



ORIGINAL

Consenso Delphi sobre el manejo de la dislipidemia en pacientes con alteración del metabolismo de la glucosa: estudio Diana



Juan Pedro-Botet^{a,*}, Vivencio Barrios^b, Vicente Pascual^c, Juan F. Ascaso^d, Aleix Cases^e, Jesús Millán^f, Adalberto Serrano^g y Xavier Pintó^h

^a Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Madrid, España

^c Centro de Salud Palleter, Castellón, España

^d Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario, Universitat de Valencia, Valencia, España

^e Servicio de Nefrología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

^f Cátedra-Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^g Centro de Salud de Repélega, Portugalete, Vizcaya, España

^h Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

Recibido el 18 de diciembre de 2015; aceptado el 21 de diciembre de 2015

Disponible en Internet el 2 de marzo de 2016

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus tipo 2;
Alteraciones del metabolismo de la glucosa;
Enfermedad cardiovascular;
Estatinas;
Hemoglobina glucosilada;
Prevención

Resumen

Objetivos: El objetivo de este estudio fue desarrollar un consenso multidisciplinar mediante el sistema Delphi para establecer recomendaciones clínicas en torno al manejo de la dislipidemia cuando hay una alteración del metabolismo de la glucosa, y la importancia de los factores que se valoran al prescribir y realizar el seguimiento del tratamiento con estatinas.

Métodos: El cuestionario formulado por el comité científico incluyó 4 bloques de preguntas alrededor del paciente dislipidémico con alteración del metabolismo de la glucosa, de los que aquí presentaremos los resultados de los 2 primeros: a) manejo de la dislipidemia; y b) factores que se valoran al prescribir y realizar el seguimiento del tratamiento con estatinas.

Resultados: Con un porcentaje superior al 90% se consensó entre los 497 expertos participantes en el estudio que debía realizarse un cribado de dislipidemia a pacientes con diabetes o prediabetes, y/o con enfermedad cardiovascular o con antecedentes familiares y/u obesidad abdominal y/o hipertensos. En presencia de dislipidemia existe un elevado grado de acuerdo en que la estatina es el tratamiento hipolipidemiante de elección, en cambiarla cuando aparecen efectos secundarios, en la elección de dosis y tipo de estatina según la concentración de colesterol LDL basal del paciente y el objetivo a alcanzar, así como la posible interacción con otros fármacos.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: JPedrobotet@parcdesalutmar.cat (J. Pedro-Botet).

Conclusiones: El cribado de la dislipidemia se realiza principalmente en pacientes con enfermedad cardiovascular o algún factor mayor de riesgo cardiovascular. Al prescribir una estatina los médicos encuestados valoraron fundamentalmente la capacidad de reducción del colesterol LDL y el riesgo de interacciones medicamentosas.

© 2016 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Type 2 diabetes mellitus;
Glucose metabolism disorders;
Cardiovascular disease;
Statins;
Glycosylated hemoglobin;
Prevention

Delphi consensus on management of dyslipidaemia in patients with impaired glucose metabolism: Diana study

Abstract

Objectives: The aim of the present study was to develop a multidisciplinary consensus based on the Delphi system to establish clinical recommendations for the management of dyslipidaemia when hyperglycaemia is present, and the relevant factors that should be taken into consideration when prescribing and monitoring treatment with statins.

Methods: The questionnaire developed by the scientific committee included four blocks of questions about dyslipidaemia in patients with impaired glucose metabolism. The results of the first two blocks are presented here: a) management of dyslipidaemia; b) relevant factors that should be taken into consideration when prescribing and monitoring treatment with statins.

Results: Among the 497 experts who participated in the study, an agreement of over 90% was attained for recommending screening for dyslipidaemia in patients with diabetes or pre-diabetes and/or cardiovascular disease or a family history and/or abdominal obesity and/or hypertension. There was a high degree of agreement that a statin is the lipid-lowering treatment of choice, and that it should be switched when side effects develop. Also, the choice of statin and dose should be made according to baseline LDL cholesterol levels, the target to achieve, and the possible drug-drug interactions.

Conclusions: The screening of dyslipidaemia is primarily conducted in patients with cardiovascular disease, or any major cardiovascular risk factor. When prescribing a statin, physicians mainly focus on the ability to reduce LDL cholesterol and the risk of drug interactions.

© 2016 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa o estatinas son los fármacos hipolipemiantes más ampliamente utilizados, fruto de las numerosas evidencias clínicas de sus beneficios cardiovasculares¹⁻³. Sin embargo, no están exentos de efectos secundarios, que en general dependen del tipo y de la dosis de la estatina empleada, de las características del paciente y de la posible interacción con otros fármacos⁴. De entre los efectos adversos cabe destacar su capacidad de alterar el metabolismo de la glucosa, al que se ha denominado efecto disglucémico, descrito inicialmente en un subanálisis del estudio PROVE-IT⁵ y confirmado en el estudio JUPITER⁶. Posteriormente, diferentes metaanálisis han demostrado un incremento de nuevos casos de diabetes al comparar el tratamiento con estatinas frente a placebo⁷, siendo este incremento aún mayor cuando se analizaba el empleo de estrategias con estatinas de alta intensidad frente a estrategias de menor intensidad⁸. Además, otros subestudios han señalado que las características clínicas del paciente también inflúan en la aparición de nuevos casos de diabetes, siendo más frecuente en aquellos con un mayor número de componentes del síndrome

metabólico^{6,9}. Ello motivó que en 2012 el grupo de trabajo de farmacovigilancia de la *European Medicines Agency* (EMA) publicara una alerta relacionada con el aumento del riesgo de diabetes asociado al tratamiento con estatinas¹⁰. Todo ello tiene una enorme trascendencia si tenemos en cuenta el número creciente de pacientes elegibles para ser tratados con estatinas, según las directrices 2013 del *American College of Cardiology/American Heart Association*¹¹ (ACC/AHA).

Por dicho motivo el presente estudio pretende valorar tanto la diabetogenicidad de las distintas estatinas, como las diferencias que puedan existir entre ellas, de cara a un uso más racional en los pacientes con diabetes tipo 2 o con predisposición a la misma. Con este objetivo, se ha promovido y desarrollado un consenso multidisciplinar mediante la integración de la mejor evidencia disponible y la experiencia de un amplio panel de profesionales de diferentes especialidades médicas que permitiera emitir unas recomendaciones clínicas en los distintos ámbitos asistenciales del sistema sanitario. A continuación, se exponen los resultados concernientes a la opinión de los médicos encuestados sobre el manejo de la dislipidemia, en particular cuando hay una alteración del metabolismo de la glucosa, y los factores que

se tienen en cuenta al prescribir y realizar el seguimiento del tratamiento con estatinas.

Material y método

Diseño del estudio

Se utilizó el método Delphi modificado¹² para conseguir el mayor consenso posible de un amplio panel de médicos expertos en el manejo de la dislipidemia, y en particular en el paciente con alteración del metabolismo de la glucosa. Se trata de una técnica estructurada de consenso profesional a distancia, variante del procedimiento original desarrollado por Dalkey et al.^{13,14}, que mantiene sus principales ventajas (interacción controlada entre los miembros del panel, oportunidad de reflexionar y reconsiderar la opinión propia y validación estadística del consenso logrado) frente a otras alternativas técnicas, y resuelve algunos de sus principales inconvenientes (sesgos de opinión)¹⁵.

Su ejecución requirió 2 rondas sucesivas de una encuesta estructurada cumplimentada a través de una plataforma *online*. Los médicos expertos pudieron contrastar confidencialmente sus opiniones personales con la opinión agregada del panel en el momento de responder a la segunda ronda y reconsiderar, si lo estimaban pertinente, sus criterios iniciales en las cuestiones que no habían sido objeto de consenso.

El estudio se efectuó en 4 fases: a) constitución del comité científico, responsable de la propuesta del panel de expertos y formulación de los ítems de la encuesta; b) constitución de un panel experto de profesionales de 5 especialidades médicas (cardiología, endocrinología, medicina interna, nefrología y medicina familiar y comunitaria), con especial interés y experiencia en el campo de la dislipidemia y de las alteraciones del metabolismo de la glucosa, con la tarea exclusiva de cumplimentar la encuesta; c) encuesta *online* en 2 rondas; y d) recopilación, análisis de resultados y discusión de las conclusiones en sesión presencial del comité científico.

Elaboración del cuestionario

Los autores del presente estudio constituyeron el comité científico del proyecto por su trayectoria y experiencia profesional en este campo. Junto con la colaboración de un asesor metodológico externo elaboraron los contenidos del cuestionario Delphi. Para ello se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica priorizando los metaanálisis/revisiones sistemáticas y otro tipo de síntesis crítica de literatura científica a través de la consulta de bases de datos bibliográficas habituales¹⁶ (MEDLINE, EMBASE y el Índice Médico Español), así como una revisión manual de las referencias bibliográficas obtenidas para identificar otras que pudieran ser de interés a partir de palabras clave como dislipidemia, diabetogenicidad o alteración del metabolismo de la glucosa.

Cada ítem de la encuesta sometido a la valoración del panel se redactó teniendo en cuenta que fuera una aseveración, afirmativa o negativa, a modo de criterio profesional o recomendación clínica, que respondiera a aspectos de interés o controversia en el manejo clínico de los pacientes con dislipidemia y alteración del metabolismo de la glucosa. La versión final del cuestionario incluyó 4 bloques de preguntas,

de los que aquí presentaremos los resultados de los 2 primeros (tablas 1 y 2):

1. Algoritmo de manejo actual de la dislipidemia, y en particular en el paciente con alteración del metabolismo de la glucosa: detección, abordaje terapéutico, control y seguimiento (57 ítems).
2. Opinión sobre la importancia relativa de los factores que se tienen en cuenta al prescribir y realizar el seguimiento del tratamiento con estatinas (39 ítems).
3. Opinión sobre el perfil de las estatinas en el tratamiento de la dislipidemia en el paciente con alteración del metabolismo de la glucosa (16 ítems).
4. Recomendaciones para la selección del tratamiento hipolipidemiante de elección en el paciente con alteración del metabolismo de la glucosa (24 ítems).

Se propuso un solo tipo de escala valorativa para todas las cuestiones, ordinal de tipo Likert de 9 puntos (1: nada de acuerdo/nunca/nada importante/nada necesario/nada apropiada; 9: totalmente de acuerdo/siempre/muy importante/totalmente necesario/totalmente apropiada), según el formato desarrollado en *UCLA-Rand Corporation* para el método de evaluación del uso apropiado de tecnología sanitaria¹⁷. Las categorías de respuesta se describieron mediante calificadores lingüísticos en 3 regiones (1-3: en desacuerdo, nunca/casi nunca, sin importancia, sin necesidad, nada/poco apropiada; 4-6: neutro; 7-9: de acuerdo, casi siempre/siempre, con importancia, con necesidad, muy/totalmente apropiada).

Todas las preguntas debieron ser respondidas, obteniendo así la opinión de todos los panelistas participantes en ambas rondas a todas las cuestiones planteadas. No obstante, en la segunda ronda, solo se consultaron aquellos ítems en los que no se obtuvo consenso en la ronda precedente, es decir aquellas preguntas que no obtuvieron al menos un 80% de respuestas agrupadas en las puntuaciones 1-3 (consenso en el desacuerdo) o 7-9 (consenso en el acuerdo).

Selección del panel experto

Los expertos del panel fueron propuestos por el comité científico con el criterio de ser representantes de su especialidad médica, con toma de decisiones sobre la situación clínica del estudio, reconocimiento profesional por su experiencia y criterio científico (liderazgo en la materia) y especial interés en el ámbito de la dislipidemia. Para su identificación se empleó una estrategia en «bola de nieve» a partir de los contactos personales de los miembros del comité, que a su vez propusieron nuevos candidatos referentes en su entorno profesional¹⁸. Tras este proceso se invitó a 506 profesionales, de los que aceptaron participar 497 expertos procedentes de todas las comunidades autónomas. El trabajo de campo del estudio se desarrolló entre febrero y junio de 2015, empleando el correo electrónico como vía de distribución.

Antes de empezar a contestar el cuestionario los expertos tuvieron que responder una serie de cuestiones sobre la especialidad médica, años de ejercicio profesional, número y características de los pacientes con dislipidemia atendidos, factores que afectan a la diabetogenicidad de las

Tabla 1 Resultados del nivel de acuerdo conseguido acerca de la detección de dislipidemia por los expertos después de las 2 rondas

	En desacuerdo (≤ 3)	Neutro (4-6)	De acuerdo (≥ 7)	p*
<i>A1. Indicar su grado de acuerdo para realizar un cribado de dislipidemia en cada una de las siguientes poblaciones</i>				
Varones antes de los 35 años	42,7	33	24,3	0,2352
Mujeres antes de los 45 años	36,2	36,2	27,6	0,2051
Pacientes con ECV ^a	0,6	4,4	95	0,0022*
Pacientes con diabetes	0,6	3	96,4	0,0065*
Pacientes con prediabetes ^b	0,8	8,9	90,3	0,0008*
Pacientes con hipertensión arterial	0,6	6,6	92,8	0,0352*
Pacientes fumadores	1	14,9	84,1	0,0057*
Pacientes con obesidad abdominal y síndrome metabólico ^c	0,4	5	94,6	0,1736
En presencia de xantomas	1,6	8,7	89,7	0,0001*
En presencia de xantelasmas	1,6	8,9	89,5	0,0002*
En presencia de arco corneal en menores de 45 años	1,6	12,1	86,3	0,0020*
Con antecedentes familiares de ECV precoz ^d	0,4	7,2	92,4	0,0010*
Con antecedentes familiares de dislipidemia	0,6	10,3	89,1	0,0006*
Enfermedad renal crónica ^e	1,2	9,1	89,7	0,1790
<i>A2. En su práctica clínica, ¿cuándo realiza el cribado en estas poblaciones?</i>				
Varones antes de los 35 años	41	36,5	22,5	0,0817
Mujeres antes de los 45 años	35,2	36,8	28	0,0013*
Pacientes con ECV ^a	0,4	7,8	91,8	0,4857
Pacientes con diabetes	0,4	6,6	93	0,1861
Pacientes con prediabetes ^b	3	16,3	80,7	0,7497
Pacientes con hipertensión arterial	1,2	12,1	86,7	0,9171
Pacientes fumadores	5	23,3	71,6	0,3959
Pacientes con obesidad abdominal y síndrome metabólico ^c	1	13,7	85,3	0,8237
En presencia de xantomas	3	18,9	78,1	0,1594
En presencia de xantelasmas	3,2	19,1	77,7	0,2709
En presencia de arco corneal en menores de 45 años	5,4	21,1	73,5	0,0044*
Con antecedentes familiares de ECV precoz ^d	1,8	15,1	83,1	0,9651
Con antecedentes familiares de dislipidemia	2,8	15,9	81,3	0,7697
Enfermedad renal crónica ^e	1,4	17,3	81,3	0,6557
<i>A3. En presencia de dislipidemia, indique su nivel de acuerdo en aquellas situaciones en las que esté indicado el tratamiento farmacológico</i>				
El tratamiento de elección prescrito es la estatina	2,2	8,5	89,3	0,3099
El perfil del paciente (edad, polifarmacia, comorbilidades) influye en la elección de la estatina	2,4	10,7	86,9	0,1478
Según el colesterol LDL basal del paciente y el objetivo a alcanzar se elige la dosis y la estatina	1	8,5	90,5	0,0067*
Se utiliza una estatina potente y a altas dosis cuando la colesterolemia es muy alta, independientemente de la existencia de una alteración del metabolismo de la glucosa	9,5	20,9	69,6	0,1074
Se utiliza una estatina potente y a altas dosis cuando la colesterolemia es muy alta, independientemente de la presencia de diabetes	10,5	18,3	71,2	0,0016*
La estatina de elección ante alteración del metabolismo de la glucosa puede ser cualquiera	55,3	29,6	15,1	0,3854

Tabla 1 (continuación)

	En desacuerdo (≤ 3)	Neutro (4-6)	De acuerdo (≥ 7)	p [*]
La estatina se cambia cuando no se alcanza el objetivo terapéutico	7,6	17,8	74,6	0,0028 [*]
La estatina se cambia cuando aparecen efectos secundarios	2	7,4	90,6	0,4776
La posible interacción con otros fármacos afecta la elección de la estatina	2,2	12,9	84,9	0,1068
La estatina se prescribe prestando atención solo al efecto sobre el colesterol LDL, sin atender al efecto sobre otros parámetros lipídicos	48,4	26,4	25,2	0,1947
A4. Ante un paciente tratado con estatinas, ¿cuándo se determinan los siguientes parámetros en el marco del protocolo de seguimiento de la dislipidemia?				
Colesterol total	0,4	4,2	95,4	0,0976
Colesterol HDL	0,6	5,2	94,2	0,4879
Colesterol LDL	0	3,8	96,2	0,6404
Triglicéridos	0,2	3,6	96,2	0,3309
Presión arterial	0,8	8,5	90,7	0,1169
Glucemia basal	0,2	8,2	91,6	0,2040
HbA _{1c} en pacientes diabéticos	0	6	94	0,2513
HbA _{1c} en pacientes no diabéticos	40,6	36,5	22,9	0,6377
Función renal	1,6	15,3	83,1	0,1449
Función tiroidea	13,3	38,6	48,1	0,0089 [*]
Peso	1,4	16,1	82,5	0,8474
Perímetro abdominal	6,4	24,3	69,3	0,1257
Cálculo del riesgo cardiovascular	2	15,9	82,1	0,0001 [*]
Enzimas hepáticas	1,8	11,5	86,7	0,9207
CPK	10,7	30,1	59,2	0,3256

CPK: creatinfosfocinasa; ECV: enfermedad cardiovascular; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

^a El término enfermedad cardiovascular hace referencia a cualquiera de sus localizaciones, coronaria, cerebral o arterial periférica.

^b El término prediabetes (alteración del metabolismo de la glucosa) incluye a los pacientes con glucemia basal alterada, intolerancia a la glucosa o con elevaciones de HbA_{1c}, pero sin criterios de diabetes (5,70-6,49%).

^c Obesidad abdominal: perímetro de cintura abdominal > 94 cm de cintura en varones y > 80 cm en mujeres.

^d Antes de los 45 años de los familiares varones de primer grado o de los 55 años en las mujeres.

^e Enfermedad renal crónica (filtrado glomerular estimado < 60 ml/min/1,73 m² y/o albuminuria).

^{*} Diferencias de valoración entre los médicos de atención primaria y especializada.

estatinas y porcentaje de pacientes en los que las diferentes estatinas producirían un efecto diabetogénico.

Análisis e interpretación de resultados

Para analizar la opinión grupal respecto a cada cuestión planteada, y a efectos interpretativos de las preguntas de escala tipo Likert¹⁹, se sistematizó la presentación de las respuestas agrupando el rango de los valores posibles entre 1 y 9, en 3 niveles como muestra la figura 1. Se definió como consenso alcanzado en el desacuerdo o en el acuerdo cuando al menos el 80% de los panelistas había respondido puntuaciones de 1 a 3 (consenso en el desacuerdo) o de 7 a 9 (consenso en el acuerdo), respectivamente.

Los datos fueron analizados de manera global y en función de la especialidad de los médicos participantes, comparando las respuestas de los médicos de atención primaria con los de atención especializada. El análisis comparativo por especialidad se realizó mediante los test de Chi cuadrado o Fisher. Para realizar el análisis comparativo entre ambas rondas se



Figura 1 Escala de puntuación y niveles de acuerdo y desacuerdo.

utilizó el test de Bowker, adaptación del test de McNemar para comparar variables de más de 2 categorías. En ambos casos el nivel de significación estadística establecido fue del 0,05 bilateral.

Resultados

De los 497 expertos que participaron en el estudio el 58% eran médicos con actividad asistencial en atención

Tabla 2 Resultados del nivel de acuerdo conseguido acerca de la importancia de los factores que se tienen en cuenta al prescribir y realizar el seguimiento del tratamiento con estatinas por los expertos después de las 2 rondas

	En desacuerdo (≤ 3)	Neutro (4-6)	De acuerdo (≥ 7)	p*
B1. En el momento de prescribir una estatina, ¿qué importancia tienen las siguientes características para elegir una opción terapéutica?				
Capacidad de reducción del LDL	0	2,6	97,4	0,6628
Capacidad de aumento del HDL	5,8	22,7	71,5	0,0047*
Efectos pleiotrópicos	6,4	34,2	59,4	0,0002*
Efectos diabetogénicos	4,2	30	65,8	0,0010*
Riesgo de interacciones	1,4	17,9	80,7	0,0110*
B2. ¿Qué parámetros considera necesarios valorar en el momento de decidir la estatina a prescribir?				
Colesterol total	2,4	13,5	84,1	0,1839
Colesterol HDL	2	14,5	83,5	0,0002*
Colesterol LDL	0,2	2	97,8	0,5238
Triglicéridos	1,4	15,9	82,7	0,0758
Presión arterial	15,5	34,2	50,3	0,0181*
Glucemia basal	5	18,7	76,3	0,1418
HbA _{1c} en pacientes diabéticos	4,2	15,1	80,7	0,0215*
HbA _{1c} en pacientes no diabéticos	32,2	40	27,8	0,6167
Filtrado glomerular estimado	4	17,3	78,7	0,0521
Excreción urinaria de albúmina	7,4	29,4	63,2	0,2565
Índice de masa corporal	7	30,2	62,8	0,0002*
Perímetro abdominal	9,3	30,2	60,5	0,0001*
Cálculo del riesgo cardiovascular	1,6	8,9	89,5	0,0004*
Enzimas hepáticas	1,8	16,9	81,3	0,0238*
CPK	8,5	21,5	70	0,2030
Edad	3,2	22,8	74	0,0805
Polifarmacia	2	17,7	80,3	0,0111*
B3. ¿Qué parámetros consideraría valorar en el seguimiento después de instaurar el tratamiento con estatinas?				
Colesterol total	1,8	11,7	86,5	0,0415*
Colesterol HDL	1,4	9,1	89,5	0,0424*
Colesterol LDL	0,2	1,4	98,4	0,0549
Triglicéridos	0,8	11,3	87,9	0,6995
Presión arterial	7	28,8	64,2	0,5351
Glucemia basal	1,8	17,1	61,1	0,7343
HbA _{1c} en pacientes diabéticos	1,8	11,5	86,7	0,9207
HbA _{1c} en pacientes no diabéticos	24,4	38,6	37	0,8997
Filtrado glomerular estimado	3	18,9	78,1	0,1699
Excreción urinaria de albúmina	6,6	28,2	65,2	0,2140
Índice de masa corporal	5,4	28,6	66	0,5946
Perímetro abdominal	7,2	30,6	62,2	0,0027*
Cálculo del riesgo cardiovascular	2,4	10,5	87,1	0,0066*
Enzimas hepáticas	1,6	10,9	87,5	0,4492
CPK	5,6	17,5	76,9	0,2366
Edad	4,4	29	66,6	0,0388*
Polifarmacia	2	12,5	85,5	0,9450

CPK: creatinfosfocinasa; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

* Diferencias de valoración entre los médicos de atención primaria y especializada.

primaria, y el 42% en la atención especializada (14% endocrinólogos, 14% internistas, 7% cardiólogos y 7% nefrólogos). Globalmente, el 62% llevaba más de 20 años de actividad profesional y el 80% atendía en promedio a más de 50 pacientes dislipidémicos al mes. Asimismo, más del 60% de los participantes refería que más del 50% de los pacientes atendidos en sus consultas es mayor de 65 años, está poli-medicado o tiene hipertensión arterial. Además, consideran que la presencia de un elevado número de componentes de

síndrome metabólico es el factor que más afecta a la diabetogenicidad de las estatinas, seguido de la hiperglucemia y la obesidad abdominal. A juicio de los encuestados, la simvastatina, la atorvastatina y la lovastatina son las estatinas que se acompañarían de un efecto diabetogénico en un mayor porcentaje de pacientes, situando a la pitavastatina en último lugar.

En las [tablas 1 y 2](#) se detallan los resultados del nivel de consenso conseguido por los expertos tras las 2 rondas. En

términos generales se alcanzó un consenso suficiente en 59 de las 96 cuestiones planteadas.

Con un porcentaje superior al 90% se consensuó que debía realizarse un cribado de dislipidemia a los pacientes con diabetes o prediabetes y/o con enfermedad cardiovascular o con antecedentes familiares y/u obesidad abdominal y/o hipertensos, entre otras características. El porcentaje de acuerdo en la atención primaria, aun siendo elevado (grado de acuerdo > 85%), fue estadísticamente inferior al de la especializada, en concreto para pacientes con diabetes y prediabetes, con hipertensión arterial, con enfermedad cardiovascular y con antecedentes familiares ($p < 0,05$). También hubo acuerdo en la realización de cribado de dislipidemia en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), presencia de estigmas cutáneos como xantomas y arco corneal, antecedentes familiares de dislipidemia y tabaquismo, existiendo mayor acuerdo en la atención especializada comparado con la primaria en todos ellos, excepto en la ERC.

En la práctica clínica, el cribado se realiza casi siempre o siempre en los pacientes de alto riesgo cardiovascular, como aquellos con diabetes, enfermedad cardiovascular, hipertensión, síndrome metabólico o prediabetes, ERC o antecedentes familiares de dislipidemia.

En presencia de dislipidemia, hubo un elevado grado de acuerdo en que la estatina es el tratamiento hipolipemiante de elección, en cambiarla cuando aparecen efectos secundarios, en la elección de dosis y tipo de estatina, según la concentración del colesterol basal de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), del paciente y el objetivo a alcanzar, así como la posible interacción con otros fármacos. Existe mayor acuerdo entre la atención especializada, en lo referente a la elección de la dosis y tipo de estatina, en función del colesterol LDL basal del paciente y el objetivo terapéutico a alcanzar.

En función de la experiencia clínica de los expertos consultados, ante un paciente tratado con estatinas es habitual la determinación de un perfil lipídico completo, la hemoglobina glucosilada (A_{1c}) en los pacientes diabéticos, la glucemia basal, la presión arterial, las enzimas hepáticas, la función renal, el peso y la estimación del riesgo cardiovascular. Por el contrario, la medición del perímetro abdominal, la determinación de la creatinfosfocinasa, la función tiroidea y la hemoglobina A_{1c} en los pacientes no diabéticos siguen sin ser tan habituales como el resto de parámetros.

El 89,7% de los médicos de atención primaria realiza de forma habitual el cálculo del riesgo cardiovascular, siendo estadísticamente superior respecto a los especialistas (71,5%; $p < 0,0001$). En cambio, el estudio de la función tiroidea es más habitual en la atención especializada que en la primaria (49,8% vs. 46,9%; $p = 0,0089$).

La capacidad de reducción del colesterol LDL y el riesgo de interacciones son las características a las que los encuestados concedieron una mayor importancia al prescribir una estatina. A pesar de que no existió acuerdo en la valoración de la importancia de la capacidad de aumentar el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), de los efectos diabetogénicos y pleiotrópicos, los médicos de atención primaria consideraron más relevantes estas propiedades de las estatinas que los especialistas ($p < 0,05$).

En el momento de decidir la estatina a prescribir, los expertos consultados consideraron necesario valorar el

riesgo cardiovascular, los parámetros de colesterolemia, especialmente el colesterol LDL, los triglicéridos, las enzimas hepáticas, la hemoglobina A_{1c} en diabéticos y la polifarmacia. En líneas generales, los médicos de atención primaria otorgaron mayor necesidad de medición de los parámetros mencionados en el momento de decidir la estatina a prescribir, comparado con la atención especializada ($p < 0,05$). A pesar de la falta de acuerdo, la medición del índice de masa corporal, el perímetro abdominal y la presión arterial se consideró más necesaria entre los médicos de atención primaria que entre los de la especializada ($p < 0,05$).

Una vez instaurado el tratamiento farmacológico, los expertos consultados consideraron necesario evaluar durante el seguimiento el perfil lipídico global, las enzimas hepáticas, el cálculo del riesgo cardiovascular, la hemoglobina A_{1c} en los pacientes diabéticos, la polifarmacia y la glucemia basal. La medición de la hemoglobina A_{1c} en no diabéticos siguió siendo el parámetro, en general, menos necesario.

Discusión

En términos generales, el panel de expertos encuestados sobre el manejo de la dislipidemia y los factores a valorar en la prescripción y seguimiento clínico de la terapia con estatinas logró un consenso suficiente en el 61,5% de los contenidos propuestos.

Los ítems del primer bloque del cuestionario estaban destinados al manejo de la dislipidemia en el paciente con alteración del metabolismo glucídico, desde su detección hasta su control. De forma global, podemos afirmar que los médicos encuestados no tienen duda en la detección de dislipidemia en aquellos casos de prevención secundaria, o en los que existen factores mayores de riesgo vascular.

En presencia de dislipidemia el grado de acuerdo fue elevado en lo concerniente a las indicaciones del tratamiento farmacológico. Sin embargo, es de mencionar la existencia de un mayor acuerdo entre la atención especializada en cuanto a la elección de la posología y tipo de estatina según la concentración basal de colesterol LDL del paciente y el objetivo terapéutico a conseguir. Ello puede atribuirse a que en la atención primaria la población demandante de asistencia es muy heterogénea en cuanto al nivel de riesgo cardiovascular, mientras que en la atención especializada la gran mayoría son pacientes de riesgo cardiovascular alto o muy alto.

En el control clínico de los pacientes dislipidémicos tratados con estatinas, el protocolo de seguimiento manifestado por los expertos encuestados estuvo acorde con las guías de práctica clínica. Sin embargo, la falta de consenso en la determinación de la hemoglobina A_{1c} en los pacientes no diabéticos y la función tiroidea merecen un comentario. Con respecto al primer punto es posible que todavía no esté asumida la utilización de la hemoglobina A_{1c} en el diagnóstico de la diabetes, y mucho menos su valoración en la evolución de los pacientes prediabéticos, y ni qué decir como efecto secundario del empleo de estatinas. Ello supone una oportunidad de mejora en la formación continuada de aquellos especialistas que atienden poblaciones de alto riesgo cardiovascular. En este sentido, la *European Society of Atherosclerosis* ha establecido unas

recomendaciones sobre el uso de estatinas en pacientes con alto riesgo de desarrollar diabetes tipo 2²⁰. En ellas se indica que todos los pacientes con un riesgo cardiovascular elevado, en quienes se considere el uso de estatinas, deberían someterse a una evaluación del riesgo de diabetes a 10 años utilizando una puntuación de riesgo validada mediante el cuestionario *Finnish Diabetes Risk Score*. En aquellos pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o un riesgo vascular elevado, y una puntuación de riesgo de diabetes alta o muy alta (por ejemplo una puntuación *Finnish Diabetes Risk Score* ≥ 15), deben medirse los niveles de hemoglobina A_{1c} y/o glucemia plasmática en ayunas antes de iniciar el tratamiento con estatinas, y evaluar de nuevo a los 3 meses del inicio del tratamiento con estatinas. En alusión al segundo punto es también llamativo que el estudio de la función tiroidea fuese más habitual en la atención especializada que en la primaria. Esto puede ser debido a que la función tiroidea no solo debe solicitarse para descartar las formas secundarias de dislipidemia, y especialmente de hipercolesterolemia, sino que es de gran utilidad clínica en los casos de aparente falta de respuesta a las estatinas, y en aquellos con signos de miotoxicidad.

El objetivo del segundo apartado del cuestionario fue conocer qué características clínicas del paciente con dislipidemia son trascendentes para el médico al prescribir una estatina y realizar el seguimiento. Ha quedado patente el acuerdo de que los 2 principales factores al prescribir una estatina fueron su potencia reductora en colesterol LDL y el riesgo de interacciones medicamentosas. A pesar de que no hubo acuerdo en el impacto positivo en colesterol HDL, los efectos diabetogénicos y pleiotrópicos como factores a tener en cuenta al prescribir una estatina, los médicos de atención primaria les concedieron mayor importancia en comparación con los especialistas. Es por tanto llamativo que la atención especializada tenga en menor consideración el efecto diabetogénico de las estatinas. Es muy posible que el especialista sobrevalore la potencia y dosis eficaces de la estatina a escoger, por ser muy superior el beneficio cardiovascular obtenido que el riesgo de nueva aparición de diabetes. Sin embargo, en la actualidad hay datos que apoyan que el efecto diabetogénico de las estatinas también depende del tiempo de exposición a las mismas, incrementándose la aparición de nuevos casos de diabetes, al menos, hasta los 20 años del inicio del tratamiento²¹. Por tanto, y aunque los beneficios de las estatinas superan los riesgos, no hay que subestimar los riesgos a largo plazo de la exposición de las estatinas, y las consecuencias perjudiciales de la diabetes de larga evolución²².

En líneas generales, los médicos encuestados expresaron con claridad que el colesterol LDL es el principal parámetro a tener en cuenta tanto al decidir la prescripción de una estatina, como al valorar la respuesta terapéutica a la misma. Estos resultados están perfectamente alineados con las recomendaciones de las guías europeas del 2012²³ y del Comité Español Interdisciplinar para la Prevención Cardiovascular²⁴. Por su parte, los médicos de atención primaria manifestaron una visión más global del paciente, considerando de mayor necesidad la medición del colesterol HDL y del cálculo del riesgo cardiovascular. Ello puede atribuirse, al menos en parte a que, por lo general, en la atención especializada la mayoría de los pacientes son de alto o muy alto riesgo cardiovascular, y estos son los

que más difícilmente alcanzan los objetivos terapéuticos, tal y como ha demostrado en nuestro medio el estudio EDICONDIS-ULISEA²⁵.

En conclusión, la detección y cribado de la dislipidemia se realizaba principalmente en los pacientes con enfermedad cardiovascular o algún factor mayor de riesgo cardiovascular. Como era de esperar, el tratamiento de elección fue la estatina, siendo el colesterol LDL basal y el objetivo terapéutico a alcanzar el principal criterio para decidir la dosis y potencia de la estatina. En el momento de prescribir una estatina los encuestados valoraron principalmente la capacidad de reducción del colesterol LDL y el riesgo de interacciones medicamentosas, y en menor medida otros factores lipídicos, como los triglicéridos y el colesterol HDL y no lipídicos entre los que cabe considerar las características específicas del paciente (edad, nivel de riesgo vascular, comorbilidades y función renal) y la alteración subyacente del metabolismo hidrocarbonado y potencial diabetogénico de las estatinas.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Esteve ha dado soporte al comité científico para desarrollar las tareas de campo de la encuesta Delphi de este estudio, sin participar en el diseño, análisis de datos, ni en la redacción del presente artículo.

Autoría

Todos los autores de este manuscrito han hecho aportaciones a la idea y diseño o recogida de datos, o en el análisis y la interpretación de estos. También han participado en la redacción del borrador y en la revisión crítica del artículo y han aprobado la versión final para enviar a la revista. Los coordinadores encargados de gestionar todo el proceso, así como de ir implementando las aportaciones de todos los autores, han sido los Dres. J. Pedro-Botet, V. Barrios, V. Pascual y X. Pintó.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

Agradecimientos

A los panelistas encuestados como expertos en la encuesta Delphi. A Adelphi Spain (Barcelona), empresa encargada de

implementar el proyecto, por la asistencia al comité científico en las tareas de diseño del proyecto, análisis estadístico y obtención de resultados finales.

Bibliografía

1. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al., Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
2. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al., Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. 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.
3. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al., Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581-90.
4. Golomb BA, Evans MA. Statin adverse effects: A review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2008;8:373-418.
5. Sabatine MS, Wiviott SD, Morrow DA, McCabe CH, Canon CP. High-dose atorvastatin associated with worse glycemic control: A PROVE-IT TIMI 22 substudy (Abstract). *Circulation*. 2004;110:S834.
6. Ridker PM, Pradhan A, Mac Fadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: An analysis from the JUPITER trial. *Lancet*. 2012;380:566-71.
7. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJM, et al. Statins and risk of incident diabetes: A collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet*. 2010;375:735-42.
8. Preiss D, Rao S, Seshasai SRK, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:2556-64.
9. Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM, DeMicco DA, Kastelein JJP, Messig M, et al. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy effect of baseline risk factors for diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:148-52.
10. European Medicines Agency [Portal de internet] London: EMA; © 1995-2015 EMA Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) December 2011. EMA/CHMP/PhVWP/973945/2011 [consultado 27 Sep 2015]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/docs/enGB/documentlibrary/Report/2012/01/WC500120115.pdf>
11. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2889-934.
12. Dalkey NC. The Delphi method: An experimental study of group opinion. Santa Monica: Rand Corporation; 1969.
13. Dalkey NC, Brown B, Cochran S. The Delphi method, III: Use of self ratings to improve group estimates. Santa Monica: Rand Corporation; 1969.
14. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. Results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med*. 2003;163:2716-24.
15. Peiró S, Portella E. El grupo nominal en el entorno sanitario. *Quaderns de Salut Pública i Administració de Serveis de Salut 1*. València: Escola Valenciana d'Estudis per a la Salut; 2003.
16. Royle P, Waugh N. Literature searching for clinical and cost-effectiveness studies used in health technology assessment reports carried out for the National Institute for Clinical Excellence appraisal system. *Health Technol Assess*. 2003;7:1-51.
17. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lazaro P, et al. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. 2001 [consultado 27 Sep 2015]. Disponible en: http://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR1269.html
18. Goodman LA. Snowball sampling. *Ann Math Stat*. 1961;32:148-70.
19. Caballero F. Informe de resultados Menphis: consenso Delphi sobre la relevancia del manejo de la comorbilidad en el tratamiento del paciente con esquizofrenia. Madrid: Equalmas 5, SL; 2010.
20. Sattar NA, Ginsberg H, Ray K, Chapman MJ, Arca M, Aversa M, et al. The use of statins in people at risk of developing diabetes mellitus: Evidence and guidance for the clinical practice. *Atheroscler Suppl*. 2014;15:1-15.
21. Macedo AF, Douglas I, Smeeth L, Forbes H, Ebrahim S. Statins and the risk of type 2 diabetes mellitus: Cohort study using de UK clinical practice research datalink. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14:85.
22. DuBroff RJ. The statin diabetes conundrum: Short-term gain, long-term risk or inconvenient truth. *Evid Based Med*. 2015;20:121-3.
23. Perk J, de Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al., European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2012;33:1635-701.
24. Lobos Bejarano JM, Galve E, Royo-Bordonada MA, Alegria Ezquerro E, Armario P, Brotons Cuixart C, et al. Posicionamiento del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular y la Sociedad Española de Cardiología en el tratamiento de las dislipidemias. Divergencia entre las guías europea y estadounidense. *Clin Investig Arterioscler*. 2015;27:36-44.
25. Pedro-Botet J, Mostaza JM, Pínto X, Banegas JR. Consecución del objetivo terapéutico del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad en las unidades de lípidos y riesgo vascular de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Investig Arterioscler*. 2013;25:155-63.