

¿Cómo debe hacerse la detección y el seguimiento de la dislipemia del paciente diabético?

José Luis Torres Baile

Médico de familia y de Medicina Preventiva y Salud Pública. Centro de Salud Rodríguez Paterna. Logroño (La Rioja)

La principal causa de muerte en los pacientes diabéticos es la enfermedad cardiovascular (ECV), y dentro de esta la cardiopatía isquémica. Las personas con diabetes mellitus tipo 2 presentan un riesgo cardiovascular (RCV) superior al de las no diabéticas y tienen un peor pronóstico tras sufrir un primer infarto agudo de miocardio. Pero no todos los diabéticos tienen el mismo riesgo, de ahí la importancia de realizar un abordaje integral de todos los factores de RCV para reducir las complicaciones macrovasculares.

Los factores de riesgo modificables más importantes para el desarrollo de arteriosclerosis y por lo tanto de ECV son el tabaquismo, la hipertensión arterial, la diabetes y la hipercolesterolemia. La dislipemia es más frecuente en las personas diabéticas. Las alteraciones más comunes en estos pacientes son un descenso del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), un aumento de los triglicéridos y alteraciones variables del colesterol total (CT) y del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), habitualmente elevados. Pero también existen alteraciones cualitativas que hacen que estas lipoproteínas sean más aterogénicas, lo que favorece el desarrollo de la placa de ateroma.

El riesgo de enfermedad coronaria está relacionado con los niveles de colesterol, es gradual y continuo a partir de niveles bajos de CT, sin que exista un umbral de seguridad.

Desde las consultas de Atención Primaria es importante el abordaje sistemático de todos los factores de RCV y, por tanto, de la hipercolesterolemia, por lo que se ha de realizar un perfil lipídico a los pacientes que presenten factores de riesgo de desarrollar una ECV.

Para la detección de una dislipemia en población general el Programa de Actividades Preventivas en Atención Primaria de Salud¹ establece que no hay evidencias suficientes para determinar un rango de edad y una periodicidad concreta para realizar el colesterol sérico en población sana, por lo que la actitud más razonable es incluirla en cualquier análisis de

sangre solicitado al paciente, con una periodicidad mínima de cuatro años. Esta periodicidad es aplicable a las personas con RCV bajo y cada control debería servir para reevaluar el RCV.

El grupo de trabajo de dislipemias de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria² aconseja también realizar una determinación del perfil lipídico independientemente de la edad en determinadas situaciones consideradas de riesgo (tabla 1).

Tabla 1. Determinación del perfil lipídico independientemente de la edad en pacientes considerados de riesgo

Cuando el paciente presenta:

- Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica o muerte súbita precoz
- Antecedentes familiares de hiperlipemia
- Signos que sugieren hiperlipemia: xantomas, xantelasmas, arco corneal precoz, lipemia retinal, etc.
- Diabetes y otras situaciones de mala tolerancia a la glucosa
- Presencia de otros factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, consumo de tabaco, obesidad abdominal

La Asociación Americana de Diabetes³ recomienda una medición del perfil lipídico en el momento del diagnóstico y evaluación inicial, y periódicamente (cada uno o dos años) a partir de los 40 años de edad. En caso de que el perfil lipídico esté dentro de los límites deseables (c-LDL < 100 mg/dl, c-HDL < 50 mg/dl y triglicéridos < 150 mg/dl), la evaluación puede repetirse cada dos años.

TÉCNICA PARA LA DETERMINACIÓN DEL PERFIL LIPÍDICO

La Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular⁴ establece una serie de medidas para reducir y controlar la variabilidad preanalítica (tabla 2).

Tabla 2. Recomendaciones para la determinación de lípidos

1. El individuo debe mantener la dieta habitual y el peso estable durante las 2-3 semanas previas a la extracción
2. Los niveles de ejercicio físico, consumo de tabaco e ingesta de alcohol no se modificarán durante las 2-3 semanas previas a la extracción
3. Se deben evitar los ejercicios intensos las 24 horas previas a la extracción
4. Se debería suspender cualquier medicación no imprescindible, por lo menos, un mes antes de la extracción
5. El diagnóstico se hará preferiblemente en sujetos sin enfermedad en fase o en proceso agudo. Hay que realizar las determinaciones después de transcurrir tres semanas tras una enfermedad intermitente o tres meses tras una enfermedad grave
6. Para reflejar los valores usuales de lípidos de una persona tras un infarto agudo de miocardio, la analítica debe realizarse durante las primeras 24 horas posteriores al infarto o después de los tres meses
7. Los resultados obtenidos en una mujer embarazada solo serán valorables tras la lactancia
8. El ayuno previo de 12 a 14 horas es indispensable para el diagnóstico y seguimiento de las dislipemias. Eventualmente, y solo para el cribado, las medidas de colesterol y c-HDL se pueden realizar utilizando muestras de pacientes que no han realizado el ayuno previo
9. Los cambios posturales pueden afectar a las concentraciones de los lípidos, por lo que se debe realizar la extracción de sangre siempre con el paciente en la misma posición
10. El torniquete no debe estar puesto más de 1 minuto durante la venopunción
11. La determinación se realizará en el suero obtenido al centrifugar la sangre en condiciones refrigeradas, antes de que transcurran dos horas de su toma
12. Lo ideal es realizar la medición el día de la extracción. Si no fuera posible, se puede conservar la muestra separada y preservada de la luz teniendo en cuenta los límites de estabilidad de la magnitud que se va a medir
13. Para establecer la concentración habitual de lípidos del paciente y antes de tomar una decisión, se debe realizar la extracción de dos muestras de sangre como mínimo, con un intervalo de una semana, y considerar el valor medio

c-HDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad.

Entre las recomendaciones para la determinación de lípidos establece como indispensable el ayuno previo de 12 a 14 horas para el diagnóstico y seguimiento de las dislipemias. En el caso del cribado admite la posibilidad de hacer el análisis sin haber realizado el ayuno previo.

La mayoría de las guías de práctica clínica recomiendan también determinar el perfil lipídico en ayunas. Sin embargo, hay un debate sobre la necesidad de estar en ayunas o no previamente a la realización del análisis. Se ha comprobado que la diferencia en los niveles de CT, c-LDL y c-HDL obtenidos con el paciente en ayunas o no varían muy poco, mientras que los triglicéridos pueden hacerlo entre un 20 y un 30 %. Además hay datos que avalan que el estado posprandial es mejor predictor del RCV que el estado de ayunas.

Se ha publicado en la revista *Circulation*⁵ un estudio realizado con personas pertenecientes a la National Health and Nutrition Examination Survey III en el que un total de 16 161 pacientes fueron estratificados sobre la base de estar en ayunas menos de 8 horas o igual o más de 8 horas y seguidos durante una media de 14 años. Los autores concluyen que la determinación del c-LDL sin

estar en ayunas tiene un valor pronóstico similar a la obtenida en ayunas en cuanto a mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular. Sugieren que en futuras guías de práctica clínica debería reevaluarse la recomendación de que los pacientes estén en ayunas para analizar el perfil lipídico.

La guía del National Institute for Health and Care Excellence⁶ propone la posibilidad de realizar el seguimiento anual de la dislipemia mediante la determinación del perfil lipídico sin estar en ayunas y utilizar el colesterol no-HDL.

Es cierto que los estudios publicados que relacionan el nivel de lípidos con la ECV se han hecho con determinaciones realizadas en ayunas, pero el debate es interesante, ya que, si no se precisara estar en ayunas para realizar el análisis, podría obtenerse la muestra de sangre a cualquier hora del día y, de ese modo, se evitarían molestias a los pacientes y probablemente sería más costo-efectivo. Además, en personas con diabetes tipo 1 o con diabetes tipo 2 en tratamiento con insulina o sulfonilureas la necesidad de un ayuno previo de 12 horas antes de la analítica aumenta el riesgo de hipoglucemias.

SEGUIMIENTO DEL PACIENTE DISLIPÉMICO

Para el diagnóstico se recomienda un mínimo de dos determinaciones del perfil lipídico. Una vez diagnosticado el paciente, iniciaremos los cambios necesarios en el estilo de vida. Si estos cambios no son suficientes para mantener los valores lipídicos en un rango considerado normal, pautaremos el tratamiento farmacológico. A partir de este momento hay dos tendencias principales respecto al seguimiento: pautar estatinas en dosis moderadas-altas y no realizar controles del perfil lipídico posteriormente o hacerlo de manera individual para comprobar, por ejemplo, la adherencia al tratamiento o la eficacia del mismo.

1. Pautar estatinas y no realizar controles periódicos: los partidarios de esta opción recomiendan tratar con estatinas en dosis moderadas o altas en función del RCV del paciente cuando las cifras de CT o de c-LDL son altas o si padece una ECV^{6,7}. Entre otras razones, argumentan que los objetivos recomendados de c-LDL o de colesterol no-HDL en determinadas guías clínicas no provienen de ensayos clínicos aleatorizados y controlados donde se haya titulado la medicación hasta alcanzar un objetivo determinado de c-LDL o de colesterol no-HDL. Además esta opción simplifica el tratamiento, el médico no tiene que estar controlando los niveles de c-LDL, ya que el paciente estará bien tratado porque llevará una dosis apropiada de estatina.
2. Realizar controles periódicos del perfil lipídico y titular estatinas hasta conseguir el objetivo propuesto: los defensores de esta opción también proponen iniciar el tratamiento de la dislipemia ante las mismas situaciones clínicas que en el apartado anterior, pero titulado la dosis de estatinas hasta conseguir el objetivo de c-LDL menor de 100 mg/dl en prevención primaria o menor de 70 mg/dl en prevención secundaria. Si ello no es posible, recomiendan como objetivo opcional una reducción entre el 30-50 % del valor basal⁸.

El análisis de los pros y los contras de estas dos opciones y su implicación en la práctica clínica ya se ha desarrollado en otro capítulo de esta revista.

La periodicidad de los controles que se realizan a un paciente con dislipemia se basa fundamentalmente en el juicio clínico del médico que lo atiende. Debemos tener en cuenta que las guías de práctica clínica hacen las recomendaciones basándose en el consenso de los expertos y no en la evidencia científica.

Antes de iniciar el tratamiento farmacológico, habitualmente con estatinas, se aconseja una determinación de las

transaminasas. Si estuvieran elevadas, hay que investigar la causa antes de iniciar el tratamiento. Una vez pautado este, es aconsejable realizar un primer control a las 6-8 semanas tanto del perfil lipídico como de las transaminasas. Si estas están elevadas más de tres veces respecto a los valores normales, se aconseja disminuir la dosis del fármaco, volver a comprobar y si persiste la elevación valorar suspender el tratamiento, aunque la progresión a insuficiencia hepática es muy rara, no superando al riesgo que tiene la población que no toma estatinas.

El seguimiento que decidamos realizar a un paciente diabético va a depender de varios factores, entre ellos el RCV, la comorbilidad asociada, los tratamientos concomitantes y el tipo de tratamiento instaurado para su dislipemia.

En función del RCV:

- Si el RCV es alto o muy alto o en caso de haber tenido una ECV, haremos un seguimiento cada 2-3 meses para motivar al paciente en los cambios necesarios en la alimentación, ejercicio físico, dejar de fumar si es fumador y evaluaremos la adherencia terapéutica. Realizaremos también un seguimiento de la presión arterial, el peso, la dislipemia y la hemoglobina glucosilada. Una vez conseguidos los objetivos propuestos, espaciaremos las visitas cada 6 meses.
- Si el RCV es moderado, el seguimiento inicial lo haremos cada 3-6 meses con el fin de promover hábitos de vida saludables y controlar los factores de RCV; posteriormente, una vez al año.
- Si el RCV es bajo, incidiremos en la educación para la salud y haremos un seguimiento anual.

En función del tratamiento instaurado:

- El tratamiento de elección son las estatinas. Habitualmente pautaremos dosis moderadas-altas de estatina, por lo que informaremos al paciente de los efectos secundarios más frecuentes (molestias gastrointestinales, insomnio, fatiga, cefalea, erupciones cutáneas, dolores articulares, mialgias) para que en el caso de que note alguno de estos síntomas acuda a la consulta. Como se ha comentado anteriormente, realizaremos una determinación del perfil lipídico y de las transaminasas a las 6-8 semanas para evaluar la respuesta al tratamiento y una posible alteración hepática. Una vez alcanzado el objetivo, se recomienda un control anual del perfil lipídico y de las transaminasas.

En función de las comorbilidades y tratamientos concomitantes:

- El efecto secundario más importante de las estatinas es la rabdomiolisis, que se manifiesta como mialgia,

sensibilidad a la presión o debilidad musculares, entre otros síntomas, y con valores de la creatinina cinasa (CK) superiores a diez veces el límite superior normal. Puede asociarse a insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria.

Los síntomas musculares debidos a las estatinas por lo general desaparecen con la interrupción de la terapia. En el caso de que persistieran a los dos meses, es preciso buscar otras causas, como la polimialgia reumática y otras. El ejercicio provoca muchos de los síntomas musculares en los pacientes tratados con estatinas. El tratamiento de estos síntomas es un completo arte médico: usar las dosis más bajas posibles, suspender temporalmente la estatina utilizada, cambiar a otra, bajar las dosis y asociar otro fármaco, evitar terapias concomitantes, etc.

El riesgo de rabdomiólisis es mayor en las siguientes situaciones: personas mayores de 70 años, con insuficiencia renal, hipotiroidismo, antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias, antecedentes de enfermedad hepática, consumo excesivo de alcohol y pacientes que están en tratamiento con fármacos que pueden aumentar el riesgo de presentar toxicidad muscular como gemfibrocilo, ciclosporina, diltiazem, verapamilo, amiodarona, inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana, etc. En todas las circunstancias enumeradas anteriormente, debe valorarse el riesgo del tratamiento frente a su posible beneficio, solicitarse previamente al tratamiento los niveles de CK y, si se encuentran significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), el tratamiento no debe instaurarse.

Si aparecen síntomas musculares hemos de solicitar la CK y realizar vigilancia clínica estrecha según el juicio clínico de cada médico y de la respuesta del paciente a los cambios introducidos en el tratamiento.

CRITERIOS DE DERIVACIÓN

Se recomienda derivar a la unidad de lípidos ante:

- Sospecha de hipercolesterolemia familiar.

- Hiperlipidemias graves: CT mayor de 400 mg/dl o c-LDL mayor de 260 mg/dl o triglicéridos mayores de 1000 mg/dl, una vez descartadas causas secundarias.
- Hiperlipidemias refractarias que precisan un tercer fármaco para su control.
- Pacientes que han tenido una cardiopatía isquémica antes de los 55 años en varones y de los 65 años en mujeres y sin factores de riesgo aparentes, para estudio genético.
- Aparición de efectos adversos de los fármacos que dificulten el tratamiento.

Por último y aunque este artículo está orientado principalmente al seguimiento de la dislipemia, no nos cansaremos de insistir en la importancia del abordaje integral de todos los factores de RCV y de las medidas no farmacológicas para conseguir los objetivos. El centrarse en los tratamientos farmacológicos y no dar la misma importancia a una dieta y una actividad física adecuadas y a dejar de fumar puede llevarnos a situaciones como las encontradas por Sugiyama et al. en su estudio⁹, en el que concluyen que los pacientes que tomaban estatinas consumían comida con más calorías y grasas y aumentaron más rápido de peso que los que no las tomaban.

PUNTOS CLAVE

- Desde las consultas de Atención Primaria es importante el abordaje sistemático de todos los factores de RCV y, por tanto, de la hipercolesterolemia, realizando un perfil lipídico a los pacientes que presenten factores de riesgo de desarrollar una ECV.
- El seguimiento que decidamos realizar a un paciente con dislipemia va a depender principalmente de su RCV, de la comorbilidad asociada, de los tratamientos concomitantes y del tipo de tratamiento que hayamos instaurado.
- Una vez pautado el tratamiento farmacológico, es importante que el paciente sepa reconocer los síntomas de los efectos secundarios más relevantes y realizar controles para comprobar la eficacia del tratamiento y posibles efectos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maiques Galán A, Brotons Cuixart C, Villar Álvarez F, Martín Rioboó E, Banegas Banegas JR, Navarro Pérez J, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. *Aten Primaria* 2014;46(Supl 4):3-15.
2. Álvarez Cosmea A, Blasco Valle M, Ferreras Amez JM, Lago Deibe F, Navarro Brito E, Párraga Martínez I, et al. Dislipemias: manejo de las dislipemias en atención primaria. Barcelona: semFYC Ediciones; 2012.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2015: Summary of Revisions. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S4.
4. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular Comisión de Lípidos y Lipoproteínas. Protocolo para la estandarización de la fase preanalítica en la medición de lípidos y lipoproteínas. *Química Clínica* 2004;23(3): 137-40.
5. Doran B, Guo Y, Xu J, Weintraub H, Mora S, Maron DJ, et al. Prognostic value of fasting vs. non-fasting low density lipoprotein cholesterol levels on long-term mortality: insight from the National Health and Nutrition Survey III (NHANES-III). *Circulation* 2014;130:546-53.
6. Rabar S, Harker M, O'Flynn N, Wierzbicki AS, on behalf of the Guideline Development Group. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2014;349:g4356.
7. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz NB, Lloyd-Jones DM, Blum CB, 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(25 Pt B):2889-934.
8. Lobos Bejarano JM, Galve E, Royo-Bordonada MA, Alegría 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 dislipemias. Divergencia entre la guía europea y la estadounidense. *Rev Esp Cardiol* 2014;67(11):913-9.
9. Sugiyama T, Tsugawa Y, Tseng CH, Kobayashi Y, Shapiro ME. Different time trends of caloric and fat intake between statin users and nonusers among US adults: gluttony in the time of statins? *JAMA Intern Med* 2014;174(7):1038-45.