

El tratamiento del colesterol es inadecuado en pacientes diabéticos de Buenos Aires: independientemente de la fórmula utilizada, las cifras no coinciden

Cholesterol is inadequately treated in diabetic patients from Buenos Aires: Independently from the formula we use numbers do not match

RAÚL D. SANTOS^{1, 2, 3}

La diabetes tipo 2 (DT2) está asociada a un riesgo dos veces mayor de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) respecto de la población normal. (1, 2) Si no se controlan los factores de riesgo, hasta un 70% de personas con DT2 morirán a causa de enfermedades cardiovasculares. (3) Entre los distintos factores involucrados en el desarrollo de la DT2, la dislipemia aterogénica juega un papel fundamental. No solo la lipoproteína de baja densidad (LDL) sino también los restos de quilomicrones ricos en colesterol y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) son causales del desarrollo de la placa aterosclerótica y sus complicaciones. Este conocimiento proviene de la evaluación sólida de cientos de miles de individuos involucrados en estudios clásicos prospectivos, observacionales, pero aún más importante de estudios de aleatorización Mendeliana y ensayos clínicos, controlados y aleatorizados. (4, 5)

Tomando en cuenta la contundente e indiscutible evidencia presentada, cuando se trata de ciencia seria, existe consenso entre las sociedades médicas en considerar que las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B (ApoB) deben reducirse considerablemente para prevenir la ECVA en sujetos con DT2. Para ello, el colesterol LDL, o el concepto más intuitivo de colesterol no HDL (es decir, el colesterol transportado por lipoproteínas que contienen la ApoB proaterogénica) se usan como sus sustitutos y son el blanco de la terapia para su reducción. De hecho, las guías europeas y americanas recientes recomiendan una reducción aún más agresiva del colesterol-LDL, sobre la base resultados con ezetimibe y/o inhibidores de PCSK9 en combinación con estatinas. (6, 7)

La implementación del control de factores de riesgo, incluyendo la dislipemia, reduce las complicaciones cardiovasculares en la diabetes. (8, 9) Desafortunadamente, a pesar de esta irrefutable evidencia, la mayoría de los individuos con riesgo alto o muy alto de ECVA,

incluyendo los pacientes diabéticos en prevención secundaria, no son tratados adecuadamente. (10)

En este número de la Revista Argentina de Cardiología, Masson y colaboradores (11) muestran el tratamiento inadecuado de la dislipemia en pacientes de alto riesgo de Buenos Aires, un hecho que desgraciadamente no difiere mucho del de Europa, Estados Unidos o países en desarrollo. (10, 12). Los autores demuestran en su estudio transversal que independientemente del cálculo matemático para estimar el colesterol LDL (un parámetro que lamentablemente no está bien cuantificado a pesar de los avances en química clínica), este está muy mal controlado en pacientes con DT2 en los diferentes niveles de riesgo de ECVA. Las mismas consideraciones se aplican al colesterol no HDL. En pacientes con un evento previo de ECVA, aproximadamente 2/3 presentó colesterol LDL calculado mediante la fórmula de Friedewald y colesterol no LDL que no cumplían las guías de prevención argentinas (< 70 mg/dl y < 100 mg/dl, respectivamente). Cuando se utilizó la fórmula desarrollada por Martin y colaboradores (13) para mejorar la estimación de colesterol LDL, especialmente cuando los triglicéridos son > 150 mg/dl o cuando el colesterol transportado por LDL es < 100 mg/dl, (14) un 21% más de los pacientes ingresó en la categoría de colesterol LDL no controlado. En pacientes en prevención primaria, pero con riesgo de ECVA elevado (DT2 con otros factores de riesgo o daño de órgano blanco), aproximadamente un 80% no cumplía los objetivos de colesterol LDL y de colesterol no HDL respectivos. Cuando el colesterol LDL se estimó mediante la fórmula de Martin y colaboradores, el 28% de los pacientes cuyo colesterol LDL era < 70 mg/dl con la fórmula de Friedewald, se desplazó fuera de la categoría objetivo. Como se suponía, la discrepancia en la estimación del colesterol LDL fue mayor en aquellos con niveles más altos de triglicéridos, donde la relación clásica 5:1 molar de triglicéridos/colesterol no es más válida.

REV ARGENT CARDIOL 2020;88:4-5. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v88.i1.17141>

VER ARTÍCULO RELACIONADO: Rev Argent Cardiol 2020;88:41-47. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v88.i1.16342>

Dirección para separatas: Av. Dr. Eneas C. Aguiar 44 - 05403-900 Sao Paulo, Brazil - E-mail: rdsf@uol.com.br

¹Lipid Clinic Heart Institute (InCor), Hospital Universitario, Universidad de San Pablo, San Pablo, Brasil

²Hospital Israelita Albert Einstein, San Pablo, Brasil

³International Atherosclerosis Society, Milan, Italia

Además, e independientemente de fórmulas bioquímicas y matemáticas, las estatinas y las dosis de estos medicamentos que agregan en promedio un 20% extra de reducción de eventos cardiovasculares (15) no se prescriben como se recomienda en las guías basadas en evidencia. En el estudio de Masson y colaboradores (11) el 23% y el 67% de los pacientes en prevención secundaria no se encontraban bajo tratamiento con estatinas o con altas dosis de las mismas, respectivamente. En pacientes de alto riesgo con DT2 en prevención primaria, el 38% de los pacientes no estaba recibiendo estatinas mientras que solo el 15% recibía altas dosis según lo recomendado.

Este estudio muestra claramente que existe una brecha entre la teoría y la práctica, que se ensancha utilizando la fórmula contemporánea y robusta de Martin y colaboradores para la estimación de colesterol LDL. (13) Ciertamente, la mejor explicación de los hallazgos de este estudio es el uso inadecuado de estatinas en dosis correctas. Este fenómeno desafortunadamente ocurre en todas partes a pesar de la amplia disponibilidad, bajo costo y acceso a estos medicamentos vitales. Se debería felicitar a los autores por su estudio ya que la evidencia del mundo real es muy importante para planificar programas que mejoren la práctica clínica. El estudio de Masson y colaboradores (11) demuestra claramente que independientemente de la fórmula utilizada las cifras de colesterol lamentablemente no coinciden, y como médicos debemos mejorar nuestra matemática.

Agradecimientos

RDS es receptor de una beca del Consejo Nacional de Investigación y Desarrollo Tecnológico (Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico) (CNPq) #303734/2018-3, Brasil.

Conflictos de interés:

RDS ha recibido honorarios por consultoría, investigación y/o conferencias de: Ache, Amgen, Astra Zeneca, Esperion, Kowa, Novo-Nordisk, Merck, MSD, Pfizer, PTC and Sanofi/Regeneron.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2019 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes* 2019;37:11-34. <https://doi.org/10.2337/cd18-0105>
- Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)
- Bertolucci MC, Moreira RO, Faludi A, Izar MC, Schaan BD, Valerio CM, et al. Brazilian guidelines on prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: a position statement from the Brazilian Diabetes Society (SBD), the Brazilian Cardiology Society (SBC) and the Brazilian Endocrinology and Metabolism Society (SBEM). *Diabetol Metab Syndr* 2017;9:53. <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0251-z>
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E. 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;38:2459-72. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>
- Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, Ginsberg HN, Chapman MJ, Packard CJ, et al. Association of Triglyceride-Lowering LPL Variants and LDL-C-Lowering LDLR Variants With Risk of Coronary Heart Disease. *JAMA* 2019;321:364-73. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.20045>
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.004>
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, 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;41:111-88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med*. 2014;370:1514-23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310799>
- Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2018;379:633-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800256>
- Blom DJ, Santos RD, Daclin V, Mercier F, Ruiz AJ, Danchin N; ICLPS study group. The challenge of multiple cardiovascular risk factor control outside Western Europe: Findings from the International Cholesterol management Practice Study. *Eur J Prev Cardiol* 2019;2047487319871735. <https://doi.org/10.1177/2047487319871735>
- Masson WH, Huerin M, Lobo M, Masson G, Webmaster D, Fernández N, et al. Lipid Goals in Diabetic Patients. Clinical Implications after Application of a New Formula for LDL-cholesterol Calculation. *Rev Argent Cardiol* 2020;88:xx-xx.
- Santos RD. Inadequate control of atherosclerotic cardiovascular disease risk factors in Europe: EUROASPIRE repeats itself. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:820-3. <https://doi.org/10.1177/2047487319831476>
- Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Toth PP, Kwiterovich PO, Blumenthal RS, et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *Jama* 2013;310:2061-8. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.280532>
- Martin SS, Giugliano RP, Murphy SA, Wasserman SM, Stein EA, Ceška R, et al. Comparison of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Assessment by Martin/Hopkins Estimation, Friedewald Estimation, and Preparative Ultracentrifugation: Insights From the FOURIER Trial. *JAMA Cardiol*. 2018;3:749-53. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.1533>
- Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376:1670-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350)