



EDITORIAL

Dislipemia aterogénica: una llamada de atención sobre su papel en el riesgo residual

Atherogenic dyslipidemia: A wake-up call on its role in residual risk

Jesús Millán Núñez-Cortés^{a,d,*}, Juan Pedro Botet Montoya^{b,d} y Xavier Pintó Sala^{c,d}

^aDepartamento de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

^bDepartamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

^cServicio de Medicina Interna, Hospital de Bellvitge, Barcelona, España

^dResidual Risk Reduction Initiative

La diabetes es una enfermedad en la que las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y de la insulina se suelen acompañar con frecuencia de otros factores de riesgo cardiovascular, entre los que destacan la obesidad abdominal, la hipertensión arterial y la dislipemia. Este hecho es, en gran parte, responsable de que los pacientes con diabetes tipo 2 fallezcan a causa de enfermedades cardiovasculares, es decir, de complicaciones macrovasculares, en una proporción 2–4 veces superior a los no diabéticos¹. Además, las complicaciones microvasculares, que también son frecuentes en la diabetes tipo 2 (retinopatía, nefropatía y neuropatía), son una causa muy frecuente de morbilidad, discapacidad y pérdida de calidad y años de vida^{2–4}.

La razón para que en la diabetes se produzca un notable aumento de la morbimortalidad cardiovascular es, en gran parte, la dislipemia⁵, que tiene un papel crucial, tal y como se acaba de ratificar una vez más en el estudio Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), en el que, probablemente, los resultados que pueden modificar la práctica clínica están relacionados con este problema. Las estatinas han demostrado ser muy eficaces en la reducción de las concentraciones de los niveles de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y, por consiguiente, del riesgo de padecer complicaciones macrovasculares^{6,7}. Sin embargo, aun cuando se logre un control adecuado del

cLDL con dosis altas de estatinas, el riesgo residual de presentar complicaciones isquémicas sigue siendo alto^{8,9}.

El exceso de triglicéridos, el déficit de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y la presencia de partículas LDL pequeñas y densas (conjunto de alteraciones que se conoce como dislipemia aterogénica) pueden contribuir decisivamente a mantener dicho riesgo residual. De hecho, los grandes ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que en los pacientes de alto riesgo cardiovascular, la hipertrigliceridemia y el déficit de cHDL son determinantes de un elevado riesgo cardiovascular, aun cuando se logren los objetivos más estrictos de control del cLDL (<70 mg/dl) con dosis altas de estatinas^{10,11}.

La dislipemia aterogénica es una alteración metabólica habitual en los pacientes con diabetes tipo 2^{12–14}. Por tanto, las estrategias terapéuticas que aborden el control del riesgo cardiovascular en el paciente diabético han de contemplar las alteraciones de los triglicéridos y del cHDL paralelamente a la reducción del cLDL con estatinas.

El estudio Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

Con objeto de ofrecer nuevas evidencias sobre esta cuestión, que permitieran un mejor planteamiento del tratamiento de los pacientes diabéticos, los institutos nacionales de la salud de los Estados Unidos de América promovieron el estudio ACCORD¹⁵ con el objetivo de

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jesus.millan.nunezcortes@madrid.org
(J.M. Núñez-Cortés).

determinar el beneficio adicional de tratar intensivamente tres factores de riesgo, la hiperglucemia, la hipertensión arterial y la dislipemia, sobre la enfermedad macrovascular y la enfermedad microvascular de los pacientes diabéticos. En el estudio se incluyeron 10.251 individuos con diabetes tipo 2 y un alto riesgo cardiovascular sustentado en la existencia de cardiopatía isquémica previa y/o la presencia de dos o más factores de riesgo adicionales a la diabetes (cLDL elevado, hipertensión arterial, obesidad o tabaquismo). El seguimiento se prolongó durante un tiempo medio de 4,7 años.

El objetivo primario del estudio ACCORD fue valorar conjuntamente la muerte de origen cardiovascular, el infarto no fatal y el ictus no fatal. Los objetivos secundarios fueron la valoración de cada uno de los componentes del objetivo primario de forma independiente y la mortalidad total, los episodios coronarios graves, los ictus totales, la muerte u hospitalización por cardiopatía isquémica y la asociación de revascularización u hospitalización por insuficiencia cardiaca.

Los resultados del estudio, si bien no han confirmado las hipótesis fundamentales, han permitido señalar algunos aspectos que en el futuro pueden tener repercusiones de índole práctica en el manejo intensivo o estándar de los factores considerados en la población diabética.

Control glucémico

Un trabajo previo¹⁶ a los ahora publicados concluyó que la intensificación del control glucémico se acompañaba de un mayor riesgo de muerte (tabla 1). Los resultados comprobados en el estudio determinaron la interrupción del tratamiento hipoglucemiante intensivo al comprobar la mayor mortalidad global, por lo que a partir de ahí no cabe interpretar los resultados que se pudieran obtener con la intensificación sobre el control de la presión arterial o de la dislipemia como influenciados por un distinto grado de control metabólico glicérico.

Sin embargo, en un reciente metaanálisis¹⁷ ese incremento de riesgo detectado en esta rama del estudio ACCORD no se confirma. En consecuencia, los beneficios de un control glucémico más estricto siguen estando sometidos a debate, lo que significa —en la práctica— que no disponemos de argumentos categóricos para plantearnos un objetivo de hemoglobina glucosilada inferior al 6%, sino que —parece desprenderse de tales estudios— el objetivo estándar a la luz de las evidencias científicas habrá de ser una hemoglobina glucosilada inferior al 8%, independientemente de que en subgrupos seleccionados (diabetes de corta duración, sin comorbilidad, esperanza de vida larga) podamos plantearnos ser más estrictos.

Control de la presión arterial

El estudio ACCORD investigó el beneficio potencial de alcanzar una presión arterial inferior a 120 mmHg en comparación con un objetivo de 140 mmHg. No se encontraron diferencias significativas cuando se valoró el objetivo primario y, sin embargo, los efectos adversos atribuibles a la medicación fueron más frecuentes en el grupo tratado intensivamente¹⁸. Un 34% de la población tratada tenía enfermedad cardiovascular previa y podría suceder que en población con un mayor riesgo cardiovascular los resultados fueran diferentes.

Es de destacar que unos objetivos secundarios, la incidencia total de ictus y la incidencia de ictus no fatal, sí resultaron significativamente inferiores en el grupo tratado más intensamente (tabla 2). Sin embargo, el número de pacientes que sería preciso tratar para evitar un ictus resulta elevado: 89 pacientes durante 5 años.

En consecuencia, tampoco en esta parte del estudio encontramos razones poderosas para proponer alcanzar cifras de presión arterial sistólica inferiores a 120 mmHg, ni disponemos en la actualidad de evidencias que avalen la recomendación de cifras inferiores a 130/80 mmHg, como se viene proponiendo desde el 7.º informe de la JNC.

Tabla 1 Mortalidad en relación con control glucémico en diabetes tipo 2

Resultados	Control glucémico estándar (HbA _{1c} : 7,0–7,9%)	Control glucémico intensivo (HbA _{1c} < 6,0%)	Diferencia
Muertes (n)	203	257	54 (p=0,04)
Proporción por 1.000 pacientes/año	11	14	3
Objetivo primario	371	352	19 (p=ns)
Proporción por 1.000 pacientes/año	20	19	1

HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

Tabla 2 Resultados de una intensificación del control de la presión arterial en diabéticos tipo 2

Resultados	Terapia intensiva (proporción/año)	Terapia estándar (proporción/año)	HR (95%); p
Objetivo primario	1,9	2,1	0,88 (0,73–1,06); 0,20
Infarto de miocardio no fatal	1,1	1,3	0,87 (0,68–1,10); 0,25
Ictus total	0,3	0,5	0,59 (0,39–0,89); 0,01
Ictus no fatal	0,3	0,5	0,63 (0,41–0,96); 0,03

HR: hazard ratio.

Control de la dislipemia

Con independencia de los resultados obtenidos en las ramas de intensificación del tratamiento antihipertensivo o de la diabetes, la rama de tratamiento lipídico incluyó a 5.518 pacientes. Se trataba de comparar dos alternativas hipolipemiantes, una de ellas centrada en el tratamiento del cLDL, los triglicéridos y el cHDL mediante el tratamiento combinado con simvastatina y fenofibrato, o con un objetivo centrado exclusivamente en cLDL empleando simvastatina en monoterapia, y en conocer su eficacia en la prevención de los accidentes macrovasculares y las complicaciones microvasculares del paciente diabético¹⁹.

Los resultados globales del estudio ACCORD no han confirmado la hipótesis de que un tratamiento combinado hipolipemiente disminuya la incidencia de episodios cardiovasculares, infarto no fatal e ictus no fatal, por lo que no existen bases para recomendar la asociación habitual de una estatina y un fibrato en los pacientes con diabetes tipo 2²⁰.

En el grupo tratado con terapia combinada se observó un descenso significativo de los triglicéridos y un aumento significativo del cHDL con respecto al grupo tratado con simvastatina en monoterapia. A pesar de ello, no se encontraron diferencias significativas en los resultados valorados como objetivo primario, es decir, la incidencia de accidentes cardiovasculares, infarto no fatal e ictus no fatal, ni en ninguno de los secundarios cuando se analizaron los resultados globales. Cabe reseñar que hubo menos muertes de origen cardiovascular en el grupo tratado con estatina y fenofibrato, pero sin alcanzar diferencia significativa.

En la valoración de esta ausencia de beneficio en la población global del estudio ACCORD, a pesar de los resultados lipídicos, hay que considerar que el análisis de los diferentes subgrupos de pacientes sugiere una importante heterogeneidad de los resultados, con un posible beneficio en aquellos pacientes con un perfil lipídico caracterizado por aumento de los triglicéridos y descenso del cHDL, es decir, con dislipemia aterogénica. En efecto, los accidentes cardiovasculares afectaron a un 17,3% de los pacientes tratados con simvastatina en monoterapia y a un 12,4% de los que fueron tratados con simvastatina y fenofibrato, cuando la cifra de triglicéridos era superior a 204 mg/dl y la cifra de cHDL era inferior a 34 mg/dl, mientras que en el conjunto de la población del ACCORD los accidentes cardiovasculares afectaron al 11,3 y al 10,6%, respectivamente. En la población diabética del estudio ACCORD solo el 17% presentaba una dislipemia aterogénica y más del 80% de los pacientes no tenía un exceso de triglicéridos o un déficit de cHDL que debiera ser tratado de acuerdo con las recomendaciones actuales. Otra circunstancia relacionada con la ausencia de beneficio de la terapia combinada en la población global del estudio ACCORD puede haber sido la baja incidencia de enfermedad cardiovascular, inferior a la prevista en el cálculo del tamaño muestral, debido probablemente al diseño factorial del ensayo clínico y al tratamiento global y enérgico del riesgo vascular en esta población. Desde un punto de vista práctico, se deduce que en los pacientes diabéticos con dislipemia aterogénica la reducción adicional de riesgo atribuible a la asociación de fenofibrato con simvastatina es del 31% con respecto a la monoterapia con simvastatina, y que deberían ser tratados

20 pacientes durante cinco años en esas circunstancias para prevenir un accidente cardiovascular. Dichos resultados entrarían dentro de lo que hoy se considera costeefectivo en términos de economía sanitaria.

Este hecho es de una gran trascendencia clínica si consideramos que, de acuerdo con los datos del estudio, el riesgo cardiovascular atribuible a la dislipemia caracterizada por un aumento de los triglicéridos y un descenso del cHDL es un 70% superior al de los diabéticos que no presentan dicha alteración lipídica. Y todo ello, a pesar de alcanzar unas concentraciones medias de cLDL de 80 mg/dl. En consecuencia, los resultados del estudio ACCORD sugieren que el tratamiento global de la dislipemia aterogénica de los pacientes diabéticos mediante la asociación de fenofibrato, a los pacientes que son tratados con estatinas, disminuye la incidencia de enfermedades cardiovasculares y es rentable desde el punto de vista del gasto sanitario.

En el estudio ACCORD la dislipemia no era muy frecuente y probablemente el buen control glucémico de los pacientes incluidos en la rama lipídica del estudio tuvo influencia en este hecho. En todo caso, dado el gran número de diabéticos, la importancia cuantitativa de la dislipemia diabética —en términos de número de enfermos afectados— es un problema de atención sanitaria de gran envergadura.

Adicionalmente, y en lo que se refiere a los resultados sobre microangiopatía, la incidencia de microalbuminuria y/o macroalbuminuria durante el estudio fue significativamente inferior en el grupo tratado con la terapia combinada. Así, durante el estudio un 42% desarrolló microalbuminuria (30–300 mg de albúmina/g de creatinina) y un 12% desarrolló macroalbuminuria (>300 mg de albúmina/g de creatinina) en el grupo tratado con estatina sola, mientras que en el grupo tratado con estatina y fibrato fueron un 38 y un 10%, respectivamente.

En lo que respecta a la seguridad, no hubo diferencias en eventos adversos y únicamente se detectó un aumento significativo (el 0,6 vs. el 0,2%) en la elevación de ALT (superior o igual a 5 veces su valor normal) o de la creatinina durante el primer año, permaneciendo estable después.

Consideraciones prácticas

A pesar de que la intensificación sobre el control glucémico y la presión arterial no ha permitido ofrecer resultados que, de forma categórica, obliguen a contemplar esta estrategia terapéutica en el paciente diabético, el análisis de los resultados del estudio ACCORD permite orientar un abordaje terapéutico más individualizado de la dislipemia del paciente diabético²¹, y ello sí ha supuesto un avance. Así, el grupo de población diabética que se puede beneficiar de un tratamiento combinado frente a cLDL, cHDL y triglicéridos, no sería otro que aquel que presenta una dislipemia previa, y no la población diabética en general de forma indiscriminada, tal como se indica en las conclusiones contenidas en el resumen del artículo original en el que se presentan los resultados del estudio ACCORD. En ellas se indica que los resultados del estudio ACCORD no apoyarían «el uso rutinario de la combinación de simvastatina con fenofibrato» en los pacientes diabéticos. Dado que el

Tabla 3 Resultados (disminución de accidentes cardiovasculares) con el empleo de fibratos en dislipemia aterogénica

Ensayo (fármaco)	Objetivo primario: grupo total (p)	Subgrupo con criterios lipídicos	Objetivo primario: subgrupo
HHS (gemfibrozil)	-34% (0,02)	TG > 200 mg/dl cLDL-/cHDL > 5,0 mg/dl	-71%
BIP (bezafibrato)	-7,3% (0,24)	TG > 200 mg/dl	-39,5%
FIELD (fenofibrato)	-11% (0,16)	TG > 204 mg/dl cHDL < 42 mg/dl	-27%
ACCORD (fenofibrato)	-8% (0,32)	TG > 204 mg/dl cHDL < 34 mg/dl	-31%

ACCORD: action to control cardiovascular risk in diabetes; cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos.

beneficio sólo se extiende a los pacientes diabéticos con dislipemia previa, el estudio aporta evidencias a favor de la importancia de establecer objetivos terapéuticos en las tres fracciones lipídicas fundamentales: cLDL, cHDL y triglicéridos y ofrece una base racional para el empleo de fármacos más allá del simple control del cLDL en el grupo de pacientes diabéticos con otras alteraciones previas del perfil lipídico.

Los fibratos han demostrado previamente en distintos estudios un beneficio clínico sobre la macroangiopatía y los episodios cardiovasculares derivados de ella, cuando se han utilizado en pacientes con diabetes tipo 2, síndrome metabólico o dislipemia aterogénica (hipertrigliceridemia y/o cHDL bajo)²²⁻²⁵ (tabla 3). Adicionalmente, y al igual que ha ocurrido en el estudio ACCORD, se ha podido comprobar previamente un beneficio con fenofibrato en la microangiopatía diabética^{26,27}. Además, la asociación de fenofibrato con estatinas ya se había demostrado segura sin las interacciones farmacodinámicas que caracterizan al gemfibrozilo²⁸, por lo que la incidencia de rabiomólisis con estatina asociada a fenofibrato es inferior a un caso por un millón y 15 veces inferior a la asociación de gemfibrozilo²⁹.

En los últimos dos años, una organización académica independiente, el Residual Risk Reduction Initiative, se ha focalizado en estudiar y llegar a conclusiones prácticas sobre el tratamiento de la dislipemia aterogénica como parte del riesgo residual de origen lipídico que presentan los pacientes tratados con estatinas³⁰. El estudio ACCORD añade más evidencias sobre la importancia de reducir este riesgo residual —por otra parte elevado—, lo cual es consistente con las recomendaciones internacionales de tratar las alteraciones de los triglicéridos y del cHDL que persisten después de haber normalizado el cLDL en los pacientes de alto riesgo cardiovascular.

Bibliografía

- Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229-34.
- Solomon RJ, Roshan B. Diabetic nephropathy. En: Johnston MT, Veves A, editores. *Diabetes and cardiovascular disease*, 2 ed. Totowa, Nueva Jersey: Humana Press Ltd.; 2005. p. 367-80.
- Donnelly R, Emslie-Smith AM, Gardner ID, Morris AD. ABC of arterial and venous disease: Vascular complications in diabetes. *BMJ*. 2000;320:1062-6.
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIH. Disponible en: <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/statistics/index>.
- International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*, 2nd ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2007. Disponible en: www.eatlas.idf.org/Prevalence.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al.; on behalf of the CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the collaborative atorvastatin diabetes study (CARDS): Multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-96.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: A randomised placebo controlled trial. *Lancet*. 2003;361:2005-16.
- Cholesterol Treatment trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: A meta-analysis. *Lancet*. 2008;371:117-25.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35.
- Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Rav KK, Braunwald E, et al. Impact of triglyceride levels beyond low density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in PROVE-IT TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:724-30.
- Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007;357:1301-10.
- Rydén L, Standl E, Bartnik M. Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases: Executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007;28:88-136.
- Shaw JE, Chisholm DJ. Epidemiology and prevention of type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Med J Aust*. 2003;179:379-83.
- Assmann G, Schultze H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerosis coronary artery disease (the PROCAM experience). *Am J Cardiol*. 1992;70:733-7.
- Buse JB, Bigger JT, Byington RP, Cooper LS, Cushman WC, Friedewald WT, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in

- Diabetes (ACCORD) trial: Design and methods. *Am J Cardiol.* 2007;99:21i–33i.
16. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545–59.
 17. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2009;373:1765–72.
 18. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1575–85.
 19. Ginsberg HN, Bonds DE, Lovato LC, Crouse JR, Elam MB, Linz PE, et al. Evolution of the lipid trial protocol of the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol.* 2007;99:56i–67i.
 20. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1563–74.
 21. Nilsson PM. ACCORD and risk-factor control in type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2010;362:1628–9.
 22. Koskinen P, Mänttari M, Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Frick MH. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care.* 1992;15:820–5.
 23. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Nelson DB, Elam MB, Schaefer EJ, et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: Subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med.* 2002;162:2597–604.
 24. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, Tanne D, Boyko V, Behar S. Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Arch Intern Med.* 2005;165:1154–60.
 25. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study). *Lancet.* 2005;366:1849–61.
 26. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study). *Lancet.* 2007;370:1687–97.
 27. Rajamani K, Coman PG, Li LP, Best JD, Voysey M, D’Emden MC, et al. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): A prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373:1780–8.
 28. Prueksaritanont T, Tang C, Qiu Y, Mu L, Subramanian R, Lin JH. Effects of fibrates on metabolism of statins in human hepatocytes. *Drug Metab Dispos.* 2002;30:1280–7.
 29. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol.* 2005;95:120–2.
 30. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al. The Residual Risk reduction Initiative: A call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Diab Vasc Dis Res.* 2008;5:319–35.