamiento con estatinas, con una mediana de seguimiento de 4,9 años [43[■]]. La variable de valoración principal (combinación de la muerte de causa cardiovascular, el infarto de miocardio no mortal, el ictus no mortal, la revascularización coronaria y la angina inestable) se redujo significativamente, y lo mismo ocurrió con la variable de valoración secundaria (combinación de la muerte de causa cardiovascular, el infarto de miocardio no mortal o el ictus no mortal) en comparación con el placebo (variable de valoración principal: 17,2% frente a 22,0%, *hazard ratio* 0,75, IC del 95% 0,68–0,83; $p < 0,001$ y variable de valoración secundaria: 11,2% frente a 14,8%, *hazard ratio* 0,74, IC del 95% 0,65–0,83; $p < 0,001$) [43[■]]. La mayor parte de los pacientes del ensayo tenían diabetes ($n = 4.787$, es decir, un 58,5%), y los análisis de subgrupos mostraron unos valores de HR para la variable de valoración principal similares en los pacientes con diabetes (*hazard ratio* 0,77, IC del 95% 0,68–0,87) y sin diabetes (*hazard ratio* 0,73, IC del 95% 0,62–0,85); sin embargo, se está a la espera de la presentación de los resultados de nuevos análisis [43[■],44]. Los análisis especificados *a priori* y *post-hoc* han demostrado que

Tabla 1. Resumen de las recomendaciones de farmacoterapia para reducir el colesterol de lipoproteínas de baja densidad en pacientes con diabetes, de la guía de la *American Heart Association* y el *American College of Cardiology* de 2018 y la guía de la *American Diabetes Association* de 2020 [11[■],51[■]]

Categoría de riesgo	Estatina	Umbral para añadir una farmacoterapia reductora del C-LDL distinta de las estatinas
DM con ECVA ^a	Estatina de alta intensidad (reduce el C-LDL en $\geq 50\%$)	C-LDL $\geq 1,8$ mmol/l (70 mg/dl) y riesgo muy alto ^b : Considerar la posible conveniencia de añadir ezetimiba (preferible dado su menor coste) o un inhibidor de PCSK9 a la estatina a la dosis máxima tolerada
DM y edad de 40–75 años ^a	Estatina de intensidad moderada (reduce el C-LDL en un 30–49%) Estatina de alta intensidad si la edad es de 50–70 años o hay otros factores de riesgo para la ECVA o un riesgo de ECVA a 10 años de $\geq 20\%$	Riesgo de ECVA a 10 años $\geq 20\%$: Considerar la posible conveniencia de añadir ezetimiba a la estatina a la dosis máxima tolerada
DM y edad de 20–39 años con un factor de potenciación del riesgo ^c	Considerar la posible conveniencia del uso de una estatina de intensidad moderada ^d	–

C-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; DM, diabetes mellitus; ECVA, enfermedad cardiovascular aterosclerótica; PCSK9, proproteína convertasa subtilisina–kexina tipo 9

^aEn los pacientes de edad superior a 75 años, puede ser razonable iniciar un tratamiento con estatinas tras comentar los beneficios y riesgos. En los pacientes de edad superior a 75 años que están siendo tratados ya con estatinas, es razonable continuar con el tratamiento con estos fármacos.

^bEl riesgo muy alto se define como los antecedentes de múltiples eventos de ECVA o de 1 evento principal de ECVA con múltiples características de riesgo.

^cLos factores potenciadores del riesgo son un tiempo de evolución prolongado de la DM (≥ 10 años para la DM tipo 2, ≥ 20 años para la DM tipo 1), albuminuria (≥ 30 mg de albúmina/mg creatinina), filtración glomerular estimada inferior a 60 ml/min/1,73m², retinopatía, neuropatía o índice tobillo-brazo inferior a 0,9.

^dLas estatinas no están indicadas en el embarazo y la lactancia, y deben evitarse cuando se ha planificado un embarazo.

el tratamiento con éster etílico de EPA puro redujo significativamente la carga de eventos isquémicos primeros, posteriores y totales de cada uno de los componentes de la variable principal de valoración [45]. Aunque la hipertrigliceridemia fue un criterio de inclusión en el estudio REDUCE-IT, los beneficios en cuanto a ECVA parecieron ser similares en las diversas concentraciones iniciales de triglicéridos, lo cual sugiere que hay mecanismos que van más allá de la reducción de los triglicéridos, por ejemplo, antiinflamatorios, antitrombóticos, estabilizadores de la placa aterosclerótica, estabilizadores de la membrana, alteración de la síntesis de prostaglandinas y efectos antiarrítmicos, que pueden ser factores contribuyentes, todo lo cual ha sido objeto de revisiones en otras publicaciones [43[■],45,46[■]].

Sin embargo, el EPA tiene unos efectos biológicos diferentes a los del ácido docosahexaenoico, según se ha revisado en otra publicación, y los ensayos de evaluación de ácidos grasos omega-3 con contenido de ácido docosahexaenoico no han mostrado un beneficio en cuanto a los ECVA [46[■]]. El ensayo *Effect of Vascepa on Improving Coronary Atherosclerosis in People With High Triglycerides Taking a Statin* (EVAPORATE) fue un estudio de mecanismo de acción en el que se aleatorizó a pacientes con aterosclerosis coronaria tratados con una estatina y con hipertrigliceridemia a los tratamientos de 4 g diarios de éster etílico de EPA puro (n = 31) o un placebo (n = 37) [47[■]]. El ensayo demostró que el tratamiento reduce el volumen de placas de baja atenuación (criterio de valoración principal) a los 18 meses,

Tabla 2. Resumen de las recomendaciones para el inicio de un tratamiento con estatinas y para los objetivos lipídicos en los pacientes con diabetes de la guía de la *Canadian Cardiovascular Society* de 2016 y de la guía de *Diabetes Canada* de 2018 [54,55[■]]

Indicaciones para las estatinas	Objetivo principal de C-LDL	Objetivos alternativos	
		C-no-HDL	ApoB
DM con ECVA ^a	< 2,0 mmol/l (77 mg/dl) o reducción de $\geq 50\%$ respecto a la situación inicial	< 2,6 mmol/l (100 mg/dl)	< 80 mg/dl
DM y edad ≥ 40 años			
DM de > 15 años de evolución y edad ≥ 30 años (DMT1)			
DM con complicaciones microvasculares			

ApoB, apolipoproteína B; C-HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; C-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; DM, diabetes mellitus; DMT1, diabetes mellitus tipo 1; ECVA, enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

^aPuede considerarse un valor de C-LDL < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) en los pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo en los 3 últimos meses.

Tabla 3. Resumen de las recomendaciones para la estratificación del riesgo y los objetivos lipídicos en los pacientes con diabetes de la guía de la *European Society of Cardiology* y la *European Atherosclerosis Society* de 2019 [56^{***}]

Categoría de riesgo	Población	Objetivo principal de C-LDL	Objetivos secundarios	
			C-no-HDL	ApoB
Riesgo muy alto	DM con ECVA DM con daño de órgano diana ^a DM y ≥ 3 otros factores de riesgo para la ECVA DMT1 de > 20 años de evolución	< 1,4 mmol/l (55 mg/dl) ^b y reducción de ≥ 50% respecto a la situación inicial	< 2,2 mmol/l (85 mg/dl) ^b	< 65 mg/dl ^b
Riesgo alto	DM de >10 años de evolución sin ECVA ni daño de órganos diana ^a DM y ≥ 1 otro factor de riesgo para la ECVA, sin ECVA o daño de órganos diana	< 1,8 mmol/l (70 mg/dl) y reducción de ≥ 50% respecto a la situación inicial	< 2,6 mmol/l (100 mg/dl)	< 80 mg/dl
Riesgo moderado	DMT2 a edad < 50 años con un tiempo de evolución de la DM de < 10 años y sin otros factores de riesgo para la ECVA DMT2 a edad < 35 años con un tiempo de evolución de la DM de < 10 años y sin otros factores de riesgo para la ECVA	< 2,6 mmol/l (100 mg/dl)	< 3,4 mmol/l (130 mg/dl)	< 100 mg/dl

ApoB, apolipoproteína B; C-HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; C-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; DM, diabetes mellitus; DMT1, diabetes mellitus tipo 1; DMT2, diabetes mellitus tipo 2; ECVA, enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

^aEl daño de órganos diana se define como una nefropatía (microalbuminuria), retinopatía o neuropatía.

^bPueden contemplarse los objetivos de un C-LDL inferior a 1,0 mmol/l (40 mg/dl), un C-no-HDL inferior a 1,8 mmol/l (70 mg/dl) y una apoB inferior a 65 mg/dl en los pacientes que presentan eventos recurrentes de ECVA.

según las mediciones realizadas mediante angiografía por tomografía computarizada, sin diferencias significativas en el cambio de la concentración de C-LDL o de triglicéridos [47^{***}]. Además, los volúmenes de placas fibroadiposas, fibrosas, totales no calcificadas y totales se redujeron en comparación con lo observado con el placebo [47^{***}]. El éster etílico de EPA puro no está disponible de manera generalizada, a pesar de los datos de la práctica clínica real que sugieren que muchos pacientes con enfermedad coronaria podrían obtener un beneficio con el tratamiento y de que es probable que tenga una relación coste-efectividad favorable [48–50].

GUÍAS ACTUALIZADAS

Las recomendaciones de la guía de la *American Heart Association* y el *American College of Cardiology* (AHA/ACC) de 2018 y de la guía de la *American Diabetes Association* (ADA) de 2020 para iniciar un tratamiento farmacológico de reducción del C-LDL con estatinas o con fármacos distintos de las estatinas en los pacientes con diabetes se resumen en la tabla 1 [11^{***},51^{***}]. La guía de AHA/ACC recomienda el empleo de la ecuación de cohorte agrupada (<http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus/#/calculate/estimate/>) para calcular el riesgo a 10 años de sufrir un primer evento de ECVA en los pacientes de edad igual o superior a 40 años para facilitar una guía para el tratamiento [51^{***}]. Aunque la calculadora de riesgo incluye la diabetes como factor de riesgo, no incluye el tiempo de evolución de esta ni las complicaciones como la albuminuria.

Sin embargo, una novedad en la guía de AHA/ACC son los “factores potenciadores del riesgo” específicos para la diabetes (véase la tabla 1, nota al pie), para mejorar la estratificación del riesgo de ECVA más allá de los factores de riesgo tradicionales [51^{***}]. Estos factores potenciadores del riesgo pueden ser de especial importancia en los pacientes de menor edad [51^{***}]. Aunque una menor edad en el momento del diagnóstico de la diabetes tipo 2 se asocia a un aumento significativo del riesgo de ECVA y de mortalidad, continúan siendo pocos los datos existentes que indican la edad a la que debe iniciarse un tratamiento con estatinas [6,52,53].

Las recomendaciones de la guía de la *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) de 2016 y de la guía de *Diabetes Canada* de 2018 para el inicio del tratamiento con estatinas y los objetivos lipídicos en los pacientes con diabetes se resumen en la tabla 2 [54,55^{***}]. En los pacientes que no han alcanzado el objetivo de C-LDL a pesar del tratamiento con estatinas, debe considerarse la posible conveniencia de un tratamiento combinado con fármacos de segunda línea, como ezetimiba o inhibidores de PCSK9 para reducir el riesgo de ECVA [54,55^{***}].

Las recomendaciones de la guía de la *European Society of Cardiology* y la *European Atherosclerosis Society* (ESC/EAS) de 2019 para la estratificación del riesgo de ECVA y los objetivos lipídicos en pacientes con diabetes se resumen en la tabla 3 [56^{***}]. La guía de ESC/EAS utiliza la calculadora *Systematic Coronary Risk Estimation* (SCORE), que proporciona una estimación de la mortalidad por ECVA, para la estratificación del riesgo en la población

Tabla 4. Resumen de las recomendaciones para la estratificación del riesgo y los objetivos de lípidos en los pacientes con diabetes tipo 2 de la guía de la *American Association of Clinical Endocrinologists* y el *American College of Endocrinology* de 2020 [58[■]]

Categoría de riesgo	Población	Objetivos terapéuticos			
		C-LDL	C-no-HDL	ApoB	TG
Riesgo extremo	DM con ECVA	< 1,4 mmol/l (55 mg/dl)	< 2,1 mmol/l (80 mg/dl)	< 70 mg/dl	< 1,7 mmol/l (150 mg/dl)
Riesgo muy alto	DM con ≥ 1 otro factor de riesgo para la ECVA	< 1,8 mmol/l (70 mg/dl)	< 2,6 mmol/l (100 mg/dl)	< 80 mg/dl	< 1,7 mmol/l (150 mg/dl)
Riesgo alto	Equivalente de riesgo de EC (incluida la DM sin otros factores de riesgo para la ECVA y/o edad < 40 años)	< 2,6 mmol/l (100 mg/dl)	< 3,4 mmol/l (130 mg/dl)	< 90 mg/dl	< 1,7 mmol/l (150 mg/dl)

ApoB, apolipoproteína B; C-HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; C-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; DM, diabetes mellitus; EC, enfermedad coronaria; ECVA, enfermedad cardiovascular aterosclerótica; ERC, enfermedad renal crónica; TG, triglicéridos.

general [56[■]]. Sin embargo, no se recomienda el uso del SCORE en los pacientes con diabetes [56[■]]. En función de la presencia de ECVA, daños en órganos diana, factores de riesgo de ECVA adicionales, edad y tiempo de evolución de la diabetes, los pacientes diabéticos se clasifican en niveles de riesgo muy alto, alto o moderado (véase la tabla 3) [56[■]]. Los objetivos de C-LDL (objetivo principal), C-no-HDL y ApoB en las guías actualizadas son cifras inferiores a las que se recomendaban en las guías previas, lo cual indica un enfoque más intensivo de la reducción de los lípidos, que refleja la evidencia reciente obtenida en ensayos de inhibidores de PCSK9 en cuanto a que se alcanzaron de forma segura concentraciones bajas de C-LDL, con un mayor beneficio de reducción del riesgo de ECVA [20,21,56[■]]. La consecuencia de ello es que hay un mayor número de pacientes con ECVA potencialmente elegibles para un tratamiento con inhibidores de PCSK9 según las nuevas guías de ESC/EAS en comparación con lo indicado por las guías de ACC/AHA [57].

Las recomendaciones de la guía de la *American Association of Clinical Endocrinologists* y el *American College of Endocrinology* (AAACE/ACE) de 2020 en cuanto a la estratificación del riesgo de ECVA y de los objetivos lipídicos en pacientes con diabetes tipo 2 se resumen en la tabla 4 [58[■]]. En función de la presencia de ECVA o de factores de riesgo adicionales para la ECVA, se clasifica a los pacientes con diabetes como de riesgo extremo, muy alto o alto (véase la tabla 4) [58[■]]. De manera similar a lo indicado en la guía de ESC/EAS, la guía de AAACE/ACE aboga por un enfoque más intensivo para la reducción de los lípidos, con unos objetivos de cifras de lípidos más bajas [58[■]]. Además, en el algoritmo de la dislipidemia de la guía de AAACE/ACE se incluyen los niveles deseables de concentración de triglicéridos [58[■]].

Basándose en la evidencia aportada por el ensayo REDUCE-IT, las guías de ADA, ESC/EAS y AAACE/ACE recomiendan el empleo de icosapent

etilo (éster etílico de EPA puro) en los pacientes con diabetes y una ECVA establecida o que tienen otros factores de riesgo para la ECVA con un C-LDL bien controlado con estatinas, pero con una hipertrigliceridemia residual [1,5–5,6 mmol/l (135–499 mg/dl)] [11[■],43[■],56[■],58[■]].

No se ha observado que la combinación de una estatina con un fibrato reduzca el riesgo de ECVA en el grupo total de pacientes incluidos en los ensayos con criterios de valoración clínicos [59,60]. En consecuencia, esta combinación no se recomienda en las guías de ADA y de ACC/AHA [11[■],51[■]]. Sin embargo, los análisis de subgrupos especificados *a priori* y los metanálisis han demostrado que la combinación de tratamiento con una estatina y un fibrato se asocia a un beneficio en cuanto a los ECVA en los pacientes con hipertrigliceridemia moderada [61–63]. Así pues, las guías de ESC/EAS recomiendan que se contemple el uso de un fibrato cuando el C-LDL está dentro del objetivo pretendido con una estatina, pero los triglicéridos son de como mínimo 2,3 mmol/l (200 mg/dl) [56[■]]. Además, el tratamiento combinado con una estatina y niacina no se recomienda en las guías de ADA, ACC/AHA, CCS y ESC/EAS en pacientes en los que se han alcanzado los objetivos de C-LDL, ya que no se ha demostrado que la combinación reduzca el riesgo de ECVA y su uso se asocia a un aumento de los efectos adversos [11[■],51[■],54,56[■],64,65].

Por otra parte, las estimaciones del riesgo de ECVA pueden mejorar con el empleo de la puntuación de calcio arterial coronario (CAC) y con la determinación de la Lp(a), tal como se comenta en las guías de ESC/EAS, CCS y ACC/AHA [51[■],54,56[■]]. De forma resumida, la diabetes se asocia a un aumento del riesgo de incidencia de CAC tras aplicar un ajuste respecto a los factores de lípidos, IMC, raza, edad, sexo y antecedentes familiares de infarto de miocardio, y fue el factor de riesgo más potente para la progresión del CAC en el estudio *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA) [66]. La mayor parte

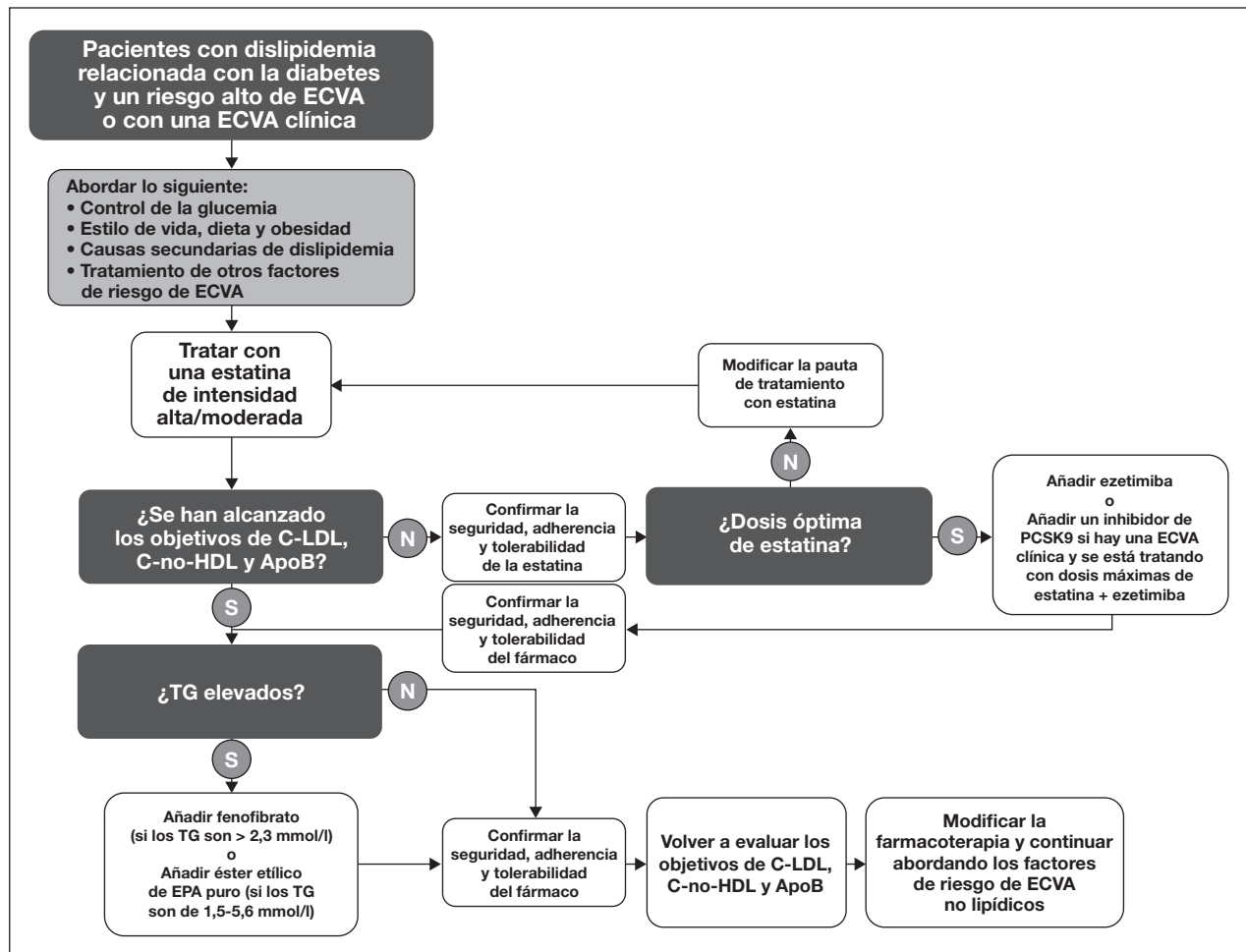


FIGURA 1. Vía de tratamiento simplificada de la dislipidemia en pacientes con diabetes. ApoB, apolipoproteína B; C-HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; C-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; ECVA, enfermedad cardiovascular aterosclerótica; EPA, ácido eicosapentaenoico; PCSK9, proproteína convertasa subtilisina–kexina tipo 9; TG, triglicéridos.

(63%) de los pacientes con diabetes presentaron una puntuación de CAC superior a cero. La tasa anual de eventos de ECVA fue del 5,1% con una puntuación de CAC superior a 400 unidades Agatston, y del 0,8% en ausencia de CAC [67]. El CAC permitió reclasificar el riesgo de enfermedad coronaria incidente en el ensayo MESA con una mejora neta de la reclasificación de 0,23 [68]. Además, la Lp(a) es una lipoproteína del tipo del C-LDL con apolipoproteína(a) unida de forma covalente a la ApoB, y muestra una distribución amplia de la concentración, desviada hacia los niveles bajos, lo cual está predominantemente bajo control genético. Existe una relación compleja entre la diabetes tipo 2 y la Lp(a) elevada con un mayor riesgo de diabetes tipo 2 en los pacientes con una concentración baja de Lp(a) según lo indicado por datos observacionales [69,70]. Por otra parte, en los pacientes con diabetes la nefropatía avanzada se asocia a concentraciones superiores de Lp(a) [71–73]. Sin embargo, una concentración

de Lp(a) elevada continúa siendo un factor de riesgo independiente para la ECVA en pacientes con diabetes [74,75,76].

Nuestro enfoque para el tratamiento de la dislipidemia en los pacientes con diabetes se muestra en la figura 1.

CONCLUSIÓN

Tomando como base la literatura médica reciente y las nuevas guías internacionales, hemos realizado una revisión de las mejores prácticas actuales para el tratamiento de la dislipidemia en pacientes con diabetes. Las recomendaciones de las guías para la reducción de los lípidos en los pacientes con diabetes proceden predominantemente de ensayos clínicos realizados en pacientes con diabetes tipo 2, ya que la evidencia de ensayos clínicos existente para los pacientes con diabetes tipo 1 es limitada. Sin embargo, hay evidencias sólidas que indican que

una reducción intensiva de las lipoproteínas que contienen ApoB aterógenas, y en especial de las LDL y las lipoproteínas ricas en triglicéridos, pueden reducir de manera eficaz el riesgo de ECVA en pacientes con diabetes, con una reducción del riesgo absoluto mayor que en los pacientes sin diabetes. Aunque el estilo de vida y el tratamiento con estatinas continúan siendo la piedra angular del manejo lipídico, debe contemplarse seriamente el uso de otros tratamientos adicionales, como ezetimiba, los inhibidores de PCSK9 y el éster étilico de EPA puro en los pacientes con diabetes en función del riesgo cardiovascular y el perfil lipídico de cada paciente individual. Los efectos del éster étilico de EPA puro en la ECVA pueden estar relacionados con una reducción de los triglicéridos, pero otros mecanismos posibles pueden ser los de tipo antiinflamatorio, antitrombótico, antiarrítmico, alteración de la síntesis de prostaglandinas y efectos estabilizadores de la membrana [46[■]]. Aunque no se han revisado en este artículo, otros tratamientos emergentes, como pemafibrato, ácido bempedoico, IONIS-APO(a)-L_{RX} e inclisiran están siendo estudiados en ensayos con criterios de valoración clínicos cardiovasculares y es posible que en el futuro desempeñen un papel en el tratamiento de la dislipidemia en pacientes con diabetes [77]. La dislipidemia debe ser identificada y tratada de forma intensiva como parte del manejo global de los pacientes con diabetes, con objeto de reducir el riesgo de ECVA. La aplicación de las recomendaciones de las guías y asegurar la adherencia a los tratamientos continúan siendo retos importantes.

Agradecimientos

Ninguno.

Apoyo económico y patrocinio

Ninguno.

Conflictos de intereses

N.S.R.L. ha recibido financiación para investigación y honorarios por conferencias de Sanofi y apoyo para congresos de Boehringer Ingelheim. KB no declara ningún conflicto de intereses. DAB ha recibido pagos por conferencias de Sanofi y Amgen. G.F.W. ha recibido subvenciones y pagos por conferencias de Arrowhead, AstraZeneca, Novartis, Kowa, Sanofi, Regeneron, Amgen y Gemphire.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Se han resaltado los artículos de mayor interés, publicados en el período anual de la revisión, de la siguiente forma:

- de especial interés
- de extraordinario interés

1. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, *et al.* Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 376:1407–1418.
2. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, *et al.* Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018; 379:633–644.
3. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, *et al.* Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:580–591.
4. Taskinen MR, Boren J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2015; 239:483–495.
5. Chan DC, Watts GF. Dyslipidaemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: pathogenesis, priorities, pharmacotherapies. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12:13–30.
6. 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; 371:117–125.
7. Khunti K, Ceriello A, Cos X, *et al.* Achievement of guideline targets for blood pressure, lipid, and glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 137:137–148.
8. Lan NSR, Yeap BB, Bell DA, *et al.* Patients with type 1 diabetes in a tertiary setting do not attain recommended lipid targets. *Diabetes Metab* 2020; 46:339–341.
9. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, *et al.* Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018; 378:e34.
- Un amplio estudio aleatorizado que demostró una reducción de los eventos cardiovasculares con una dieta mediterránea complementada con aceite de oliva virgen adicional o frutos secos, en comparación con una dieta de reducción de grasas en pacientes con un riesgo cardiovascular elevado.
10. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, *et al.* Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344:3–10.
11. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43(Suppl 1):S111–s134.
- Guía de la *American Diabetes Association* de 2020 para el control de la enfermedad cardiovascular y el riesgo en pacientes con diabetes, incluido el tratamiento lipídico.
12. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Kuijpers T, *et al.* Effects of low-carbohydrate-compared with low-fat-diet interventions on metabolic control in people with type 2 diabetes: a systematic review including GRADE assessments. *Am J Clin Nutr* 2018; 108:300–331.
13. Zomer E, Gurusamy K, Leach R, *et al.* Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2016; 17:1001–1011.
14. Yoshino M, Kayser BD, Yoshino J, *et al.* Effects of diet versus gastric bypass on metabolic function in diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383:721–732.
- Un estudio aleatorizado que muestra un beneficio metabólico similar tras la reducción de peso mediante cirugía de derivación gástrica en comparación con la obtenida con una modificación de la dieta.
15. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, *et al.* Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report. *Diabetes Care* 2019; 42:731–754.
- Informe de consenso de la *American Diabetes Association* sobre la terapia de nutrición médica para adultos con diabetes o prediabetes, incluida la terapia nutricional para la prevención de la enfermedad cardiovascular.
16. Nestel PJ, Sullivan DR, Mori TA. Dietary management of cardiovascular risk including type 2 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2020.
17. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, *et al.* Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372:2387–2397.
18. 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: 1571–1582.
- Un análisis especificado *a priori* del ensayo IMPROVE-IT que demuestra que los pacientes con diabetes en la situación inicial obtuvieron un beneficio relativo y absoluto superior con el tratamiento de ezetimiba después de un síndrome coronario agudo.
19. Giugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA, *et al.* Long-term safety and efficacy of achieving very low levels of low-density lipoprotein cholesterol: a prespecified analysis of the IMPROVE-IT trial. *JAMA Cardiol* 2017; 2:547–555.
20. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, *et al.* Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376:1713–1722.
21. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, *et al.* Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379:2097–2107.
22. Toth PP, Jones SR, Mounsalvo ML, *et al.* Effect of evolocumab on non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, and lipoprotein(a): a pooled analysis of Phase 2 and Phase 3 studies. *J Am Heart Assoc* 2020; 9:e014129.
23. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, *et al.* Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk. *Circulation* 2019; 139:1483–1492.
24. Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, *et al.* Effect of alicumab on lipoprotein(a) and cardiovascular risk after acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75:133–144.

25. Ray KK, Leiter LA, Müller-Wieland D, *et al.* Alirocumab vs usual lipid-lowering care as add-on to statin therapy in individuals with type 2 diabetes and mixed dyslipidaemia: the ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20:1479–1489.
26. 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; 5:941–950.
27. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, *et al.* Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017; 390:1962–1971.
28. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, *et al.* Long-term efficacy and safety of evolocumab in patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74:2132–2146.
- Datos de seguridad a cinco años de evolocumab obtenidos en el ensayo OSLER-1.
29. 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; 7:618–628.
- Un análisis especificado a priori del ensayo ODYSSEY OUTCOMES que demuestra que los pacientes con diabetes obtuvieron un beneficio relativo y absoluto superior con el tratamiento de alirocumab.
30. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, *et al.* Efficacy and safety of evolocumab in chronic kidney disease in the FOURIER trial. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73:2961–2970.
31. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, *et al.* Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation* 2018; 137:338–350.
32. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, *et al.* Alirocumab in patients with polyvascular disease and recent acute coronary syndrome: ODYSSEY OUTCOMES trial. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74:1167–1176.
33. Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, *et al.* Clinical benefit of evolocumab by severity and extent of coronary artery disease: analysis from FOURIER. *Circulation* 2018; 138:756–766.
34. Goodman SG, Aylward PE, Szarek M, *et al.* Effects of alirocumab on cardiovascular events after coronary bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74:1177–1186.
35. Deedwania P, Murphy SA, Scheen A, *et al.* Efficacy and safety of PCSK9 inhibition with evolocumab in reducing cardiovascular events in patients with metabolic syndrome receiving statin therapy: secondary analysis from the FOURIER randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2020.
- Un análisis especificado a priori del ensayo FOURIER que demuestra que los pacientes con síndrome metabólico obtuvieron un beneficio relativo y absoluto superior con el tratamiento de evolocumab.
36. Robinson JG, Jayanna MB, Brown AS, *et al.* Enhancing the value of PCSK9 monoclonal antibodies by identifying patients most likely to benefit. A consensus statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* 2019; 13:525–537.
- Un informe de consenso de la *National Lipid Association* respecto a la relación coste-efectividad favorable del uso de inhibidores de PCSK9 en la práctica clínica.
37. Sabatine MS, Wiviott SD, Im K, *et al.* Efficacy and safety of further lowering of low-density lipoprotein cholesterol in patients starting with very low levels: a meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2018; 3:823–828.
- Un metanálisis de ensayos del tratamiento hipolipemiante de estatinas o distinto de las estatinas que demuestra que la obtención de concentraciones de C-LDL muy bajas es bien tolerada y resulta eficaz para reducir el riesgo cardiovascular.
38. Nichols GA, Philip S, Reynolds K, *et al.* Increased residual cardiovascular risk in patients with diabetes and high versus normal triglycerides despite statin-controlled LDL cholesterol. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21:366–371.
39. Ganda OP, Bhatt DL, Mason RP, *et al.* Unmet need for adjunctive dyslipidemia therapy in hypertriglyceridemia management. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72:330–343.
40. Aung T, Halsey J, Kromhout D, *et al.* Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: meta-analysis of 10 trials involving 77 917 individuals. *JAMA Cardiol* 2018; 3:225–234.
41. Manson JE, Cook NR, Lee IM, *et al.* Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med* 2019; 380:23–32.
42. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, *et al.* Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018; 379:1540–1550.
- Un amplio estudio aleatorizado que no muestra diferencias significativas en el riesgo de eventos cardiovasculares con el empleo de dosis bajas de suplementos de ácidos grasos omega-3 en comparación con el placebo, en pacientes con diabetes pero sin ECVA.
43. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, *et al.* Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380:11–22.
- Un amplio estudio aleatorizado que demuestra una reducción significativa de los eventos cardiovasculares con el tratamiento de icosapent etilo en dosis de 4 g diarios, en comparación con el placebo en pacientes con ECVA o diabetes junto con otros factores de riesgo, y con una concentración de triglicéridos elevada a pesar del tratamiento con estatinas.
44. Bhatt DL, Brinton EA, Miller M, *et al.* 4-LB: substantial cardiovascular benefit from icosapent ethyl in patients with diabetes: REDUCE-IT DIABETES. *Diabetes* 2020; 69(Suppl 1):4-LB.
45. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, *et al.* Effects of icosapent ethyl on total ischemic events: from REDUCE-IT. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73:2791–2802.
46. Mason RP, Libby P, Bhatt DL. Emerging mechanisms of cardiovascular protection for the omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020; 40:1135–1147.
- Un artículo de revisión sobre los efectos del EPA y del ácido docosahexaenoico y los posibles mecanismos de protección cardiovascular.
47. Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, *et al.* Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial. *Eur Heart J* 2020.
- Un estudio aleatorizado que muestra la regresión del volumen de placa de baja atenuación en la angiografía de tomografía computarizada con el tratamiento de icosapent etilo, en comparación con el placebo.
48. Picard F, Bhatt DL, Ducrocq G, *et al.* Generalizability of the REDUCE-IT trial in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73:1362–1364.
49. Lan NSR, Fegan PG, Yeap BB, *et al.* Icosapent ethyl for dyslipidaemia in patients with diabetes and coronary artery disease: act now to reduce it. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21:1734–1736.
50. Ademi Z, Ofori-Asenso R, Zomer E, *et al.* The cost-effectiveness of icosapent ethyl in combination with statin therapy compared with statin alone for cardiovascular risk reduction. *Eur J Prev Cardiol* 2020; 2047487319896648.
51. 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. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73:3168–3209.
- Guía del *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* de 2018 para el manejo de la dislipidemia.
52. Sattar N, Rawshani A, Franzen S, *et al.* Age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus and associations with cardiovascular and mortality risks. *Circulation* 2019; 139:2228–2237.
53. Lan NSR, Fegan PG, Yeap BB, *et al.* Dyslipidaemia in adults with type 1 diabetes-when to treat? *Diabetes Metab Res Rev* 2019; 35:e3090.
54. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, *et al.* 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2016; 32:1263–1282.
55. Mancini GBJ, Hegele RA, Leiter LA. Dyslipidemia. *Can J Diabetes* 2018; 42(Suppl 1):S178–s185.
- Guía de *Diabetes Canada* de 2018 para el manejo de la dislipidemia.
56. 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; 41:111–188.
- Guía de la *European Society of Cardiology* y la *European Atherosclerosis Society* de 2019 para el manejo de la dislipidemia.
57. Koskinas KC, Gencer B, Nanchen D, *et al.* Eligibility for PCSK9 inhibitors based on the 2019 ESC/EAS and 2018 ACC/AHA guidelines. *Eur J Prev Cardiol* 2020; 2047487320940102.
58. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, *et al.* Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2020 executive summary. *Endocr Pract* 2020; 26:107–139.
- Guía de la *American Association of Clinical Endocrinologists* y el *American College of Endocrinology* de 2019 para el manejo de la diabetes tipo 2, incluido el manejo de los lípidos.
59. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, *et al.* Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1563–1574.
60. Keech A, Simes RJ, Barter P, *et al.* 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; 366:1849–1861.
61. Maki KC, Guyton JR, Orringer CE, *et al.* Triglyceride-lowering therapies reduce cardiovascular disease event risk in subjects with hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol* 2016; 10:905–914.
62. Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus—a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol* 2010; 141:157–166.
63. 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; 32:493–498.
64. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, *et al.* Effects of extended-release niacin with laropirant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014; 371:203–212.
65. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, *et al.* Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365:2255–2267.
66. Bertoni AG, Kramer H, Watson K, *et al.* Diabetes: insights from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Glob Heart* 2016; 11:337–342.

67. Malik S, Budoff MJ, Katz R, *et al.* Impact of subclinical atherosclerosis on cardiovascular disease events in individuals with metabolic syndrome and diabetes: the multiethnic study of atherosclerosis. *Diabetes Care* 2011; 34:2285–2290.
68. Malik S, Zhao Y, Budoff M, *et al.* Coronary artery calcium score for long-term risk classification in individuals with type 2 diabetes and metabolic syndrome from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *JAMA Cardiol* 2017; 2:1332–1340.
69. Gudbjartsson DF, Thorgeirsson G, Sulem P, *et al.* Lipoprotein(a) concentration and risks of cardiovascular disease and diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74:2982–2994.
70. Paige E, Masconi KL, Tsimikas S, *et al.* Lipoprotein(a) and incident type-2 diabetes: results from the prospective Bruneck study and a meta-analysis of published literature. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16:38.
71. Senba H, Furukawa S, Sakai T, *et al.* Serum lipoprotein(a) levels and diabetic nephropathy among Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2016; 30:923–927.
72. Tseng CH. Differential dyslipidemia associated with albuminuria in type 2 diabetic patients in Taiwan. *Clin Biochem* 2009; 42(10–11):1019–1024.
73. Yeang C, Tsimikas S. The role of lipoprotein(a) in progression of renal disease: causality or reverse causality? *J Diabetes Complications* 2016; 30:755–757.
74. Waldeyer C, Makarova N, Zeller T, *et al.* Lipoprotein(a) and the risk of cardiovascular disease in the European population: results from the Biomar-CaRE consortium. *Eur Heart J* 2017; 38:2490–2498.
75. Saeed A, Sun W, Agarwala A, *et al.* Lipoprotein(a) levels and risk of cardiovascular disease events in individuals with diabetes mellitus or prediabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Atherosclerosis* 2019; 282:52–56.
- Un amplio estudio que demuestra que la concentración elevada de Lp(a) se asocia a un aumento del riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes o prediabetes.
76. Jin JL, Cao YX, Zhang HW, *et al.* Lipoprotein(a) and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease and prediabetes or diabetes. *Diabetes Care* 2019; 42:1312–1318.
- Un amplio estudio que demuestra que la concentración elevada de Lp(a) se asocia a un aumento del riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes o prediabetes y enfermedad coronaria estable.
77. Hegele RA, Tsimikas S. Lipid-lowering agents. *Circ Res* 2019; 124:386–404.



Apolipoproteína B: la piedra de Rosetta de la lipidología

Tamara Glavinovic^a y Allan D. Sniderman^b

Objetivo de la revisión

En esta revisión se resume la evidencia que indica que la apolipoproteína B (apoB) integra los marcadores lipídicos convencionales – colesterol total, triglicéridos, colesterol-LDL y colesterol-no-HDL – en un único índice que cuantifica de manera exacta y sencilla el riesgo aterógeno debido a las partículas de lipoproteína apoB.

Resultados recientes

Una hipertrigliceridemia marcada continua siendo la señal clave de la hiperquilomicronemia y el potencial de pancreatitis. Sin embargo, con la excepción de la Lp(a) y las partículas de restos enriquecidas de colesterol anormales que son la marca distintiva de la hiperlipoproteinemia de tipo III, la evidencia reciente obtenida en análisis de discordancia y en la aleatorización mendeliana indica que la apoB integra el riesgo debido a las partículas de lipoproteínas aterógenas ya que todas las partículas de LDL, excepto las partículas VLDL más grandes, son igualmente aterógenas, dentro de los límites existentes en nuestra capacidad de medir una posible diferencia.

Resumen

La medición de la apoB, así como la de los lípidos convencionales, es esencial para establecer un diagnóstico exacto. Sin embargo, para la casi totalidad del seguimiento, lo único que es necesario determinar es la apoB. La apoB es la piedra de Rosetta de la lipidología, ya que no es posible comprender la dislipoproteinemia si no se determina la apoB.

Palabras clave

apolipoprotein B, fibrates, LDL-C, non-HDL-C, PCSK9 inhibitors, prevention of cardiovascular disease, statin

INTRODUCCIÓN

En el antiguo Egipto se inscribieron tres versiones similares de un decreto emitido por Ptolomeo V Epífanes en lo que luego se ha venido en llamar la piedra de Rosetta [1]. Las dos primeras versiones estaban en egipcio antiguo, la tercera en griego antiguo. Esta tercera versión aportó las claves que permitieron descifrar la primera y la segunda versiones y, posteriormente, la traducción de los jeroglíficos en general. Así pues, la piedra de Rosetta es un instrumento que hace posible que se pueda comprender aquello que no podía comprenderse. Nosotros no elegimos el título de este artículo, pero con él se describe con exactitud la forma en la que la apolipoproteína B (apoB) integra en una sola variable, biológica y clínicamente coherente, múltiples variables que por lo demás presentan una imagen compleja y a menudo contradictoria y confusa de la realidad.

La guía de 2019 de la *European Society of Cardiology* y la *European Atherosclerosis Society* (ESC/EAS) afirma que la apoB es un indicador del riesgo cardio-

vascular y de la idoneidad del tratamiento hipolipemiante más exacto de lo que lo es el C-LDL o el C-no-HDL [2[■]]. La limitación crucial de la apoB que se señala en esta guía es la de que no está disponible de manera ordinaria en la práctica clínica habitual. Dado que los especialistas en bioquímica clínica afirman que la apoB puede medirse de forma rápida, exacta y barata, con el empleo de métodos automáticos estandarizados con aparatos de los que ya se

^aDepartment of Medicine, Sunnybrook Health Sciences Centre, Division of Nephrology, Toronto, Ontario and ^bDepartment of Medicine, Mike and Valeria Rosenbloom Centre for Cardiovascular Prevention, McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canadá

Correspondencia Allan D. Sniderman, MD, Mike and Valeria Rosenbloom Centre for Cardiovascular Prevention, McGill University Health Centre – Royal Victoria Hospital, Glen Site – C04.4180, 1001 Boulevard Décarie, Montréal, QC, Canada H4A 3J1.

Tel: +1 514 934 1934 #34637; correo electrónico: allansniderman@hotmail.com

Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2021, 28:90–96

DOI:10.1097/MED.0000000000000596

ASPECTOS CLAVE

- Debe determinarse la apoB, así como el panel lipídico convencional, para disponer de una estimación exacta del riesgo de aterogénesis asociado a las partículas de lipoproteína apoB a causa de las partículas de VLDL y de LDL.
- Si no se determina la apoB, no puede diagnosticarse la hiperlipoproteinemia de tipo III.
- Dado que la apoB integra el riesgo debido a las partículas de VLDL y de LDL, en casi todos los pacientes, la apoB es lo único que es necesario determinar en los exámenes de seguimiento.
- Excepto en el caso de la hiperquilomicronemia o la hiperlipoproteinemia de tipo III, la apoB debe ser el objetivo principal del tratamiento hipolipemiente.

dispone en casi todos los laboratorios de bioquímica clínica, no existe ningún obstáculo técnico para introducir su uso [3,4,5[■],6]. Queda fuera del ámbito de este artículo detallar la evidencia existente en favor del uso de la apoB como marcador principal del riesgo de enfermedad cardiovascular asociado a las lipoproteínas. En una reciente revisión narrativa de la apoB se resume la evidencia obtenida en análisis epidemiológicos convencionales, análisis de discordancia, ensayos clínicos aleatorizados y aleatorización mendeliana, favorable a la apoB en comparación con el C-LDL y el C-no-HDL [7[■]]. También hemos puesto de manifiesto que la determinación sistemática de la apoB tendría un efecto tan solo trivial en los costes de la asistencia [8[■]].

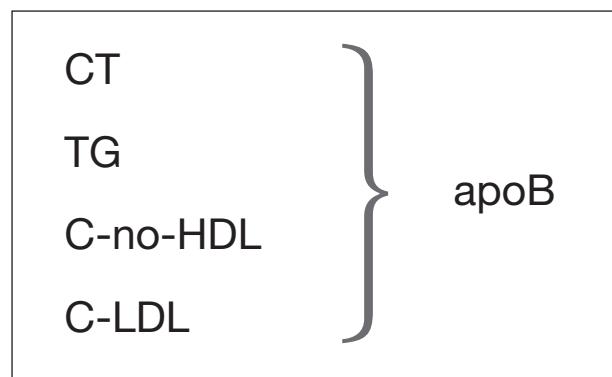


FIGURA 1. A la izquierda se indican los cuatro marcadores de aterogénesis del panel lipídico convencional: C-LDL, colesterol-LDL; C-no-HDL; CT, colesterol total; TG, triglicéridos, mientras que a la derecha se indica la apoB. La apoB incluye la totalidad de la información de todos estos marcadores en uno solo.

Hay cinco marcadores estándares que se determinan cada vez que un médico solicita un panel lipídico convencional (figura 1). Pero su integración e interpretación resultan difíciles. ¿Cuánto peor es que estén aumentados los triglicéridos además del C-LDL? ¿Cuánto peor es que los triglicéridos estén muy aumentados, pero el C-LDL lo esté tan poco? ¿O si está aumentado el C-no-HDL además de los triglicéridos? O si el C-no-HDL está aumentado pero también lo está el C-HDL: ¿el aumento del riesgo debido al C-no-HDL se reduce como consecuencia de la reducción del riesgo debida al C-HDL? Etcétera. Cinco valores para cinco variables: no es posible calcular su repercusión neta, y por lo tanto no puede determinarse su trascendencia neta. Es más, aunque determinamos las cinco variables todas las veces, el hecho es que, casi siempre, lo único que vemos y en lo único que nos basamos para actuar es el C-LDL. En cambio, con unas pocas excepciones, la apoB integra estas cinco cifras en una sola. No se deja de lado ni se pierde ninguna información; todas ellas quedan englobadas en la apoB. Al mismo tiempo, cuando se integra con las lipoproteínas y los lípidos, la apoB permite diferenciar todas las dislipoproteinemia de apoB. Es comprensible, pues, que se considere que la apoB es la piedra de Rosetta de la lipidología.

TRIGLICÉRIDOS, C-LDL Y C-NO-HDL: ¿CÓMO ENCAJA LA APOLIPOPROTEÍNA B?

En el plasma en ayunas, los triglicéridos son convencionalmente la medida de las lipoproteínas de muy baja densidad, mientras que el colesterol (C-LDL) es la medida de las lipoproteínas de baja densidad. Cada partícula de VLDL o de LDL contiene una sola molécula de apoB. Así pues, la cantidad de partículas de apoB equivale al número total de partículas de VLDL y LDL en el plasma en ayunas, mientras que el C-no-HDL es la masa total de colesterol existente en el interior de esas partículas. Dado que los triglicéridos son el principal lípido presente en las partículas de VLDL, existe una correlación positiva entre los triglicéridos y el número de partículas de VLDL [9]. La correlación, aun siendo positiva, no es intensa ya que la masa de triglicéridos presente por partícula de VLDL muestra diferencias notables: por ejemplo, la hipertrigliceridemia podría deberse a un número reducido de partículas de VLDL más grandes o a un mayor número de partículas de VLDL más pequeñas, o a cualquier combinación de ellas. De forma análoga, dado que el colesterol es el principal lípido presente en las partículas de LDL, existe una correlación positiva entre el C-LDL y el número de partículas de LDL. En este caso la correlación es mucho más intensa. No obstante, hay diferencias sustanciales en la masa de

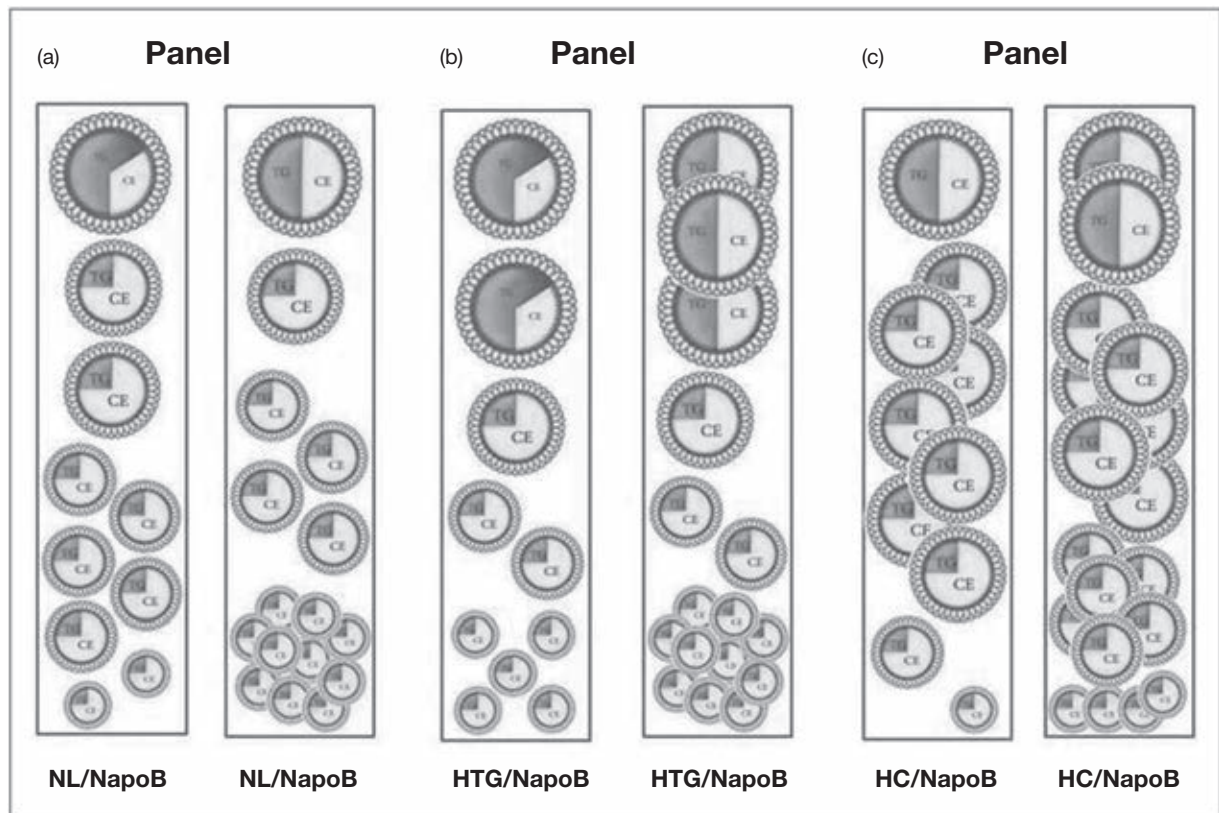


FIGURA 2. En los pacientes normolipémicos (NL) la apoB puede ser normal (NL/NapoB) o estar elevada (NL/HapoB); en los pacientes con hipertrigliceridemia (HTG), la apoB puede ser normal (HTG/NapoB) o estar elevada (HTG/HapoB); en los pacientes con hipercolesterolemia (HC), la apoB puede ser normal (HC/NapoB) o estar elevada (HC/HapoB).

colesterol por partícula de LDL y ello hace que, en un paciente individual, el número de partículas de LDL no pueda inferirse de manera fiable a partir del valor del C-LDL. La consecuencia es que ni los triglicéridos ni el C-no-HDL, ni el C-LDL son índices fiables del número de partículas VLDL o LDL, ni por lo tanto de la apoB [9]. Las muestras que no se han obtenido en ayunas aumentan aún más la complejidad por cuanto los quilomicrones y los restos de quilomicrones pueden aumentar los triglicéridos y el C-no-HDL del plasma. Sin embargo, nunca son suficientes para afectar a la apoB plasmática. Incluso en el tipo III, cuando hay restos de quilomicrones anormales en cantidades que son múltiples de las normales, es característico que la apoB plasmática sea normal. Por fortuna, con el empleo de tan solo el colesterol total y los triglicéridos pueden diagnosticarse todas las dislipoproteinemias de la apoB, incluidas las que afectan a los quilomicrones [10].

En la figura 2 se muestran los diferentes fenotipos lipídicos de manera esquemática por lo que respecta a los lípidos y el número de partículas VLDL y LDL. No hay una relación claramente establecida entre la apoB y los triglicéridos: la apoB puede ser normal o estar elevada cuando los triglicéridos

plasmáticos son normales o están elevados. De forma análoga, no hay una relación claramente establecida entre la apoB y el C-LDL/C-no-HDL: la apoB puede ser normal o estar elevada cuando el C-LDL es normal o está elevado. La apoB suma e integra el riesgo debido a las VLDL y las LDL. No hay (ni nunca habrá) una forma de integrar el riesgo de aterogénesis basándose en los triglicéridos y el C-LDL.

Aunque el C-no-HDL sí integra el potencial aterógeno de las partículas VLDL y LDL por lo que respecta al colesterol, múltiples análisis de discordancia han puesto de manifiesto que la apoB es un indicador del riesgo cardiovascular más exacto que el C-no-HDL [11[■]]. Así pues, con la excepción del tipo III, cuando el C-no-HDL está elevado pero la apoB es normal, el riesgo cardiovascular es normal, mientras que cuando la apoB está elevada pero el C-no-HDL es normal, el riesgo cardiovascular es elevado. La figura 2 muestra como los múltiples fenotipos lipídicos producen una serie compleja y confusa de valores, que pueden variar de manera continua, uno respecto a otro. La apoB disuelve la complejidad, ya que reduce todos los valores lipídicos a uno solo: el número de partículas aterógenas (figura 2).

La primacía fisiopatológica de la apoB deriva del hecho de que el atrapamiento de las partículas de apoB en el interior de la pared arterial es lo que inicia y estimula la aterosclerosis del principio al fin, y también del hecho de que la tasa de atrapamiento de las partículas de apoB en el interior de la pared arterial está relacionada con el número de partículas de apoB presentes en la luz de la arteria de manera más directa de lo que lo está con la masa de lípidos existentes en ellas [5[■]].

¿SON TODAS LAS PARTÍCULAS DE APOLIPOPROTEÍNA B IGUAL DE ATERÓGENAS?

Si la suma del riesgo de aterogénesis debido a todas esas partículas se refleja con exactitud en la apoB, esto debe implicar que todas son igual de aterógenas. Sin embargo, a esta conclusión sencilla y directa se opone una gran cantidad de literatura médica que afirma que las partículas LDL, más pequeñas, con depleción del colesterol, son más aterógenas que las partículas LDL más grandes y ricas en colesterol, así como la literatura, menos abundante pero en absoluto desdeñable, que indica precisamente lo contrario. En ambas hay elementos de verdad. Las partículas LDL más pequeñas, con depleción de colesterol son atrapadas en el interior de la pared arterial con más facilidad que las partículas más grandes, ricas en colesterol, pero estas últimas depositan mayor cantidad de colesterol cuando quedan atrapadas en la pared arterial, en comparación con la cantidad que depositan las partículas más pequeñas con depleción de colesterol. El efecto neto de todo ello es que las características más adversas de un tipo de partícula LDL parecen quedar equilibradas por las características más adversas del otro tipo [9].

Una cuestión crucial es que no hay evidencias que indiquen que, una vez tenido en cuenta el número de partículas, estas diferencias de composición influyan sustancialmente en el riesgo en uno u otro sentido. Esta conclusión está respaldada por los múltiples análisis de discordancia que han puesto de manifiesto que, cuando el C-no-HDL o el C-LDL son altos pero la apoB es baja, el riesgo cardiovascular es bajo; y a la inversa, cuando el C-no-HDL o el C-LDL son bajos pero la apoB es alta, el riesgo cardiovascular es alto [11[■]]. En otras palabras, la masa de colesterol presente en el interior de las partículas de apoB no es un determinante principal del riesgo. Lo que importa en última instancia es el número de partículas que quedan atrapadas y el daño que cada una de ellas causa en la pared arterial.

El segundo punto es que las partículas de VLDL parecen ser igual de aterógenas que las partículas de LDL. Ference *et al.* [12[■]], en un análisis de aleatori-

zación mendeliana clave, demostraron que el beneficio obtenido con la reducción de los triglicéridos o del C-LDL expresado por unidad de reducción de la apoB era el mismo. Esto significa que el riesgo de aterogénesis causado por una única partícula de VLDL es igual al riesgo de aterogénesis que comporta una sola partícula de LDL [12[■]]. Estos resultados han sido confirmados y ampliados por Richardson *et al.* [13[■]] que llevaron a cabo la primera aleatorización mendeliana multivariable sobre esta cuestión. Estos autores demostraron asociaciones positivas univariantes intensas entre las concentraciones plasmáticas de triglicéridos, C-LDL y apoB y el riesgo cardiovascular, así como una relación negativa intensa entre la concentración de C-HDL y el riesgo cardiovascular, lo cual confirmaba lo observado en estudios previos. Sin embargo, en el análisis multivariante, tan solo la asociación entre la apoB y el riesgo continuó siendo significativa e intensa. Debe quedar claro que este riesgo no está relacionado únicamente con la molécula de apoB en sí. Denominamos apoB a una partícula lipoproteica completa, un paquete formado por múltiples componentes proaterógenos, que incluye fosfolípidos y la apoB en sí, y no solo colesterol [9]. Este es el motivo de que la apoB sea la piedra de Rosetta de la lipidología. La apoB es esclarecedora. La apoB integra. La apoB simplifica.

¿DE QUÉ MODO DESCIFRA LA APOLIPOPROTEÍNA B LOS ROMPECABEZAS DE LA LIPIDOLOGÍA?

Triglicéridos elevados frente a C-LDL elevado: ¿qué es peor y en qué medida lo es?

La hipertrigliceridemia es más frecuente que la hipercolesterolemia en los pacientes con enfermedad vascular, pero el C-LDL es un factor de riesgo más potente que los triglicéridos, y la apoB permite esclarecer esta paradoja que constituía un rompecabezas. Aunque hay un subgrupo importante de pacientes con hipercolesterolemia que tienen una apoB normal, con partículas de apoB ricas en colesterol, la mayoría tienen una apoB elevada y, por consiguiente, un riesgo cardiovascular elevado [9]. La mayoría de los pacientes con hipertrigliceridemia y enfermedad vascular presentan también una apoB elevada. Los fenotipos lípidos difieren, pero siempre que la apoB está elevada, el número de partículas aterógenas lo está también y, por consiguiente, el riesgo cardiovascular es alto. El fenotipo lipídico es irrelevante. De forma análoga, cuando la apoB es normal, el número de partículas de apoB también lo es, con lo que el riesgo cardiovascular es asimismo normal. El fenotipo lipídico es irrelevante. La sobreproducción de partículas de apoB (y por lo tanto la

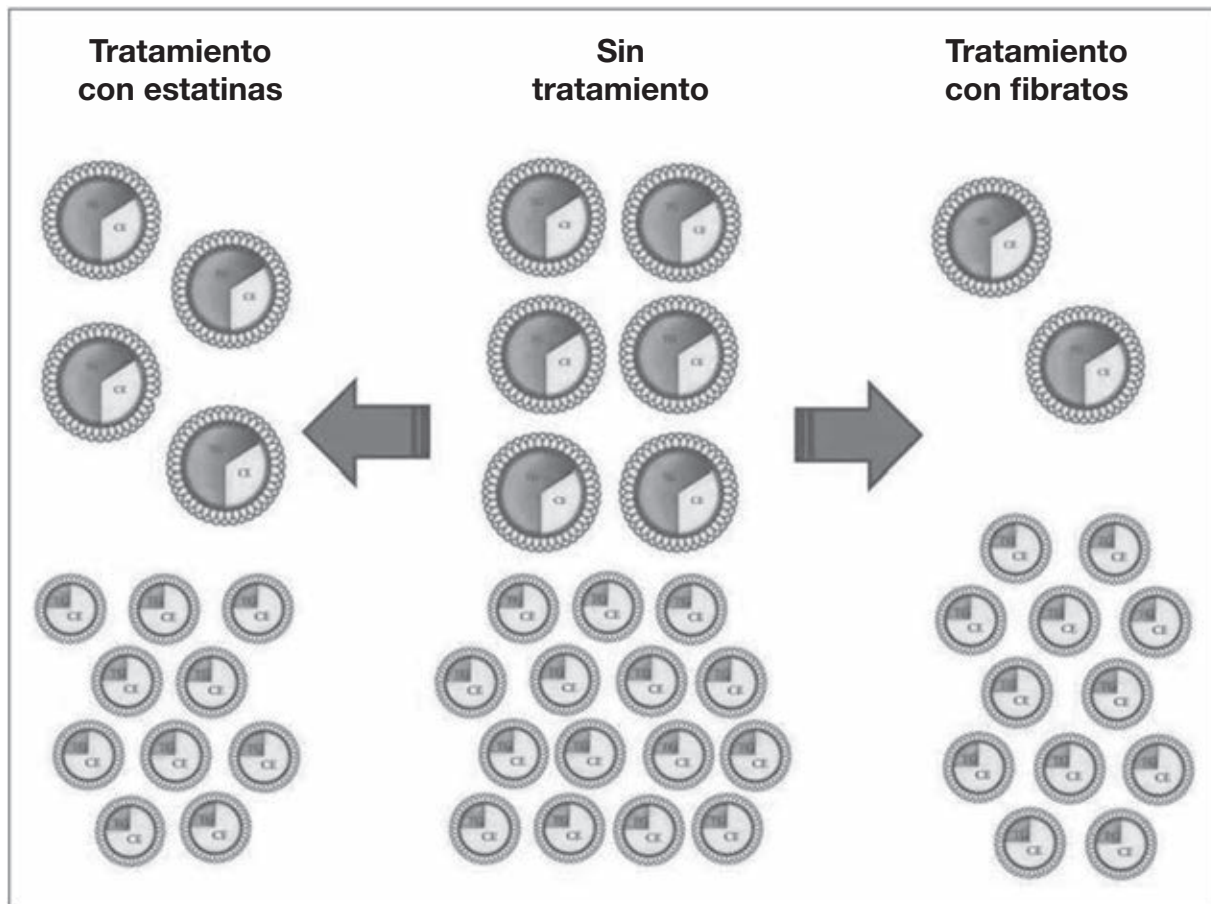


FIGURA 3. Efectos de los tratamientos con fibratos o con estatinas sobre el número de partículas de VLDL y de LDL. Los fibratos redujeron moderadamente el número de partículas de VLDL, pero tan solo modestamente el número de partículas de LDL, mientras que las estatinas reducen el número de partículas de VLDL de forma moderada y el número de partículas de LDL de forma marcada.

hipertrigliceridemia) es tan solo una causa de apoB elevada más frecuente que el deterioro de la eliminación de LDL, que favorece la hipercolesterolemia

¿Por qué son las estatinas más eficaces que los fibratos?

El fenotipo de lipoproteínas aterógenas se definió tan solo en función de los lípidos: triglicéridos altos, C-LDL normal y C-HDL bajo. Se identificó la presencia de partículas LDL con depleción de colesterol, pero no se incluyó, ni se midió por tanto, el número de partículas. Es innegable que el fenotipo de lipoproteínas aterógeno es frecuente en los pacientes con enfermedad cardiovascular o con un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular. Pero los tratamientos reductores de los triglicéridos no redujeron de manera uniforme el riesgo cardiovascular, como tampoco lo hicieron los tratamientos destinados a aumentar el C-HDL, mientras que las estatinas sí redujeron de manera uniforme y potente el riesgo cardiovascular. El marco conceptual de la apoB hace

que pueda darse respuesta a la pregunta de por qué las estatinas reducen de manera casi uniforme el riesgo cardiovascular mientras que los fibratos solo dan resultado de manera intermitente y no se añadieron al tratamiento con estatinas [6]. Incluso en los pacientes con hipertrigliceridemia, las partículas de LDL constituyen la mayor parte de las partículas de apoB. Tal como se muestra en la figura 3, los fibratos reducen notablemente el número de partículas de VLDL, pero causan una disminución tan solo modesta del número de partículas de LDL. En cambio, las estatinas reducen el número de partículas de VLDL de manera moderada y el número de partículas de LDL de forma intensa. Dado que las partículas de VLDL constituyen tan solo una minoría del número total de partículas de apoB, los fibratos pueden tener, en el mejor de los casos, un efecto tan solo modesto o moderado en la apoB total, mientras que las estatinas reducen de forma marcada la apoB plasmática. Este es el motivo por el que las estatinas reducen de manera tan eficaz el riesgo cardiovascular mientras que los fibratos no lo

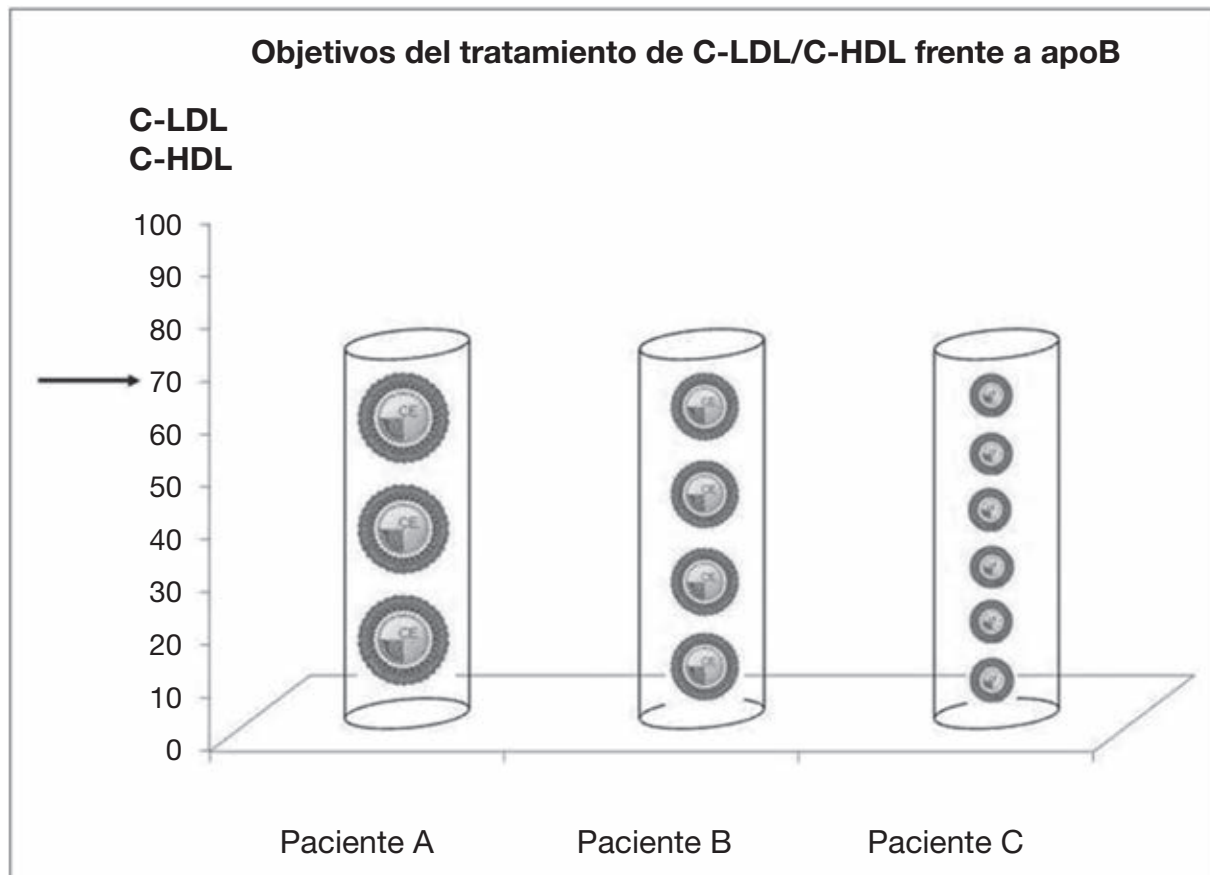


FIGURA 4. Tres pacientes, todos ellos con el objetivo de C-LDL de 70 mg/dl y el objetivo de C-no-HDL de 100 mg/dl. Dado que la masa de colesterol varía según la partícula, lo mismo ocurre con el número de partículas de apoB. Así pues, los tres pacientes se encuentran en el objetivo de C-LDL, C-no-HDL pero pueden alcanzar o no el de la apoB. Si no se determina la apoB, parecen idénticos. Pero no lo son.

hacen [9]. Dado que las estatinas han reducido ya sustancialmente la cantidad de partículas de apoB sobre las que actúan los fibratos, la adición de fibratos a un tratamiento con estatinas produce un cambio adicional tan solo modesto de la apoB y, por consiguiente, no modifica de manera significativa el riesgo.

¿Por qué fracasó el tratamiento con estatina-inhibidor de CETP?

Hasta que se realizó el ensayo REVEAL [14], los sucesivos ECA de inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) junto con estatinas no dieron resultado, a pesar de que esta combinación indujo una reducción significativa del C-LDL que era superior a la obtenida con un tratamiento con tan solo estatinas. Ference *et al.* [14] resolvieron este rompecabezas al demostrar que el tratamiento combinado de estatina-inhibidor de CETP reducía el C-LDL de manera mucho más profunda que la apoB. El ensayo REVEAL tuvo éxito [14]

pero, tal como habían predicho Ference *et al.*, el beneficio clínico fue proporcional a la reducción de la apoB y no a la disminución del C-LDL [15]. La explicación en términos de partículas de apoB la han proporcionado Kettunen *et al.* [16[■]] que demostraron que los inhibidores de CETP reducen el contenido de ésteres de colesterol de las partículas pequeñas de VLDL/lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y también el número de estas partículas. Las estatinas reducen también el número de estas partículas. La adición de inhibidores de CETP reduce la transferencia de ésteres de colesterol de las HDL a las VLDL/IDL y ello explica la reducción adicional del C-LDL. Pero, dado que la estatina ya ha reducido en parte la cantidad de partículas de VLDL/IDL, la disminución adicional de las partículas de apoB se reduce. De nuevo una paradoja.

Esto no es más que un caso especial de discordancia entre el C-LDL/C-no-HDL y la apoB. Las partículas de apoB pueden contener una masa normal, una masa aumentada o una masa reducida de colesterol por partícula. A no ser que se determine la

apoB, no puede hacerse con certeza ninguna inferencia a partir de los niveles de lípidos respecto a la carga de colesterol de las partículas de apoB y su número. Tal como se muestra en la figura 4, si no se determina la apoB, el ajuste adecuado del tratamiento pasa a ser una labor de adivinación.

Apolipoproteína B y diabetes mellitus

La diabetes mellitus es la enfermedad que muestra claramente la utilidad de la apoB. La diabetes mellitus, y en particular la diabetes mellitus tipo 2, se caracteriza por hipertrigliceridemia, un C-LDL normal y un C-HDL bajo. Sin embargo, son las estatinas, y no los fibratos, las que han pasado a ser el tratamiento estándar. La elevación de la apoB es la dislipoproteinemia aterógena más frecuente en los pacientes con diabetes mellitus [17]. La apoB está elevada a causa de los aumentos en la suma de partículas de apoB VLDL y de apoB LDL. Como se ha detallado más arriba, en el marco conceptual de la apoB, no hay ningún misterio en el motivo de que el tratamiento con estatinas sea inequívocamente eficaz mientras que el tratamiento con fibratos solos o añadidos a las estatinas no lo sea. La apoB detalla con precisión si el tratamiento hipolipemiante ha dado resultado, mientras que el C-LDL e incluso el C-no-HDL, por las razones antes comentadas, no permiten hacerlo. Pero hay algo más en juego. Tal como ha subrayado Faraj [18], la captación de las partículas de apoB por la vía de las LDL puede desempeñar un papel importante en la patogenia de la diabetes mellitus y la estimulación de este proceso puede desempeñar también un papel en la patogenia de la diabetes mellitus inducida por las estatinas o los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9. Así pues, la tasa de desarrollo de la aterosclerosis en el interior de la pared arterial está directamente relacionada con la tasa de entrada y atrapamiento de las partículas de apoB en la pared arterial, y este proceso se acelera a medida que aumenta la glucemia, mientras que el riesgo de diabetes está relacionado con la tasa de captación de las partículas de apoB por parte del páncreas, un proceso que se acelera con el tratamiento de estatinas o de inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.

¿QUÉ LIMITACIONES TIENE LA APOLIPOPROTEÍNA B?

En este ensayo, la apoB es como la piedra de Rosetta para poder comprender los lípidos convencionales. Pero incluso la piedra de Rosetta tiene un poder limitado. La apoB incluye gran parte de la información acerca del riesgo de aterogénesis asociado a las

lipoproteínas plasmáticas, pero no toda. La acumulación marcada de partículas de VLDL enriquecidas en colesterol y partículas de restos de quilomicrones en los pacientes con una hiperlipoproteinemia de tipo III se caracteriza por una apoB plasmática normal con triglicéridos y colesterol elevados. Estos pacientes tienen un riesgo cardiovascular sustancial y el fenotipo es mucho más frecuente de lo que suele pensarse [19[■]]. En la asistencia clínica, el diagnóstico no es posible sin la determinación de la apoB, pero resulta sencillo con la apoB, los triglicéridos totales y el colesterol o el C-no-HDL [10]. La Lp(a) hace aumentar el riesgo cardiovascular, al menos cuando el C-LDL o la apoB están elevados [20[■]]. En consecuencia, debe determinarse una vez la Lp(a) en cualquier evaluación global del riesgo cardiovascular. Los triglicéridos deben determinarse para identificar la hiperquilomicronemia. En consecuencia, recomendamos:

PLAN CLÍNICO PARA LA ASISTENCIA CLÍNICA

Visita 1: Análisis de un panel lipídico convencional, así como de la apoB y la Lp(a). La aplicación apoB (<http://apoB.app>) permite una identificación específica de todas las dislipoproteinemias de la apoB basándose únicamente en el colesterol total, los triglicéridos y la apoB.

Visita 2: Teniendo en cuenta el cuadro clínico y los resultados iniciales, determinar si será necesario o no un tratamiento. Si parece que va a ser así, repetir el panel lipídico convencional y la determinación de la apoB para confirmar los resultados iniciales. Todos los análisis mienten en alguna ocasión.

Visita 3 y visitas posteriores: A menos que se haya identificado una hipertrigliceridemia grave o una hiperlipoproteinemia de tipo III, la determinación de la apoB será el único análisis necesario para el seguimiento. Los pacientes con una hipertrigliceridemia grave o una hiperlipoproteinemia de tipo III deben ser remitidos a una consulta especializada de lipidología.

CONCLUSIÓN

Hay buenas razones para tener la fe que se tiene actualmente en los lípidos como mejores marcadores de los riesgos asociados a las partículas de lipoproteínas aterógenas. El colesterol contenido en las partículas de LDL (el C-LDL) es un factor causal en la aterosclerosis. Sin embargo, la masa de colesterol contenida en las partículas de LDL no mide por completo el riesgo de aterogénesis que comportan las partículas de LDL. Además, las partículas de VLDL también son aterógenas. El C-no-HDL no

incluye el colesterol aterógeno que se encuentra en el interior de todas las partículas de apoB. Sin embargo, un análisis de discordancia ha demostrado de manera convincente que la apoB es una medida del riesgo cardiovascular más exacta que el C-no-HDL, y la apoB puede determinarse con mayor exactitud que el C-no-HDL.

Es el papel central que desempeñan las partículas de apoB en la biología de la aterosclerosis lo que determina la primacía de la apoB. Dado que la probabilidad de que las partículas de apoB queden atrapadas en el interior de la pared arterial está relacionada más directamente con el número de partículas de apoB en el plasma que con la masa de colesterol contenida en ellas, la apoB es un marcador del riesgo cardiovascular más exacto que el C-LDL o el C-no-HDL. De hecho, excepto para la hiperlipoproteinemia de tipo III y para la hiperquilomicronemia, la apoB aporta toda la información que incluye un panel lipídico convencional en una sola estimación sencilla del riesgo cardiovascular atribuible a las lipoproteínas de la apoB. Este es el motivo de que la apoB sea la piedra de Rosetta de la lipidología.

Agradecimientos

Los autores dan las gracias, como siempre a Giorgina Ciavarella por su ayuda en la recopilación y finalización del manuscrito.

Apoyo económico y patrocinio

Este trabajo fue financiado por una subvención no condicionada de la Doggone Foundation.

Conflictos de intereses

No hay conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Se han resaltado los artículos de mayor interés, publicados en el período anual de la revisión, de la siguiente forma:

- de especial interés
- de extraordinario interés

1. Rosetta Stone [Internet]. *Wikipedia* 2020. [Retrieved September 30, 2020, from <http://en.wikipedia.org/wiki/Rosetta%20Stone>].
 2. 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; 41:111–188.
- La guía de ESC/EAS clasifica la apoB como un marcador del riesgo más exacto que el C-LDL o el C-no-HDL, y, en los casos en los que se disponga de ella, aprueba el uso de la apoB como objetivo principal del tratamiento. Ese es el primer aval claro de la superioridad de la apoB respecto al C-LDL y al C-no-HDL por parte de una de las guías principales.
3. AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices. Cole TG, Contois JH, et al. Association of apolipoprotein B and nuclear magnetic resonance spectroscopy-derived LDL particle number with

outcomes in 25 clinical studies: assessment by the AACC Lipoprotein and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices. *Clin Chem* 2013; 59:752–770.

4. Contois JH, McConnell JP, Sethi AA, et al. Apolipoprotein B and cardiovascular disease risk: position statement from the AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices. *Clin Chem* 2009; 55:407–419.

- 5. Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58:496–517.

Un informe de consenso de expertos de prestigio desde la perspectiva de la bioquímica clínica sobre los puntos fuertes y las limitaciones del C-LDL, el C-no-HDL y la apoB como parámetros de laboratorio útiles para la asistencia clínica.

- 6. Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins: current and future challenges in the era of personalized medicine and very low concentrations of LDL cholesterol: a consensus statement from EAS and EFLM. *Clin Chem* 2018; 64:1006–1033.

- 7. Sniderman AD, Thanassoulis G, Glavinovic T, et al. Apolipoprotein B particles and cardiovascular disease: a narrative review. *JAMA Cardiol* 2019; 4:1287–1295.

Integra la evidencia reciente, incluida la de análisis de discordancia y la de una aleatorización mendeliana, favorable a la apoB.

- 8. Kohli-Lynch CN, Thanassoulis G, Moran AE, Sniderman AD. The clinical utility of apoB versus LDL-C/non-HDL-C. *Clin Chim Acta* 2020; 508:103–108.

Este estudio demuestra que el coste de determinar la apoB sería un componente trivial del coste de la asistencia.

- 9. Sniderman AD, Couture P, Martin SS, et al. Hypertriglyceridemia and cardiovascular risk: a cautionary note about metabolic confounding. *J Lipid Res* 2018; 59:1266–1275.

10. Sniderman AD, Couture P, De Graaf J. Diagnosis and treatment of apolipoprotein B dyslipoproteinemias. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6:335–346.

- 11. Langlois MR, Sniderman AD. Non-HDL cholesterol or apoB: which to prefer as a target for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease? *Curr Cardiol Rep* 2020; 22:67.

Una comparación detallada del C-no-HDL y la apoB.

- 12. Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, et al. Association of triglyceride-lowering LPL variants and LDL-C-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease. *JAMA* 2019; 321:364–373.

Un análisis de aleatorización mendeliana de referencia, que demuestra que las partículas de VLDL y de LDL son igual de aterógenas.

- 13. Richardson TG, Sanderson E, Palmer TM, et al. Evaluating the relationship between circulating lipoprotein lipids and apolipoproteins with risk of coronary heart disease: a multivariable Mendelian randomisation analysis. *PLoS Med* 2020; 17:e1003062.

El primer análisis de aleatorización mendeliana multivariable de las variables lipídicas y la apoB, en el que se demuestra que la apoB explica el riesgo asociado a los triglicéridos, el C-LDL y el C-HDL.

- 14. HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group. Bowman L, Hopewell JC, et al. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med* 2017; 377:1217–1227.

- 15. Ference BA, Kastelein JJ, Ginsberg HN, et al. Association of genetic variants related to CETP inhibitors and statins with lipoprotein levels and cardiovascular risk. *JAMA* 2017; 318:947–956.

- 16. Kettunen J, Holmes MV, Allara E, et al. Lipoprotein signatures of cholesteryl ester transfer protein and HMG-CoA reductase inhibition. *PLoS Biol* 2019; 17:e3000572.

Una demostración elegante de la forma en la que las nuevas técnicas de análisis pueden explicar observaciones clínicas que de otro modo son inexplicables.

- 17. Sniderman AD, Scantlebury T, Cianflone K. Hypertriglyceridemic hyper-apoB: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2001; 135:447–459.

- 18. Faraj M. LDL, LDL receptors, and PCSK9 as modulators of the risk for type 2 diabetes: a focus on white adipose tissue. *J Biomed Res* 2020; 34:251–259.

- 19. Pallazola VA, Sathiyakumar V, Park J, et al. Modern prevalence of dysbeta-lipoproteinemia (Fredrickson-Levy-Lees type III hyperlipoproteinemia). *Arch Med Sci* 2020; 16:993–1003.

Este estudio demuestra que la hiperlipoproteinemia de tipo III puede ser mucho más frecuente de lo que se suele pensar. El tipo III no puede diagnosticarse en la práctica clínica sin determinar la apoB.

- 20. Afshar M, Rong J, Zhan Y, et al. Risks of incident cardiovascular disease associated with concomitant elevations in lipoprotein(a) and low-density lipoprotein cholesterol: the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc* 2020; 9:e014711.

La apoB no aporta la totalidad de la información. Este estudio demuestra que la Lp(a) aporta una información adicional a la de la apoB, como mínimo cuando la apoB está elevada.



Avances en el tratamiento de la miopatía por estatinas

Antonio Gallo, Jeff Perregaux y Eric Bruckert

Objetivo de la revisión

Las estatinas son tratamientos sumamente eficaces para reducir el colesterol de lipoproteínas de baja densidad y prevenir los eventos cardiovasculares. Sin embargo, muchos de los pacientes que toman estatinas presentan síntomas musculares asociadas a estos fármacos. En este artículo revisamos los algoritmos utilizados para definir la intolerancia a las estatinas y los enfoques para optimizar la reducción del riesgo cardiovascular y reducir el efecto nocebo en las personas que refieren un dolor muscular asociado a las estatinas.

Resultados recientes

Los pacientes con una intolerancia a las estatinas tienen un mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares. Estos datos subrayan la necesidad de aplicar estrategias que mejoren el uso del tratamiento y la adherencia a la medicación en los pacientes que presentan efectos secundarios relacionados con las estatinas. Los datos recientes han puesto de manifiesto que el efecto nocebo es frecuente con el tratamiento de estatinas. Esto puede explicarse por la elevada frecuencia de síntomas musculares en la población general y por la información errónea transmitida a través de los medios de comunicación. Cuando las estatinas, incluso a una dosis baja, no son bien toleradas, pueden usarse otros tratamientos como los fibratos, ezetimiba, productos nutracéuticos y anticuerpos anti-PCSK9. Algunos datos recientes han identificado otras estrategias terapéuticas alternativas como el ácido bempedoico.

Resumen

Existen múltiples estrategias para el manejo de la intolerancia a las estatinas, tanto farmacológicas como no farmacológicas. La involucración del paciente en la justificación de la indicación del tratamiento con estatinas y en la decisión terapéutica es el primer paso para superar las creencias erróneas y reducir el efecto nocebo.

Palabras clave

cardiovascular risk, muscle symptom, nocebo, side effect, statin

INTRODUCCIÓN

Las estatinas son el tratamiento de primera línea para la prevención primaria y secundaria de los eventos de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) [1]. La reducción de los eventos cardiovasculares está en función de la dosis de estatina utilizada y es mayor con un tratamiento a largo plazo [2]. Las consecuencias de un mal cumplimiento o un ajuste de reducción de dosis de las estatinas incluyen una tasa superior de eventos cardiovasculares y un mayor coste de asistencia sanitaria [3,4]. Algunos datos recientes han puesto de manifiesto que la mayor parte de los pacientes con un riesgo alto o muy alto no alcanzan los objetivos de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) establecidos en las guías [5].

En ensayos clínicos aleatorizados grandes se ha observado que el tratamiento con estatinas tiene

un perfil de efectos secundarios similar al de un placebo. Esto contrasta claramente con lo observado en los estudios de la práctica clínica real que incluyen datos obtenidos en encuestas, registros y reclamaciones de reembolso a compañías de seguros, en que los efectos secundarios son frecuentes y muchos pacientes no pueden continuar con el tratamiento

Department of Endocrinology and Cardiovascular Disease Prevention, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, La Pitié-Salpêtrière Hospital, Sorbonne University, Paris, Francia

Correspondencia Eric Bruckert, Department of Endocrinology and Cardiovascular Disease Prevention, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, La Pitié-Salpêtrière Hospital, Sorbonne University, 47/83 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, Francia. Tel: +33 01 42 17 57 84; correo electrónico: eric.bruckert@aphp.fr

Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2021, 28:142–151

DOI:10.1097/MED.0000000000000595

ASPECTOS CLAVE

- Debe realizarse un diagnóstico y tratamiento adecuados de los síntomas musculares asociados a las estatinas.
- Es preciso analizar las opciones terapéuticas alternativas de forma individualizada en cada caso.
- El riesgo de un efecto nocebo puede reducirse con una relación médico-paciente comunicativa y eficaz.

de estatinas a causa de ellos [6,7]. Los efectos secundarios más frecuentes son los síntomas musculares asociados a las estatinas (SAMS) y la miopatía, cuando se produce un aumento de las concentraciones de creatinfosfocinasa (CPK). El temor a estos efectos secundarios y los efectos secundarios percibidos son las razones aducidas con más frecuencia para rechazar el empleo de una estatina o dejar de tomarla. En comparación con los pacientes en tratamiento con estatinas, los que las rechazan o suspenden su empleo tienen una menor probabilidad de creer que las estatinas son bien toleradas (70,4% de las personas en tratamiento frente a 36,9% de las que lo han rechazado y 37,4% de las que lo han abandonado) [8].

El objetivo de esta revisión es comentar las opciones prácticas existentes para el manejo de los pacientes con SAMS incluido el uso de los nuevos tratamientos hipolipemiantes.

IDENTIFICACIÓN DE LOS PACIENTES CON SÍNTOMAS MUSCULARES ASOCIADOS A LAS ESTATINAS NO RELACIONADOS CON UNA ESTATINA

El primer objetivo es identificar y atender los síntomas no relacionados con el fármaco y tranquilizar al paciente. Estos síntomas son muy frecuentes en la población general. Un reciente estudio realizado en China ha indicado que aproximadamente una tercera parte de la población de edad superior a 45 años tiene dolor crónico de origen en su mayor parte osteomuscular [9]. Otro estudio llevado a cabo en Francia indica una frecuencia del 20% pero con la inclusión de personas de menor edad [10]. En un metanálisis (25 artículos) centrado tan solo en el dolor generalizado crónico, se ha estimado que la prevalencia fue del 0% al 24%, y la mayoría de las estimaciones fueron de entre un 10% y un 15% [11]. La prevalencia fue mayor en las mujeres y en las personas de más de 40 años.

En los pacientes que requieren una estatina, la frecuencia es también muy elevada, como indican los ensayos realizados con estatinas. En el *Effect of Statin on Skeletal Muscle Performance* (STOMP), a pesar de la duración breve del estudio, un 9,4% de los pacientes tratados con atorvastatina, en comparación con un 4,6% de los tratados con placebo, presentaron síntomas musculares [12].

Los cuestionarios que incluyen características clave de los síntomas musculares durante el empleo de estatinas pueden aportar una mayor certidumbre respecto a una relación de causa a efecto con el tratamiento. En 2014, la *National Lipid Association Statin Muscle Safety Task Force* publicó una propuesta de un índice, el *Statin Myalgia Clinical Index*, para intentar clasificar la probabilidad de existencia de SAMS verdaderos en las categorías de probable, posible o improbable. Este índice y su reciente modificación (SAMS-CI) se basaron en el tipo, localización y patrón de los síntomas musculares, la respuesta a la retirada del fármaco y la respuesta a la reexposición al fármaco [13,14]. Un estudio de validación puso de manifiesto que el SAMS-CI tenía una buena sensibilidad y especificidad para diferenciar el dolor muscular inespecífico de los SAMS verdaderos que se producen tan solo en respuesta a las estatinas [15].

En conclusión, en los pacientes que preguntan sinceramente si sus síntomas se deben a una estatina y hay criterios contrarios a una posible relación, debe mantenerse el tratamiento sin modificaciones. Debe realizarse un diagnóstico y tratamiento adecuados de los síntomas musculares.

IDENTIFICACIÓN DE LOS PACIENTES CON TRASTORNOS GRAVES QUE REQUIEREN UNA RETIRADA DE LAS ESTATINAS

En aras de la simplicidad, los pacientes que forman parte de este grupo deben presentar SAMS con un aumento significativo de la CPK, a lo que se denomina también miopatía. Los pacientes que presentan un aumento significativo de la CPK (generalmente superior a entre cinco y diez veces el límite superior de la normalidad) tienen un riesgo de sufrir consecuencias clínicas graves y son un grupo en el que es sumamente probable que el factor responsable de los síntomas sea la estatina. La rabdomiólisis es un efecto adverso muy raro del tratamiento con estatinas y constituye el fenotipo extremo de la miopatía asociada al tratamiento con esos fármacos. En varias revisiones se han descrito los factores de riesgo asociados al tratamiento con estatinas [16,17]. En la práctica clínica, la determinación de la CPK es clave para identificar a los pacientes con un riesgo de sufrir

complicaciones renales. Constituye un indicador del grado de necrosis muscular existente. Sin embargo, la CPK puede aumentar después de un ejercicio físico intenso y esta elevación es muy heterogénea en función de la edad, el sexo y el origen étnico. Las guías recomiendan generalmente una regla de detención del tratamiento cuando las concentraciones de CPK están por encima de entre cinco y 10 veces el límite superior de la normalidad (véase la tabla 1). De entre los pacientes con miopatía, hay un pequeño grupo que puede presentar una miopatía autoinmune necrosante, que se caracteriza por una miopatía irritable en la electromiografía y necrosis muscular con inflamación en la biopsia muscular. El mecanismo de la enfermedad es la autoinmunidad, con formación de anticuerpos dirigidos contra la HMG-CoA reductasa. Se cree que el tratamiento con estatinas es un factor de riesgo que actúa a través de las concentraciones elevadas de la enzima que se producen con el tratamiento. Es imprescindible suspender el tratamiento con estatinas, si bien la miopatía puede persistir tras la retirada de estos fármacos [18]. El efecto miotóxico de las estatinas se debe probablemente a la disfunción mitocondrial. En un modelo en la rata, atorvastatina indujo un aumento de la lactato-deshidrogenasa, el cociente de lactato/piruvato y un descenso pronunciado del ATP y la pAkt [19,20]. Serán necesarios nuevos estudios para determinar si este cociente puede emplearse en la práctica clínica para identificar a los pacientes con un efecto miotóxico de las estatinas. Los aspectos fisiopatológicos de la intolerancia muscular a las estatinas han sido objeto de revisiones detalladas y, en general, es probable que las dosis superiores de las estatinas desempeñen un papel en ellas (tabla 2) [16,17,21[■]].

En un artículo reciente se describen los factores de riesgo para la miopatía con el empleo de simvastatina [22[■]]. La población del estudio la formaron 58.390 participantes del ensayo *Heart Protection Study* (simvastatina 40 mg al día durante 5 años), 11.538 pacientes del ensayo SEARCH (simvastatina 20 u 80 mg al día durante 7 años) y 25.673 pacientes del ensayo HPS2-THRIVE (simvastatina 40 mg al día durante 4 años). Hubo, además, 11.371 pacientes no aleatorizados pero que recibieron simvastatina 40 mg al día durante el periodo de "preinclusión" del ensayo HPS2-THRIVE. Se identificó a 171 pacientes con SAMS asociados a un aumento de la CPK (por encima de diez veces el límite superior de la normalidad). Los factores de riesgo independientes identificados para la miopatía fueron los siguientes: dosis de estatina, origen chino, uso de tratamiento para la diabetes mellitus, sexo femenino, edad, IMC, características genéticas y combinación con otras medicaciones. La diabetes es un factor de riesgo para los SAMS [22[■],23]. En un estudio reciente, las personas

diabéticas tratadas con medicación hipoglucemiante mostraron un riesgo de miopatía doble del existente en las personas no diabéticas [*hazard ratio*, 2,43; intervalo de confianza del 95% (IC del 95%): 1,73–3,41], mientras que las personas diabéticas no tratadas con esas medicaciones tuvieron un riesgo comparable al de los individuos sin diabetes (*hazard ratio*, 1,13; IC del 95%: 0,62–2,06) [22[■]]. Aunque hay factores de confusión (edad, tratamiento, deterioro de la función renal) que podrían desempeñar un papel, los datos experimentales sugieren que el efecto diabético de las estatinas está ligado a la aparición de la miotoxicidad inducida por el estrés oxidativo, el deterioro de la señalización de la insulina, la proteólisis y la apoptosis. Tiene interés señalar que la mayor parte de los pacientes no presentan síntomas antes del evento y que, en promedio, el evento se produjo 18 meses después del inicio del tratamiento con estatinas [24]. También es importante resaltar que los síntomas musculares solos (sin elevación de la CPK) no comparten estos factores de riesgo independientes existentes para la miopatía, lo cual sugiere un efecto nocebo.

En conclusión, en los pacientes con miopatía en los que se retira el tratamiento con una estatina, es preciso analizar la posibilidad de cambiar a otra estatina o de usar otras opciones terapéuticas de manera individualizada en cada caso.

IDENTIFICACIÓN DE LOS PACIENTES CON SÍNTOMAS POSIBLEMENTE RELACIONADOS Y LOS PACIENTES QUE CREEN QUE LA ESTATINA ES LA RESPONSABLE DE LOS SÍNTOMAS

En la práctica clínica cotidiana, pueden considerarse dos categorías de pacientes con un posible efecto secundario: los pacientes con un dolor simétrico y difuso que se produce en las semanas siguientes al tratamiento con estatinas y desaparece en las semanas siguientes a su retirada; y los pacientes que creen firmemente que la estatina es la responsable de los síntomas que sufren, sin que haya una causalidad demostrada.

Las opciones terapéuticas para los pacientes con SAMS y una miopatía son las siguientes:

Cambio de estatina

Las razones para cambiar de una estatina a otra son la diferencia existente en el perfil farmacocinético de las distintas estatinas y la gran heterogeneidad existente en las concentraciones plasmáticas en los pacientes tratados con una misma estatina. Además, el mecanismo que explica el efecto muscular asociado a una estatina es heterogéneo. Las cuestiones

Tabla 1. Tratamiento de los síntomas musculares asociados a las estatinas: ejemplos de las guías

Año y origen	Ref.	Directrices
2014 Estados Unidos	<i>National Lipid Association Task Force on Statin Safety</i> [13]	<p>Síntomas musculares de nueva aparición o empeoramiento de los ya existentes con el tratamiento con una estatina</p> <p>Determinar las características de la mialgia y la relación temporal con la estatina</p> <p>Descartar el hipotiroidismo, los cambios en la actividad física y las interacciones farmacológicas</p> <p>Determinar la concentración de CPK</p> <p>Síntomas intolerables, debilidad muscular o CPK > 3x valor inicial o LSN</p> <p>Suspender la estatina durante 2–4 semanas (si no hay mejoría, buscar causas alternativas como un nivel bajo de 25-hidroxi-vitamina-D o miopatías inflamatorias o metabólicas. Si la CPK continúa siendo > 3x valor inicial o LSN, remitir al paciente a un especialista neuromuscular para una exploración más detallada, como un EMG o una biopsia muscular)</p> <p>Iniciar la administración diaria de una estatina diferente, empezando con la dosis mínima, y si no reaparece ningún síntoma, aumentar la posología hasta alcanzar el objetivo de C-LDL o la dosis máxima tolerada</p> <p>Suspender la estatina durante 2–4 semanas si reaparecen síntomas</p> <p>Ensayar una estatina de administración no diaria, preferentemente las estatinas con una semivida más prolongada (rosuvastatina o atorvastatina en dosis de 5–10 mg, 1–2 veces por semana)</p> <p>Suspender la estatina durante 2–4 semanas si reaparecen síntomas</p> <p>Iniciar un tratamiento distinto de las estatinas (ezetimiba, secuestrador de ácidos biliares o una combinación)</p> <p>Remitir al paciente a un especialista en lípidos si reaparecen los síntomas</p>
2016 Reino Unido	<i>National Health Service and the South East London Area Prescribing Committee</i> [64]	<p>No se recomienda una vigilancia sistemática de la CPK tras el inicio; la CPK debe determinarse durante el tratamiento cuando esté clínicamente indicado</p> <p>Si hay síntomas musculares</p> <p>Descartar las causas frecuentes, verificar si hay hipotiroidismo</p> <p>Determinar la concentración de CPK</p> <p>Si la CPK es > 5x LSN</p> <p>Suspender la estatina y remitir a un especialista</p> <p>Si la CPK es < 5x LSN</p> <p>Repetir la determinación de la CPK al cabo de un mes y si continúa estando elevada, reducir la dosis y volver a determinar la CPK al cabo de un mes</p> <p>Si la CPK continúa estando elevada, solicitar una consulta</p> <p>Si los síntomas persisten, suspender la estatina y consultar a un especialista antes de reiniciarla</p>
2016 Canadá	<i>Canadian Consensus Working Group</i> [65]	<p>En caso de síntomas musculares asociados a las estatinas</p> <p>Verificar que exista una indicación para el uso de estatinas</p> <p>Comprobar que el paciente es plenamente consciente de la indicación existente para el tratamiento con estatinas, de los beneficios que se pretende obtener, de la seguridad de las estatinas y que ha recibido el asesoramiento adecuado para evitar efectos nocebo</p> <p>Verificar que no haya interacciones farmacológicas o hipotiroidismo, por ejemplo</p> <p>Verificar que hay una “intolerancia a las estatinas que impide alcanzar el objetivo” después de la exposición, retirada y reexposición a como mínimo dos estatinas, incluidas atorvastatina y rosuvastatina. Vigilar los síntomas y los niveles de CPK a las 3–6 semanas de la reintroducción de una estatina (a una dosis normal o baja o en dosis no diarias)</p> <p>En caso necesario, ensayar un fármaco distinto de las estatinas</p> <p>Si la CPK es > 10x LSN, considerar la posible conveniencia de remitir al paciente a un especialista para ponderar los riesgos y beneficios de reiniciar la administración de estatinas</p> <p>Recomendación de análisis de sangre</p> <p>Inicial: Perfil lipídico, glucosa en ayunas o HbA1c, FG, cociente de albúmina/creatinina en orina, CPK, ALT, TSH, electrocardiograma</p> <p>Primer seguimiento (después del inicio, cambio a una dosis superior o una estatina diferente): Perfil lipídico, ALT, CPK, FG, HbA1c</p>
2018 Japón	<i>Statin Intolerance Clinical Guide Working Group</i> [66]	<p>Si la CPK es < 4x LSN, con síntomas musculares</p> <p>Debe considerarse la posible conveniencia de reducir la dosis de estatina</p> <p>Evaluación a las 2–4 semanas, si hay síntomas, cambio a una segunda estatina</p> <p>Puede contemplarse el cambio a una tercera estatina en caso necesario</p> <p>Si la CPK es > 4x LSN y < 10x LSN, con síntomas musculares</p> <p>Suspensión del tratamiento con estatina durante al menos 4–6 semanas (si no hay mejoría, remitir a un especialista y continuar con la suspensión)</p> <p>Cambio a una segunda estatina si hay alguna mejoría (nivel de CPK < 4x LSN, con mejoría sintomática)</p> <p>Puede contemplarse el uso de una tercera estatina en caso necesario</p> <p>Si la CPK es > 10x LSN, con síntomas musculares</p> <p>Suspensión del tratamiento con estatinas y remitir al paciente a un especialista</p>

Tabla 1. (continuación)

Año y origen	Ref.	Directrices
2019 Estados Unidos	<i>American Heart Association</i> [23]	<p>Si la CPK es > 10x LSN Debe suspenderse de inmediato la estatina Remitir al paciente a un especialista si el nivel de CPK no disminuye</p> <p>Si la CPK está moderadamente elevada (entre 3x y 4x LSN) Puede continuarse con la estatina si los síntomas son leves, y si el control del nivel de CPK se mantiene estable o disminuye</p> <p>Si hay síntomas intolerables Debe contemplarse la suspensión durante 1–2 semanas, la búsqueda de posibles interacciones farmacológicas y la determinación del nivel de 25-hidroxi-vitamina-D Reexposición a una dosis inferior, una dosis no diaria o una estatina alternativa, para evaluar la relación entre los síntomas y el tratamiento de estatina (sin demostrar la causalidad, debido al posible efecto nocebo) Si no hay mejoría, considerar otras causas</p>
2019 Taiwán	<i>Taiwan Society of Lipids and Atherosclerosis Experts</i> [67]	<p>No se recomienda la determinación sistemática del nivel de CPK. Debe determinarse la CPK si se sospecha una miopatía</p> <p>Síntomas musculares con una CPK > LSN y < 10x LSN Retirar la estatina y considerar una posible causa alternativa Si la CPK es < LSN y los síntomas se resuelven al cabo de 2–4 semanas, reintroducir el tratamiento con una dosis reducida o cambiar a una estatina alternativa (si no hay mejoría, remitir al paciente a un especialista y considerar la posible conveniencia de una biopsia muscular)</p> <p>Si los síntomas persisten y la CPK es < 3x LSN, puede contemplarse otro cambio de estatina o determinar la “puntuación de mialgia”; y si hay una probabilidad elevada de intolerancia a las estatinas, puede contemplarse el empleo de un tratamiento distinto de las estatinas. Si la CPK es > 3x LSN, retirar la estatina y considerar la posible conveniencia de un tratamiento distinto de las estatinas.</p> <p>Síntomas musculares con un valor de CPK > 10x LSN Retirar la estatina y considerar la posible conveniencia de un tratamiento distinto de las estatinas</p>
2019 Europa	Grupo de trabajo de la <i>European Society of Cardiology</i> y la <i>European Atherosclerosis Society</i> [68]	<p>En caso de síntomas musculares asociados a las estatinas Verificar que exista una indicación para el uso de estatinas y que no hay contraindicaciones para su empleo Descartar causas secundarias (hipotiroidismo, otras miopatías frecuentes o efectos secundarios musculares de otros fármacos)</p> <p>Síntomas musculares con un valor de CPK < 4x LSN Lavado farmacológico durante 2–4 semanas Reexposición al empleo de estrategias basadas en estatinas si los síntomas persisten O utilizar una segunda estatina a la dosis habitual o inicial si los síntomas mejoran Ensayar una dosis baja o una dosis no diaria de una tercera estatina si reaparecen los síntomas Utilizar tratamientos distintos de las estatinas si no se alcanza el objetivo de C-LDL con la dosis máxima tolerada de estatina</p> <p>Síntomas musculares con una CPK > 4x LSN o rabdomiólisis Lavado farmacológico de 6 semanas de la estatina hasta la normalización de la CPK, los niveles de creatinina y los síntomas Ensayar una dosis baja o una dosis no diaria de una segunda estatina, al tiempo que se supervisa el nivel de CPK (debe suspenderse, cuando menos de forma transitoria, el tratamiento con estatina si los niveles superan 10x LSN, y si persisten la elevación de la CPK, puede haber una miopatía subyacente y el paciente debe ser remitido a un especialista en trastornos neuromusculares) Utilizar tratamientos distintos de las estatinas si no se alcanza el objetivo de C-LDL con la dosis máxima tolerada de estatina</p>
Tomando como base estas recomendaciones	Propuesta de los autores	<ul style="list-style-type: none"> - El nivel de CPK debe determinarse tan solo si hay síntomas musculares - En caso de síntomas musculares, debe evaluarse la causa frecuente (hipotiroidismo, nivel bajo de 25-hidroxi-vitamina D, ejercicio intenso, interacción farmacológica) - Si los síntomas musculares persisten después de suspender el tratamiento con una estatina, deben considerarse otras miopatías inflamatorias o metabólicas y debe remitirse al paciente a un centro especializado para otras exploraciones (EMG, etc.). - Si la CPK es > 10 x LSN: Debe interrumpirse el tratamiento con estatina, y debe remitirse al paciente a un especialista - Si la CPK es < 10 x LSN: Debe suspenderse el tratamiento con estatina durante un mínimo de 2-4 semanas tras la resolución de los síntomas musculares antes de contemplar la introducción de una segunda estatina a una dosis inferior Puede ensayarse una tercera estatina después de otro lavado farmacológico de 2-4 semanas si reaparecen los síntomas musculares Puede contemplarse el uso de una dosis no diaria de estatina Si con la dosis máxima tolerada de una estatina no se alcanza el objetivo de C-LDL, puede asociarse el empleo de un tratamiento distinto de las estatinas Debe considerarse la posible conveniencia de utilizar tan solo un tratamiento distinto de las estatinas si los síntomas musculares persisten durante el tratamiento con estatinas, y debe remitirse al paciente a un especialista

CPK, creatinfosfocinasa; EMG, electromiograma; LSN, límite superior de la normalidad.

Tabla 2. Razones para creer que la mayor parte de las miopatías asociadas a las estatinas se deben a unas concentraciones plasmáticas más altas de estos fármacos

Las medicaciones asociadas a un aumento del riesgo se asocian también a un aumento de las concentraciones de estatinas (principalmente los inhibidores potentes del CYP3A4 con las estatinas metabolizadas por esta enzima (simvastatina y atorvastatina)

Asociación intensa entre el efecto secundario y la dosis de estatina

Las características demográficas asociadas a la miopatía se asocian probablemente a unas concentraciones plasmáticas superiores (sexo femenino, mayor edad, FG baja)

Los factores genéticos de SLCO1B1 son responsables de un aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un aumento de la frecuencia de SAMS

CYP 3A4, citocromo P450 3A4; FG, filtración glomerular; SAMS, síntomas musculares asociados a las estatinas; SLCO1B1, miembro de la familia de transportadores de aniones orgánicos portadores de soluto 1B1.

que se plantean son: el número de estatinas que deben ensayarse; si debe incluirse o no una estatina concreta; y si un período de lavado farmacológico antes de la reexposición permite una resolución de los síntomas. Estas cuestiones se han abordado de forma amplia en diversas guías, y el nivel de evidencia disponible para dar una respuesta clara es bajo, por lo que el clínico puede adaptar su práctica a cada paciente individual. La mayoría de los estudios clínicos indican el uso de 2 estatinas para definir una intolerancia a estos fármacos.

Un período de lavado farmacológico que permita obtener una mejora de los síntomas musculares es razonable, excepto en los pacientes de muy alto riesgo. El uso de una estatina alternativa, con un metabolismo distinto a través del citocromo, y el uso de fluvastatina de liberación prolongada, con un perfil farmacocinético diferente y una concentración plasmática generalmente baja [25]. El uso de fluvastatina de liberación prolongada se ha ensayado específicamente en pacientes con antecedentes previos de SAMS. La inmensa mayoría de los pacientes no refirieron síntomas en ese ensayo.

Reducciones de la dosis

Existe un conjunto sólido de evidencias que respaldan un efecto dosis-dependiente de los SAMS. En un estudio recientemente publicado, un tratamiento con estatinas de alta intensidad se asoció a un aumento de 21 veces en el riesgo de presentar una miopatía [22²²]. Los datos de los ensayos SEARCH y HPS mostraron igualmente un riesgo 10 veces superior de presentar una miopatía en las personas tratadas con simvastatina 80 mg en comparación con las tratadas con simvastatina en dosis de 40 y 20 mg [26,27]. Dado que la mayor parte de los eventos adversos musculares son dosis-dependientes, puede ser prudente un ajuste de reducción de la dosis con la misma estatina, seguida de una reexposición a la dosis superior de la estatina una vez resueltos los síntomas musculares o bien un cambio

a otra estatina distinta. En función de la farmacocinética de la estatina, podría proponerse una reducción de la dosis mediante una administración a días alternos, dos veces por semana o una vez por semana. Las estatinas con una semivida prolongada, como atorvastatina o rosuvastatina, podrían ser más apropiadas para la estabilización del C-LDL. Se prevé que esta estrategia sea menos eficaz por lo que respecta a la reducción del C-LDL, que la de una estatina a dosis plenas, ya que produjo una reducción global del C-LDL del 10–40%, pero comportó una mejora significativa de la tolerancia (70% de los individuos con intolerancia previa) [28,29]. En los estudios GAUSS III y Odyssey Alternative, un 58–75% de los participantes con clínica previa de SAMS pudieron tolerar la misma estatina en la reexposición [30,31].

Otros fármacos hipolipemiantes alternativos

En los pacientes de alto riesgo que no toleran una estatina de alta intensidad, puede ser necesario reducir el C-LDL con el empleo de un fármaco de segunda línea de forma combinada. Pueden proponerse tratamientos alternativos satisfactorios.

Ezetimiba, fibratos, secuestradores de ácidos biliares

Ezetimiba se considera la primera opción para los pacientes con una intolerancia a las estatinas confirmada. Los estudios realizados en pacientes con intolerancia a las estatinas han mostrado que la mayoría de ellos pudieron continuar con un tratamiento de ezetimiba [31–35]. Sin embargo, ninguno de los estudios incluyó un período de preinclusión con la estatina para verificar que tan solo se seleccionaba a pacientes con una intolerancia “verdadera”. Ezetimiba tiene una eficacia probada en la reducción del C-LDL y de los eventos cardiovasculares [36].

Otra alternativa que puede proponerse es el uso de secuestradores de ácidos biliares o su uso en combinación con ezetimiba para reducir en mayor

medida las concentraciones de C-LDL. Estos fármacos no se absorben y no causan efectos secundarios musculares, ni siquiera cuando se usan en combinación con ezetimiba [32].

Los fibratos están indicados principalmente para el tratamiento de la hipertrigliceridemia. Sin embargo, se ha observado que tienen un efecto de reducción de las concentraciones de C-LDL y se ha demostrado que reducen los eventos cardiovasculares tan solo en los pacientes con un perfil de dislipidemia aterogénico [37]. No se han realizado ensayos específicos para evaluar la seguridad y la eficacia de los fibratos en pacientes con intolerancia a las estatinas.

Inhibidores de PCSK9

En una serie de estudios se ha evaluado el beneficio de reducción del C-LDL y la reaparición de los SAMS en los pacientes asignados aleatoriamente a un inhibidor de PCSK9 o a un placebo. Los ensayos GAUSS [31] tuvieron como objetivo evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de evolocumab en comparación con ezetimiba en pacientes con un aumento del riesgo cardiovascular que no toleraban como mínimo una estatina a causa de efectos secundarios de tipo muscular. De entre estos ensayos, el GAUSS-3 incluyó a más de un 80% de participantes con síntomas musculares con al menos 3 estatinas diferentes antes de su inclusión. Durante la fase de reexposición con un diseño ciego, un 42,6% de los participantes presentaron síntomas musculares intolerables cuando fueron aleatorizados al tratamiento con atorvastatina pero no cuando lo fueron al grupo placebo. En total, un 9,8% presentaron síntomas tanto con placebo como con atorvastatina, mientras que un 17,3% no tuvieron síntomas al utilizar ambos tratamientos. Durante la segunda fase del ensayo, un 28,8% de los pacientes tratados con ezetimiba y un 20,7% de los pacientes tratados con evolocumab refirieron SAMS. Sin embargo, un 26,5% presentaron síntomas musculares cuando fueron aleatorizados al placebo y no cuando lo fueron a atorvastatina.

En el estudio ODYSSEY ALTERNATIVE se comparó alirocumab con ezetimiba en pacientes con un riesgo cardiovascular de moderado a alto e intolerancia a las estatinas (incapacidad de tolerar como mínimo dos estatinas, incluida una de ellas a la dosis inicial más baja autorizada) debido a síntomas musculares [30]. El estudio incluyó un periodo de preinclusión con placebo y un grupo de reexposición a la estatina, para confirmar la intolerancia. Los participantes (n = 361) recibieron tratamiento ciego simple con placebo subcutáneo y oral durante 4 semanas en el periodo de preinclusión con placebo, y un 13% de

ellos abandonaron el estudio, en un 50% de los casos a causa de síntomas musculares. Los participantes que continuaron en el estudio fueron asignados aleatoriamente (2:2:1) y con un diseño doble ciego a los grupos de tratamiento con alirocumab, ezetimiba o atorvastatina (reexposición) (y placebo de alirocumab subcutáneo) durante 24 semanas. A pesar de los antecedentes de intolerancia a las estatinas, el 66% de los pacientes de los grupos de atorvastatina y ezetimiba completaron el tratamiento doble ciego, en comparación con alrededor del 76% en el grupo de alirocumab. Durante el periodo de tratamiento con alirocumab en diseño abierto de 3 años, más del 98% de los grupos de tratamiento previos en diseño doble ciego (atorvastatina, alirocumab y ezetimiba) pudieron tolerar la administración de alirocumab [38].

Dada su acción más potente de reducción del C-LDL en comparación con la de otros tratamientos distintos de las estatinas, recientemente se ha estimado la necesidad de los inhibidores de PCSK9 en cerca de un 20% (frente a un 10% para ezetimiba) en los pacientes de alto riesgo con intolerancia total a las estatinas, para alcanzar los objetivos de C-LDL.

Productos nutracéuticos asociados a estatinas para reducir los SAMS

Los productos nutracéuticos pueden reducir el C-LDL en los pacientes con intolerancia a las estatinas [39] y pueden resultar atractivos a los pacientes con una aversión psicológica a las estatinas y otros fármacos. Se ha contemplado también el uso de otros productos en el contexto de la intolerancia a las estatinas dada su posible acción directa sobre los procesos miopáticos y como analgésicos, pero no como fármacos hipolipemiantes.

Coenzima Q10 (ubiquinol)

Las estatinas inhiben la producción de coenzima Q10, lo cual ha llevado a la idea de que un déficit de la CoQ10 mitocondrial podría desempeñar un papel en los SAMS [40]. La disminución de la coenzima Q10 circulante no se asoció a la disolución de la estatina (lipofilia) ni a su intensidad o al tiempo de tratamiento. Un reciente metanálisis ha mostrado un efecto positivo sobre el cansancio muscular, los calambres musculares y el dolor muscular, a pesar de que muchos estudios no han mostrado ningún efecto beneficioso de la coenzima Q10 [41]. El metanálisis incluyó nueve estudios controlados y aleatorizados, con un total de 222 pacientes tratados con coenzima Q10 y 211 tratados con placebo. Recientemente, dos estudios aleatorizados y controlados con placebo han puesto de manifiesto que la toma de coenzima Q10 alivia la fatiga leve y mejora la

percepción de la mialgia en individuos sanos y con intolerancia a las estatinas [42]. Dado que no se han observado efectos secundarios con el empleo de coenzima Q10, los clínicos pueden considerar la posible conveniencia de realizar un ensayo con 100 mg/día y decidir junto con el paciente si mantener o no el tratamiento en función de que se observe o no una mejora de los síntomas musculares.

Vitamina D

La vitamina D (vit-D) desempeña un papel importante en la regulación del metabolismo óseo; su papel en el estado de los músculos depende de la interacción con el receptor de vit-D situado en el músculo esquelético [43]. Las estatinas no parecen alterar la síntesis ni las concentraciones plasmáticas de la vit-D; sin embargo, en estudios de observación se ha puesto de manifiesto que el déficit de vit-D puede agravar los SAMS [44,45], pero hasta la fecha no se han presentado datos de ensayos clínicos al respecto. El estado de la vit-D se ha asociado al daño muscular; sin embargo, no se observó que el déficit de vit-D influyera en el riesgo de presentar SAMS en los pacientes tratados con una estatina [46]. Aunque no se han esclarecido todavía los posibles mecanismos de acción, los estudios realizados en animales han mostrado una mejora de la actividad y la función mitocondriales tras la administración de un suplemento moderado de vit-D [47]. Además, los suplementos de vit-D se han asociado a un aumento del colesterol total, lo cual refleja un aumento del contenido de TG de las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B, con la excepción de las LDL [48]. Serán necesarios nuevos ensayos aleatorizados para justificar el empleo de suplementos de vit-D para prevenir o aliviar los síntomas de SAMS.

Curcuminoides

Es posible que una predisposición hereditaria a la percepción del dolor relacionada con determinadas variantes génicas en los receptores cerebrales de serotonina desempeñe un papel en la aparición de los SAMS. Los curcuminoides son compuestos polifenólicos que se encuentran de manera característica en la cúrcuma y tienen propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. Una revisión sistemática ha confirmado su seguridad y eficacia para reducir la intensidad del dolor en pacientes con diversos trastornos musculoesqueléticos [49]. Los curcuminoides pueden mejorar también la función mitocondrial y la regeneración de las fibras del músculo esquelético, lo cual, conjuntamente con sus propiedades hipolipemiantes y analgésicas, justifica una exploración más detenida de sus efectos en los SAMS en ensayos

clínicos [50]. A pesar de que son necesarios más ensayos clínicos, la combinación de una estatina con curcuminoides podría ser útil en algunos pacientes.

Productos nutracéuticos como estrategia alternativa o combinada para reducir el colesterol de lipoproteínas de baja densidad

Hay varios productos nutracéuticos con propiedades hipolipemiantes. Algunos de ellos tienen un efecto claramente establecido en el C-LDL, que es un importante factor causal del efecto cardiovascular. Sin embargo, son pocos los datos existentes con un resultado clínico positivo. Los productos nutracéuticos disponibles y la forma en la que pueden usarse en los pacientes han sido objeto de una revisión reciente [51]. El arroz de levadura roja es el que tiene un efecto más notable. Aunque anteriormente se han expresado ciertas preocupaciones en cuanto a la seguridad, debido al hecho de que el arroz de levadura roja se vende sin receta, un reciente meta-análisis no pudo demostrar un aumento del riesgo de síntomas musculoesqueléticos en los pacientes que lo tomaban [52]. Los pacientes con intolerancia a las estatinas pueden no presentar SAMS debido a la dosis muy baja de estatinas contenida en estos productos o bien como consecuencia de la percepción de que se trata de un producto "natural": un efecto de la comunicación a través de los medios podría anular, de hecho, todo posible riesgo de efecto nocebo. Mientras los organismos de regulación farmacéutica no hayan establecido una formulación controlada, tal vez continúa siendo preferible el empleo de un tratamiento con estatinas a dosis bajas, para obtener una reducción global del C-LDL y un menor coste.

Terapias emergentes

Las nuevas clases de tratamientos para la reducción del colesterol pueden tener diferentes efectos en el músculo esquelético. Como ejemplo de ello cabe citar el ácido bempedoico, que se ha estudiado recientemente en pacientes con intolerancia a las estatinas [53]. Este compuesto inhibe la citrato-liasa, una enzima de la vía del mevalonato que convierte el citrato en acetyl-CoA. Ácido bempedoico se administra en forma de un profármaco inactivo que es activado por una acil-CoA-sintetasa-1 de cadena muy larga (ACSVL1) [54]. La ACSVL1 parece expresarse tan solo en los microsomas hepáticos y renales, y no está presente en las células de músculo liso, por lo que no puede producir síntomas musculares. El compuesto se ha estudiado en sujetos con antecedentes de intolerancia a las estatinas [55]. Los eventos adversos relacionados con el músculo fueron

similares en el grupo de ácido bempedoico y en el grupo de placebo. El número de participantes en el estudio fue demasiado bajo para determinar la utilidad definitiva en pacientes con intolerancia a las estatinas, pero se está realizando un ensayo clínico con variables de valoración clínicas cardiovasculares en 12.000 pacientes con intolerancia a las estatinas que aportará más información sobre los beneficios de reducción del riesgo y sobre la tolerabilidad (NCT02993406).

PREVENCIÓN Y MANEJO DEL EFECTO NOCEBO

Desde el punto de vista del clínico, estos síntomas musculares observados en pacientes tratados con estatinas pueden ser “efectos secundarios verdaderos”, síntomas musculares no relacionados con el tratamiento o un efecto nocebo (tabla 3).

En el caso de las estatinas, el efecto nocebo son los eventos adversos, en general puramente subjetivos, que se producen como consecuencia de la expectativa de un daño causado por el fármaco (véase la revisión de [56^a,57]). Estas expectativas pueden ser motivadas por múltiples factores, como las advertencias respecto a efectos adversos incluidas en la información para los clínicos en Internet y en los medios sociales, temores respecto a la salud propagados por los medios de comunicación impresos, o la simple observación de los síntomas y el comportamiento de otras personas [58]. Una revisión reciente ha analizado los factores asociados a las expectativas de efectos secundarios [59]. Uno de estos factores es la experiencia previa de efectos secundarios. Así pues, al cambiar de estatina, podría ser útil explicar que se trata de una molécula diferente e indicar una frecuencia de los efectos secundarios, al tiempo que se evita utilizar palabras como “frecuente”, que se asocian a un aumento de la expectativa de efectos adversos. El hecho de creer que un fármaco puede estar siendo utilizado en exceso y de que uno es más sensible a los medicamentos se asocia a una mayor expectativa de efectos adversos. Es importante explicar por qué el fármaco es necesario para el paciente y evitar dar la

impresión de que todo el mundo debe tomar el tratamiento. En revisiones recientes se han analizado también las características de la personalidad asociadas al efecto nocebo [60,61]. Los autores pusieron de manifiesto que el optimismo/pesimismo así como el temor y la ansiedad afectan a la respuesta nocebo. Además, el temor y la ansiedad parecen asociarse a la respuesta nocebo al aumentar la tendencia a la percepción de los efectos negativos de un tratamiento.

Las recomendaciones para una expectativa negativa incluyen evitar la sugerencia de que no hay ningún problema y tomarse en serio al paciente y estar abiertos a la percepción de otras posibilidades.

Sin embargo, eliminar la información sobre el riesgo no es una opción que quepa considerar. Una posible solución es combinar las señales negativas de la información sobre el riesgo con aspectos positivos, como los beneficios del tratamiento, la extrema rareza de otras consecuencias, la profilaxis que se aplica para prevenir posibles efectos secundarios (por ejemplo, el tratamiento con vitamina D), la supervisión (determinaciones de la CPK), el hecho de que el síntoma desaparece rápidamente si se suspende la administración del fármaco y las diversas posibilidades existentes para modificar el tratamiento en el caso de que aparezcan efectos secundarios (véase más arriba) [62,63].

CONCLUSIÓN

Los SAMS constituyen la causa más frecuente de reducción de la dosis y suspensión del tratamiento con una estatina. Es frecuente que los profesionales de la salud sean reacios a prescribir una estatina alternativa ya que existe la percepción de un efecto de clase, y a menudo los pacientes no desean tomar una estatina por la preocupación que tienen por los efectos adversos. Los esfuerzos por identificar a los pacientes que presentarán SAMS al reexponerles a la medicación, incluido el SAMS-CI, pueden ser útiles.

La comunicación entre médico y paciente es esencial para incrementar el cociente de efecto placebo/efecto nocebo. Informar al paciente de las razones que motivan una indicación clara de un tratamiento con una estatina es un primer paso

Tabla 3. Razones para creer que los síntomas musculares con una CPK normal son un efecto nocebo

En ECA con un número elevado de pacientes con diversas características clínicas, edades y comorbilidades, el número de eventos es similar en los grupos de tratamiento y de placebo

Los factores de riesgo para la miopatía con aumento de la CPK no son válidos para los síntomas musculares solos

En el ensayo ASCOT-LLA, la tasa de síntomas musculares observados no mostró diferencias entre los participantes tratados con atorvastatina 10 mg al día y los tratados con un placebo indistinguible, cuando se utilizó un diseño ciego respecto al tratamiento asignado aleatoriamente. Esto contrasta claramente con lo observado en la fase posterior de diseño “abierto”, en la que los pacientes tratados con la misma estatina mostraron una probabilidad un 40% superior de referir estos síntomas, en comparación con los no tratados con la estatina [69].

ASCOT-LLA, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm; CPK, creatinfosfocinasa; ECA, ensayos controlados y aleatorizados.

importante para evitar las dudas que podrían surgir en relación con la decisión del médico. Es muy claro que cuando los pacientes tienen indicaciones para las estatinas, el riesgo cardiovascular elevado y los costes de asistencia sanitarios elevados se asocian a la intolerancia a las estatinas. Así pues, debe intentarse verificar que el paciente no tolera realmente el tratamiento de estatinas. Se ha observado que las personas de ascendencia china y posiblemente del Asia Oriental tienen un mayor riesgo de toxicidad muscular de las estatinas. Por consiguiente, los clínicos deben ser cuidadosos al aumentar las dosis en estos pacientes.

Estas medidas incluyen una evaluación de los síntomas tras la retirada del fármaco (desexposición) y una determinación de la aparición de los mismos síntomas tras reiniciar el tratamiento con una estatina de alta intensidad distinta o con una dosis inferior de la misma o de otra estatina. Es importante comunicar (también a los pacientes) que la mayoría de los pacientes que presentan una "intolerancia" a dos o más estatinas toleraron bien el tratamiento con estatinas en estudios controlados con placebo, doble ciego, de grupos cruzados.

Cuando en un paciente de alto riesgo fallan las estatinas después de dos intentos más o presenta una mionecrosis, debe considerarse la posible conveniencia de utilizar otros tratamientos alternativos para la reducción del C-LDL.

Agradecimientos

Ninguno.

Apoyo económico y patrocinio

Ninguno.

Conflictos de intereses

A.G. ha recibido pagos personales por conferencias o apoyo de consultoría de Akcea Therapeutics, AMGEN, MSD, Mylan, Novartis, Sanofi y Regeneron, Unilever. EB ha recibido pagos personales por participar en consejos asesores: AMGEN, Genfit, MSD, Sanofi and Regeneron, Danone, Aegerion, Chiesi, Rottapharm-MEDA, Lilly, Ionis Pharmaceuticals, Mylan Akcea y Servier.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

Se han resaltado los artículos de mayor interés, publicados en el período anual de la revisión, de la siguiente forma:

- de especial interés
- de extraordinario interés

1. Baigent C, Keech A, Kearney PM, *et al.* Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet Lond Engl* 2005; 366:1267–1278.
2. Collins R, Reith C, Emberson J, *et al.* Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet Lond Engl* 2016; 388:2532–2561.

3. Hirsh BJ, Smilowitz NR, Rosenson RS, *et al.* Utilization of and adherence to guideline-recommended lipid-lowering therapy after acute coronary syndrome: opportunities for improvement. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:184–192.
4. Serban M-C, Colantonio LD, Manthripragada AD, *et al.* Statin intolerance and risk of coronary heart events and all-cause mortality following myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69:1386–1395.
5. Graham JH, Sanchez RJ, Saseen JJ, *et al.* Clinical and economic consequences of statin intolerance in the United States: results from an integrated health system. *J Clin Lipidol* 2017; 11:70–79e1.
6. Bruckert E, Parhofer KG, Gonzalez-Juanatey JR, *et al.* Proportion of high-risk/very high-risk patients in Europe with low-density lipoprotein cholesterol at target according to European guidelines: a systematic review. *Adv Ther* 2020; 37:1724–1736.
7. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, *et al.* Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19:403–414.
8. Bradley CK, Wang TY, Li S, *et al.* Patient-reported reasons for declining or discontinuing statin therapy: insights from the PALM registry. *J Am Heart Assoc* 2019; 8:e011765.
9. Qiu Y, Li H, Yang Z, *et al.* The prevalence and economic burden of pain on middle-aged and elderly Chinese people: results from the China health and retirement longitudinal study. *BMC Health Serv Res* 2020; 20:600.
10. Hadjati Y, Serrie A, Treves R, *et al.* Pain associated with health and economic burden in France: results from recent National Health and Wellness Survey data. *Clin Outcomes Res CEOR* 2018; 10:53–65.
11. Mansfield KE, Sim J, Jordan JL, Jordan KP. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic widespread pain in the general population. *Pain* 2016; 157:55–64.
12. Farmer JA. The effect of statins on skeletal muscle function: the STOMP trial. *Curr Atheroscler Rep* 2013; 15:347.
13. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, *et al.* An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014; 8(Suppl 3): S58–S71.
14. Rosenson RS, Miller K, Bayliss M, *et al.* The Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI): revision for clinical use, content validation, and inter-rater reliability. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017; 31:179–186.
15. Taylor BA, Sanchez RJ, Jacobson TA, *et al.* Application of the statin-associated muscle symptoms-clinical index to a randomized trial on statin myopathy. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70:1680–1681.
16. Nguyen KA, Li L, Lu D, *et al.* A comprehensive review and meta-analysis of risk factors for statin-induced myopathy. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74:1099–1109.
17. Turner RM, Pirmohamed M. Statin-related myotoxicity: a comprehensive review of pharmacokinetic, pharmacogenomic and muscle components. *J Clin Med* 2019; 9:22–37.
18. Tiniakou E. Statin-associated autoimmune myopathy: current perspectives. *Ther Clin Risk Manag* 2020; 16:483–492.
19. Galtier F, Mura T, Raynaud de Mauverger E, *et al.* Effect of a high dose of simvastatin on muscle mitochondrial metabolism and calcium signaling in healthy volunteers. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012; 263:281–286.
20. El-Ganainy SO, El-Mallah A, Abdallah D, *et al.* Elucidation of the mechanism of atorvastatin-induced myopathy in a rat model. *Toxicology* 2016; 29–38.
21. Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin toxicity. *Circ Res* 2019; 124:328–350.
- Una revisión completa de las perspectivas fisiopatológicas de la toxicidad de las estatinas.
22. Hopewell JC, Offer A, Haynes R, *et al.* Independent risk factors for simvastatin-related myopathy and relevance to different types of muscle symptom. *Eur Heart J* 2020; 41:3336–3342.
- Un estudio clave que muestra que la miopatía tiene factores de riesgo que no son válidos en los pacientes con SAMS únicamente
23. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, *et al.* Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019; 39:e38–e81.
24. Lorza-Gil E, Garcia-Arevalo M, Favero BC, *et al.* Diabetogenic effect of pravastatin is associated with insulin resistance and myotoxicity in hypercholesterolemic mice. *J Transl Med* 2019; 17:285.
25. Stein EA, Ballantyne CM, Windler E, *et al.* Efficacy and tolerability of fluvastatin XL 80 mg alone, ezetimibe alone, and the combination of fluvastatin XL 80 mg with ezetimibe in patients with a history of muscle-related side effects with other statins. *Am J Cardiol* 2008; 101:490–496.
26. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, *et al.* Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet Lond Engl* 2010; 376:1658–1669.
27. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2002; 360:7–22.
28. Keating AJ, Campbell KB, Guyton JR. Intermittent nondaily dosing strategies in patients with previous statin-induced myopathy. *Ann Pharmacother* 2013; 47:398–404.
29. Awad K, Mikhailidis DP, Toth PP, *et al.* Efficacy and safety of alternate-day versus daily dosing of statins: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017; 31:419–431.

30. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, *et al.* Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: the ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 2015; 9:758–769.
 31. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, *et al.* Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315:1580–1590.
 32. Rivers SM, Kane MP, Busch RS, *et al.* Colesevelam hydrochloride-ezetimibe combination lipid-lowering therapy in patients with diabetes or metabolic syndrome and a history of statin intolerance. *Endocr Pract* 2007; 13:11–16.
 33. Marazzi G, Campolongo G, Pelliccia F, *et al.* Usefulness of low-dose statin plus ezetimibe and/or nutraceuticals in patients with coronary artery disease intolerant to high-dose statin treatment. *Am J Cardiol* 2019; 123:233–238.
 34. Wierzbicki AS, Doherty E, Lumb PJ, *et al.* Efficacy of ezetimibe in patients with statin-resistant and statin-intolerant familial hyperlipidaemias. *Curr Med Res Opin* 2005; 21:333–338.
 35. Athyros VG, Tziomalos K, Kakafika AI, *et al.* Effectiveness of ezetimibe alone or in combination with twice a week Atorvastatin (10 mg) for statin intolerant high-risk patients. *Am J Cardiol* 2008; 101:483–485.
 36. Zhan S, Tang M, Liu F, *et al.* Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 11:CD012502.
 37. Abourbih S, Filion KB, Joseph L, *et al.* Effect of fibrates on lipid profiles and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Am J Med* 2009; 122:962e1-8.
 38. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, *et al.* Efficacy and safety of alirocumab in statin-intolerant patients over 3 years: open-label treatment period of the ODYSSEY ALTERNATIVE trial. *J Clin Lipidol* 2020;14:88–97e2.
- Seguimiento de uno de los principales ensayos de los inhibidores de PCSK9 en pacientes con intolerancia a las estatinas.
39. Cicero AFG, Morbini M, Bove M, *et al.* Additional therapy for cholesterol lowering in ezetimibe-treated, statin-intolerant patients in clinical practice: results from an internal audit of a university lipid clinic. *Curr Med Res Opin* 2016; 32:1633–1638.
 40. Qu H, Meng Y-Y, Chai H, *et al.* The effect of statin treatment on circulating coenzyme Q10 concentrations: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Med Res* 2018; 23:57.
 41. Qu H, Guo M, Chai H, *et al.* Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2018; 7:e009835.
 42. Mizuno K, Sasaki AT, Watanabe K, Watanabe Y. Ubiquinol-10 intake is effective in relieving mild fatigue in healthy individuals. *Nutrients* 2020; 12:.
 43. Dzik KP, Kaczor JJ. Mechanisms of vitamin D on skeletal muscle function: oxidative stress, energy metabolism and anabolic state. *Eur J Appl Physiol* 2019; 119:825–839.
 44. Glueck CJ, Abuchaibe C, Wang P. Symptomatic myositis-myalgia in hypercholesterolemic statin-treated patients with concurrent vitamin D deficiency leading to statin intolerance may reflect a reversible interaction between vitamin D deficiency and statins on skeletal muscle. *Med Hypotheses* 2011; 77:658–661.
 45. Khayznikov M, Hemachandra K, Pandit R, *et al.* Statin intolerance because of myalgia, myositis, myopathy, or myonecrosis can in most cases be safely resolved by vitamin D supplementation. *North Am J Med Sci* 2015; 7:86–93.
 46. Taylor BA, Lorson L, White CM, Thompson PD. Low vitamin D does not predict statin associated muscle symptoms but is associated with transient increases in muscle damage and pain. *Atherosclerosis* 2017; 256:100–104.
 47. Ren L, Xuan L, Han F, *et al.* Vitamin D supplementation rescues simvastatin induced myopathy in mice via improving mitochondrial cristae shape. *Toxicol Appl Pharmacol* 2020; 401:115076.
 48. Schwetz V, Scharnagl H, Trummer C, *et al.* Vitamin D supplementation and lipoprotein metabolism: a randomized controlled trial. *J Clin Lipidol* 2018; 12:588–596e4.
 49. Daily JW, Yang M, Park S. Efficacy of turmeric extracts and curcumin for alleviating the symptoms of joint arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Med Food* 2016; 19:717–729.
 50. Sahebkar A, Saboni N, Pirro M, Banach M. Curcumin: an effective adjunct in patients with statin-associated muscle symptoms? *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017; 8:19–24.
 51. Banach M, Patti AM, Giglio RV, *et al.* The role of nutraceuticals in statin intolerant patients. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72:96–118.
 52. Fogacci F, Banach M, Mikhailidis DP, *et al.* Safety of red yeast rice supplementation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2019; 143:1–16.
 53. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, *et al.* Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 2018; 277:195–203.
 54. Kelly MS, Sulaica EM, Beavers CJ. Role of bempedoic acid in dyslipidemia management. *J Cardiovasc Pharmacol* 2020; 76:376–388.
 55. Thompson PD, Rubino J, Janik MJ, *et al.* Use of ETC-1002 to treat hypercholesterolemia in patients with statin intolerance. *J Clin Lipidol* 2015; 9:295–304.
 56. Colloca L, Barsky AJ. Placebo and nocebo effects. *N Engl J Med* 2020; 382:554–561.
- Una revisión interesante del efecto nocebo.
57. Tobert JA, Newman CB. The nocebo effect in the context of statin intolerance. *J Clin Lipidol* 2016; 10:739–747.
 58. Nelson AJ, Puri R, Nissen SE. Statins in a distorted mirror of media. *Curr Atheroscler Rep* 2020; 22:37.
 59. Smith LE, Webster RK, Rubin GJ. A systematic review of factors associated with side-effect expectations from medical interventions. *Health Expect Int J Public Particip Healthcare Health Policy* 2020; 23:731–758.
 60. Webster RK, Weinman J, Rubin GJ. A systematic review of factors that contribute to nocebo effects. *Health Psychol* 2016; 35:1334–1355.
 61. Kern A, Kramm C, Witt CM, Barth J. The influence of personality traits on the placebo/nocebo response: a systematic review. *J Psychosom Res* 2020; 128:109866.
 62. Pedro-Botet J, Climent E, Benaiges D. Muscle and statins: from toxicity to the nocebo effect. *Expert Opin Drug Saf* 2019; 18:573–579.
 63. Robinson JG. New insights into managing symptoms during statin therapy. *Prog Cardiovasc Dis* 2019; 62:390–394.
 64. South London Cardiovascular Medicines Working Group. LIPIDS guidance on prescribing statins.pdf [Internet]. [cited 11 July 2020]. <http://www.lambethccg.nhs.uk/news-and-publications/meeting-papers/south-east-london-area-prescribing-committee/Documents/Cardiovascular%20Disease%20Guidelines/LIPIDS%20Guidance%20on%20prescribing%20statins.pdf>. [Accessed 2 october 2020].
 65. Mancini GBJ, Baker S, Bergeron J, *et al.* Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Consensus Working Group Update. *Can J Cardiol* 2016; 32(Suppl 7):S35–S65.
 66. Kajinami K, Tsukamoto K, Koba S, *et al.* Statin Intolerance Clinical Guide 2018. *J Atheroscler Thromb* 2020; 27:375–396.
 67. Chien S-C, Chen P-S, Huang Y-H, *et al.* 2019 Taiwan Society of Lipids and Atherosclerosis expert consensus statement on statin intolerance. *J Formos Med Assoc* 2019; 118:1385–1392.
 68. Mach F, Baigent C, Catapano AL, *et al.* ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41:111–188.
 69. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, *et al.* Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its nonrandomised nonblind extension phase. *Lancet Lond Engl* 2017; 389:2473–2481.

Cuestionario de acreditación

Acreditación solicitada a la Comisión de formación continuada para las profesiones sanitarias de la Comunidad de Madrid.

Para realizar la evaluación del curso debe acceder a la página www.cursocurrentopinionendocrinology.com

Recuerde que para obtener la acreditación deberá contestar correctamente a un 80% de las preguntas.

1. ¿Cuál de los siguientes no es cierta sobre la determinación de magnitudes lipídicas en situación de no ayuno?

- A. Refleja mejor el estado fisiológico normal de la mayoría de individuos.
- B. Ofrecen unas asociaciones con el riesgo de ECV similares e incluso superiores a las de las determinaciones en ayuna.
- C. Los objetivos terapéuticos establecidos para el C-no-HDL y la apolipoproteína B son superiores a los establecidos para la determinación en ayunas.
- D. Los valores de colesterol total y cLDL, muestran una variación mínima en relación con el estado de ayuno.

2. Sobre la determinación de triglicéridos en situación de no ayuno, indique la falsa:

- A. Las concentraciones de triglicéridos alcanzan un máximo a las 4–6 h de una comida.
- B. En general se considera triglicéridos elevados en el análisis sin estar en ayunas como un valor de al menos 175 mg/dl (≥ 2 mmol/l).
- C. Con valores de triglicéridos > 400 mg/dl (4,5 mmol/l), el cálculo de Friedewald para la determinación del cLDL es inexacto.
- D. Existe consenso sobre la determinación en ayunas cuando los triglicéridos son ≥ 175 mg/dl.

3. Con la determinación de las magnitudes lipídicas en situación de no ayuno, indique la falsa:

- A. Se recomienda evitar los productos de *fast food* antes de la extracción de sangre.
- B. No ofrece ventajas en los pacientes con diabetes.
- C. En los pacientes con quilomicronemia primaria o hipertrigliceridemia grave, se debe realizar la determinación en ayunas.
- D. Puede mejorar la eficiencia y los costes del sistema de asistencia sanitaria.

4. De las siguientes alteraciones, indique la que no es característica de la dislipemia diabética:

- A. Elevación de las concentraciones de triglicéridos y de apolipoproteína B.
- B. Reducción de la concentración del colesterol-HDL y aumento de las del colesterol-LDL.
- C. Aumento de las lipoproteínas residuales ricas en triglicéridos.
- D. Aumento de las partículas de LDL pequeñas y densas.

5. Sobre la reducción de los lípidos en los pacientes con diabetes:

- A. Las recomendaciones de las guías se basan en ensayos clínicos realizados en pacientes sin diabetes, ya que son escasos los realizados en pacientes con diabetes.
- B. No existe evidencias sólidas que indiquen que una reducción intensiva de las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B reduzca el riesgo de ECVA en pacientes con diabetes.
- C. La reducción intensiva de los lípidos consigue reducciones del riesgo absoluto mayor en los pacientes con diabetes respecto a los pacientes sin diabetes.
- D. Todas son ciertas.

6. Sobre el tratamiento farmacológico de la dislipemia en los pacientes con diabetes:

- A. El tratamiento con estatinas continúa siendo la piedra angular del manejo lipídico en los pacientes con diabetes.
- B. Los efectos del éster etílico de EPA puro en la ECVA se han relacionado exclusivamente con la reducción de los triglicéridos.
- C. Los efectos del éster etílico de EPA puro en la ECVA se consideran totalmente independientes de la reducción de triglicéridos.
- D. En ensayos clínicos los pacientes con diabetes obtienen un menor beneficio absoluto con ezetimiba y con inhibidores de la PCSK9, respecto a los pacientes sin diabetes.

7. Sobre la determinación de la apolipoproteína B, indique la falsa:

- A. Es un indicador del riesgo cardiovascular y de la idoneidad del tratamiento hipolipemiante más exacto que el cLDL.
- B. Puede medirse de forma rápida con el empleo de métodos automáticos estandarizados.
- C. La determinación sistemática de la apoproteína B tendría un efecto muy marcado en los costes de la asistencia.
- D. Integra la información de las determinaciones de colesterol total, cLDL, cHDL, triglicéridos y c-no-HDL.

8. De los siguientes enunciados, indique la falsa:

- A. La apolipoproteína B refleja el número total de partículas de VLDL y LDL y el c-no-HDL la masa total de colesterol existente en estas partículas.
- B. La apoB es un indicador del riesgo cardiovascular más exacto que el C-no-HDL.
- C. Cuando el C-no-HDL o el C-LDL son bajos pero la apoB es alta, el riesgo cardiovascular es bajo.
- D. La hiperlipoproteinemia de tipo III se caracteriza por una apoB plasmática normal con triglicéridos y colesterol elevados.

9. Los síntomas musculares observados en pacientes tratados con estatinas, indique la falsa:

- A. Los síntomas musculares asociados a las estatinas (SAMS) suelen ser simétricos y tiene clara relación cronológica con el inicio y supresión de la estatina.

- B. El efecto nocebo o síntomas musculares no relacionados con el tratamiento no suelen cumplir criterios que apoyen la relación.
- C. La intolerancia “verdadera” a las estatinas se establece cuando los SAMS estén asociados a un aumento de la CPK.
- D. La miopatía autoinmune necrosante, se debe a la formación de anticuerpos dirigidos contra la HMG-CoA reductasa.

10. Indique la respuesta falsa sobre el manejo de los pacientes con síntomas musculares asociados a las estatinas:

- A. Los SAMS constituyen la causa más frecuente de reducción de la dosis y suspensión del tratamiento con una estatina.
- B. La no presencia de SAMS con la levadura roja de arroz en pacientes con intolerancia a las estatinas se debe a la dosis muy baja de estatinas contenida en estos productos y la percepción de que se trata de un producto “natural”.
- C. La relación médico-paciente comunicativa y eficaz es la estrategia más eficaz para reducir el efecto nocebo.
- D. Está justificado el empleo de suplementos de vit-D y Coenzima Q10 para prevenir o aliviar los síntomas de SAMS.

Por cortesía de:

