



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRÁN**

“EVALUACIÓN DEL USO DE ESTATINAS EN PACIENTES CON DIABETES”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

ENDOCRINOLOGIA

PRESENTA:

DRA. LUCIA PATRICIA ROBLES CARRANZA

ASESOR DE TESIS

DR. SERGIO HERNÁNDEZ JIMÉNEZ

MÉXICO DF. JULIO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN



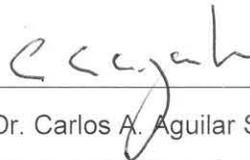
Dr. Sergio Ponce de León

Director de Enseñanza del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ)



Dr. Sergio C. Hernández Jiménez

Médico Titular del Departamento de Endocrinología y Metabolismo Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ)
Asesor de Tesis



Dr. Carlos A. Aguilar Salinas

Médico Titular del Departamento de Endocrinología y Metabolismo Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ)
Co-asesor de Tesis.

AGRADECIMIENTOS

A Elisa Goettsch y mi familia por su apoyo incondicional

A mis maestros por motivarme cada día a ser mejor

A mis compañeros por su apoyo para la realización de este trabajo

INDICE

ANTECEDENTES

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

JUSTIFICACION

HIPÓTESIS

OBJETIVOS

MATERIAL Y MÉTODOS

-DISEÑO

-DEFINICIÓN DE VARIABLES

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

RIESGOS Y BENEFICIOS POTENCIALES

RESULTADOS

DISCUSIÓN

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS

EVALUACIÓN DEL USO DE ESTATINAS EN PACIENTES CON DIABETES

Antecedentes

Marco Teórico

En pacientes con diabetes, la enfermedad cardiovascular representa la principal causa de morbilidad y mortalidad (1); los pacientes con diabetes tienen dos a cuatro veces más riesgo de enfermedad cardíaca y de EVC (evento vascular cerebral) cuando se compara con adultos sin diabetes (2). Se estima que por lo menos 65% de las personas con diabetes mueren de alguna forma de enfermedad cardíaca o de EVC (3). Además el ATP III (Adult Treatment Panel) considera a la diabetes como equivalente de riesgo de enfermedad cardíaca coronaria, debido al alto riesgo de desarrollar enfermedad coronaria a 10 años (4).

Entre los mecanismos que llevan a aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECVS) en adultos con diabetes se consideran alteración de la función endotelial, inflamación subclínica, cambios en citocinas (adipocinas), desarrollo de dislipidemia aterogénica, aumento de los niveles de ácidos grasos libres y cambios en la trombosis y fibrinólisis (5).

El rápido incremento de la prevalencia de la diabetes mellitus en el mundo se debe a la mayor incidencia de DM tipo 2. Ambos tipos de diabetes se asocian con mayor riesgo de enfermedad aterosclerótica y dislipidemia. En la DM2, la concentración de triglicéridos es elevada y la del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) tiende a ser baja. En los pacientes con DM1, el nivel de triglicéridos suele ser más bajo que en aquellos con DM2 y los niveles de HDL son normales o aun altos. En ambos casos, el nivel de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) suele ser similar a la población promedio, aunque puede aumentar el número de partículas aterogénicas pequeñas y densas.

Así esta prevalencia aumentada de anormalidades en lípidos en los pacientes diabéticos contribuyen a riesgo elevado de eventos cardiovasculares. Múltiples ensayos clínicos han demostrado efectos significativos en desenlaces cardiovasculares en pacientes con cardiopatía o prevención primaria, con el uso de estatinas (6,7)

La evidencia científica disponible hasta el momento indica que los inhibidores de la reductasa 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA), conocidos como estatinas, resultan un tratamiento seguro y eficaz de la hipercolesterolemia, tanto en la prevención primaria como en la secundaria de episodios cardiovasculares. Son los hipolipemiantes con mayor capacidad para disminuir el c-LDL y el colesterol sérico. También producen, aunque en menor grado, una elevación del colesterol lipoproteína de alta densidad c-HDL y reducen moderadamente la trigliceridemia, de modo proporcional a las cifras basales. (8)

El mecanismo de acción de las estatinas consiste en inhibir a HMG-CoA reductasa (reduce a HMG-CoA junto a coenzima NADPH dando como resultado mevalonato y CoA) La inhibición de las estatinas se realiza de forma competitiva, parcial y reversible.

El bloqueo de la síntesis hepática del colesterol produce una activación de las proteínas reguladoras **SREBP** (*sterol regulatory elements-binding proteins*), que activan la transcripción de proteínas y, por tanto, producen una mayor expresión del gen del receptor de LDL y un aumento en la cantidad de receptores funcionales en el hepatocito. Por otra parte, se ha demostrado que las estatinas también producen la inhibición del antígeno 1 asociado con la función de los linfocitos (LFA-1:lymphocyte function-associated antigen-1). La LFA-1 es una glucoproteína de la familia de las integrinas expresada por la superficie de los leucocitos. Cuando la LFA-1 es activada por determinados receptores, se une a la molécula de adhesión intracelular-1 (**ICAM-1** o CD 54) y estimula la extravasación de los leucocitos y la activación de los linfocitos T. Esto significa que la LFA-1 es un agente proinflamatorio y que su inhibición es beneficiosa en procesos como la artritis reumatoidea y el rechazo de homoinjertos. Se demostró que las estatinas y, en especial, la lovastatina, se unen a un sitio del dominio de LFA-1, actualmente designado *sitio de lovastatina*. Este es el mecanismo molecular mediante el cual la lovastatina, la simvastatina y, en menor grado otras estatinas, inhiben la LFA-1. Se trataría de uno de los mecanismos antiinflamatorios y, por ende, antiaterogénicos que poseen las estatinas. (9)

En sub análisis de subgrupos de diabéticos en ensayos grandes y en ensayos de diabéticos han mostrado una notable prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares. (10). En un meta análisis que incluyó a 18,000 pacientes con diabetes de 14 ensayos clínicos de tratamiento con estatinas, con seguimiento a 4.3 años, demostró una reducción proporcional de 9% en todas

las causas de muerte y de 13% en muerte cardiovascular por cada mmol/L de reducción de colesterol c-LDL. (11)

Las estatinas son bien toleradas y la tasa de abandono en los ensayos clínicos como consecuencia de cualquier efecto adverso es < 10%, similar a la de los pacientes que toman placebo, y menos del 1% son efectos adversos graves.

- El efecto adverso más grave está relacionado con la afección muscular, que puede ir desde:
 - Mialgias (CK normal o ligeramente aumentado)
 - Miopatía(CK muy elevada, generalmente > 10 veces el valor normal)
 - Rabdomiólisis (CK muy elevada, mioglobulinuria y falla renal). (12)

En lo que concierne a tamizaje, la recomendación actual de ADA 2013, es que se realice

- Tamizaje de lípidos a todos los pacientes diabéticos por lo menos una vez al año. (B)
- Y en aquellos con valores de lípidos de bajo riesgo (definido como c-LDL <100mg/dL, c-HDL >50mg/dL y Triglicéridos <150mg/dl, se pueden realizar cada 2 años. (E)

Las recomendaciones de tratamiento y metas son definidas a razón de

- Modificación en el estilo de vida, enfocándose a reducción de grasas saturadas, grasas trans e ingesta de colesterol, así como aumento en ingesta de ácidos grasos n-3, fibra, y esteroides vegetales. Pérdida de peso (si está indicado) y aumento de actividad física se deben recomendar para mejorar el perfil de lípidos en pacientes con diabetes. (A)

Se debe añadir tratamiento con estatinas sin importar los valores basales de lípidos en pacientes diabéticos con:

- Enfermedad cardiovascular subyacente (A)
- Pacientes sin antecedente de enfermedad cardiovascular pero mayores de 40 años que tengan uno o más factores de riesgo cardiovascular (antecedente familiar de enfermedad cardiovascular, hipertensión, tabaquismo, dislipidemia o albuminuria) (A)

- Para pacientes con bajo riesgo (menores de 40 años y sin enfermedad cardiovascular subyacente) se debe considerar inicio de tratamiento con estatina añadido a cambios en estilo de vida si el colesterol c-LDL se mantiene >100mg/dl o en aquellos con múltiples factores de riesgo cardiovascular. (C)
- En individuos sin enfermedad cardiovascular previa, la meta de colesterol c-LDL es < 100mg/dL (2.6 mmol/L)
- En individuos con enfermedad cardiovascular subyacente la meta de colesterol c-LDL es < 70mg/dL (1.8 mmol/L), y uso de dosis alta de estatina. (B)
- Si los pacientes en tratamiento con estatinas no alcanzan las metas establecidas a dosis máxima tolerada de estatinas, se acepta como meta terapéutica una reducción de 30-40% del basal (B)
- La mejor estrategia es la meta de c-LDL sin embargo también se buscan niveles de triglicéridos <150mg/dl (1.7mmol/L) y c-HDL de 40 mg/dL en hombres y 50mg/dL en mujeres (1.3 mmol/L) (A)
- La terapia combinada no ha demostrado beneficio cardiovascular extra y no se recomienda (A)
- El tratamiento con estatinas está contraindicado en el embarazo. (B) (1)

La última actualización de 2013 de la ACC/AHA de las guías de prevención y manejo de colesterol para reducir riesgo cardiovascular representa un cambio en el paradigma y exposición a mayor número de pacientes al uso de estatinas, se ha clasificado en 4 categorías que se benefician dentro de las cuales se incluye a (1) pacientes con antecedente de infarto o embolia (prevención secundaria) (2) pacientes con LDL \geq 190 mg/dl (dislipidemia primaria) (3) pacientes diabéticos entre 40-75 años de edad con rangos variables de c-LDL y (4) el grupo de prevención primaria. Involucra un nuevo calculador de riesgo validado hasta ahora en población estadounidense y que da mayor peso a edad del paciente para definir riesgo, situación que ha creado debate con respecto a dejar pacientes jóvenes con otros factores de riesgo cardiovascular con dosis bajas de estatina o modificar a dosis alta de estatinas al grupo de adultos mayores. Motivo por el cual, para este estudio se ha considerado continuar con criterios de ATP III. (13)

Definición del problema

A pesar de la indicación de uso de estatinas en pacientes diabéticos como prevención primaria y secundaria para eventos cardiovasculares, existen pacientes fuera de meta de c-LDL o con dosis subóptimas del fármaco. Es importante investigar las razones por las cuales no se indica o se indica a dosis incorrecta en los pacientes con diabetes.

Justificación

Conocer las razones por las que los pacientes con diabetes atendidos en la clínica de Diabetes del INCMNSZ no reciben estatina o está a dosis subóptima, esto ayudará a erradicar barreras para su indicación y aplicación (inercia clínica, falta de indicación y adherencia, dudas de su eficacia, dosis subóptima) en esta población de alto riesgo

Hipótesis

La falta de tratamiento con estatina como profilaxis cardiovascular en pacientes con diabetes se debe principalmente a la ausencia de indicación (inercia clínica).

Objetivo general: Evaluar las razones por las que no se logra meta de LDL en pacientes con diabetes en el INCMNSZ.

Objetivos específicos: Evaluar variables que investiguen la necesidad de indicación de estatina como prevención primaria y otras que evalúen prevención secundaria.

Material y métodos

a) Diseño del estudio

Estudio prospectivo, descriptivo y analítico.

b) Descripción de la maniobra o intervención

Aplicación de encuesta llenada por médico

c) Tamaño de la muestra

Se aplicará a todos los pacientes con diabetes mellitus que acudan a la consulta externa de diabetes del INCMNSZ en forma continua y consecutiva que no estén utilizando estatina o estén fuera de meta el día de la consulta durante tres meses del año en curso (2013-2014)

d) Mecanismo de asignación de tratamiento: no aplica.

e) Grupos de tratamiento: no aplica.

f) El tiempo de seguimiento: el cuestionario se aplicará en una sola ocasión por paciente.

Metodología

Criterios de inclusión

Se incluirán a todos los pacientes con diabetes que no estén utilizando estatina que acudan a su cita en la consulta externa de diabetes del INCMNSZ durante tres meses consecutivos del año 2014

Criterios de exclusión

Pacientes con diabetes mellitus que acudan a la consulta externa de diabetes del INCMNSZ que estén utilizando estatina y se encuentren en meta.

Pacientes con diabetes que sean atendidos en otras consultas del INCMNSZ que no sea específicamente la consulta de diabetes en los 3 meses de realización del estudio.

Criterios de eliminación

Cuestionarios incompletos (que no se determine la causa por la cual no reciben estatina)

Se evaluarán en forma consecutiva todos los expedientes de pacientes que acudan a la consulta de Diabetes en el INCMNSZ, un día previo a su cita y el día de su cita programada. Se identificarán aquellos casos en los que no esté registrado el uso de estatina. Se solicitará al médico encargado de atender al paciente su consentimiento informado para el llenado del cuestionario.

Se aplicará el cuestionario (anexo) para identificar las siguientes variables (no incluirá nombre ni registro del paciente):

a) Variables principales:

- Edad: Años cumplidos a la fecha de la aplicación del cuestionario. Variable cuantitativa discontinua.
- Género: Se especificará si la persona es hombre o mujer. Variable cualitativa nominal dicotómica.
- Tipo de diabetes: especificar tipo 1, tipo 2, secundaria, MODY o LADA. Variable cualitativa nominal.
- Ausencia indicación previa de uso de estatina: sí o no; se revisará expediente y se verificará que no se había indicado antes el uso de estatina en el paciente. Variable cualitativa nominal.
- No se considera candidato a tratamiento con estatina. Variable cualitativa nominal.
- Mala adherencia a la indicación: sí o no, definido como no utilizar estatina diario o la mayoría de los días de la semana (5 de 7 días). Variable cualitativa nominal.
- Contraindicación por miopatía: sí o no. Definido como elevación de CK >10 veces el valor normal. Variable cualitativa nominal.
- Contraindicación por elevación de transaminasas: definido como aumento de tres veces el valor normal. La respuesta será sí o no. Variable cualitativa nominal.
- Contraindicación por embarazo: Sí o no. Variable cualitativa nominal.
- Alergia a estatinas: Sí o no, con base en lo especificado en el expediente clínico y si este antecedente es referido por el paciente. Variable cualitativa nominal.
- El paciente no desea tomar estatina: sí o no. Variable cualitativa nominal.
- El paciente no desea tomar estatina por motivos económicos: sí o no. Variable cualitativa nominal.
- El paciente no desea tomar estatina porque tiene polifarmacia: sí o no. Variable cualitativa nominal.
- El paciente no desea tomar estatina por historia de efectos adversos atribuidos a la toma de estatina: sí o no. Variable cualitativa nominal.

b) Variables secundarias:

- Paciente es mayor de 40 años: sí o no. Variable cualitativa nominal.
- Historia familiar de enfermedad cardiovascular: sí o no. Variable cualitativa nominal.
- Hipertensión arterial sistémica: sí o no; definida como una tensión arterial sistólica mayor o igual a 140 mmHg o una tensión arterial diastólica mayor o igual a 90 mmHg en dos ocasiones en el paciente. Variable cualitativa nominal.
- Tabaquismo actual o historia de consumo de tabaco: sí o no. Variable cualitativa nominal.
- Colesterol no-HDL >130 y/o triglicéridos >150 mg/dl. Variable cualitativa nominal.
- Historia personal de cardiopatía isquémica: sí o no. Variable cualitativa nominal.
- Historia personal de EVC (evento vascular cerebral): sí o no. Variable cualitativa nominal.
- Historia personal de TIA (ataque isquémico transitorio, definido como un déficit neurológico que revirtió y duró menos de 24hrs): sí o no. Variable cualitativa nominal.
- Historia personal de angina de pecho: sí o no. Variable cualitativa nominal.
- Historia personal de tratamiento sustitutivo de función renal: sí o no. Definido como uso de hemodiálisis o diálisis peritoneal en los últimos 3 meses.
- Historia personal de insuficiencia cardiaca: sí o no. Definida como NYHA II-IV.

Frecuencia de las mediciones.

El cuestionario se aplicará en una ocasión por paciente en el transcurso de 3 meses, tiempo de la duración del estudio.

Análisis estadístico

Se realizará estadística descriptiva para todas las variables, utilizando medidas de frecuencia (número y porcentajes) y de tendencia central (media, moda, mediana, desviación estándar DS). Se utilizará SPSS versión 20.

Riesgos y beneficios potenciales

a) Molestias generadas por el estudio. Consumo de tiempo para llenado del cuestionario durante o después de la consulta.

b) Riesgos potenciales. Dado que se revisarán detenidamente las contraindicaciones y riesgos de los pacientes para el uso de aspirina, se minimizará la posibilidad de eventos adversos (hemorragia gastrointestinal, epistaxis, petequias, equimosis).

c) Métodos de detección de los riesgos anticipados. Se evaluará detenidamente en cada paciente las contraindicaciones para el uso de aspirina y si se inicia, se insistirá en que el médico tratante advierta al paciente sobre los potenciales efectos colaterales (hemorragia gastrointestinal, epistaxis, equimosis, petequias) y suspensión inmediata del fármaco en caso de presentarse.

d) Medidas de seguridad para el diagnóstico oportuno y prevención de los riesgos.
Revisión exhaustiva de la indicación de aspirina en forma individualizada.

e) Procedimientos a seguir para resolver los riesgos en caso de que se presenten.

f) Beneficios directos esperados.

Una vez comprendida las razones por las que no se está indicando con la frecuencia necesaria aspirina en pacientes con diabetes, se podrán desarrollar estrategias que permitan aumentar el uso de aspirina en esta población. Además, la revisión de casos específicos inducirá a evaluar detenidamente esta medida terapéutica en cada paciente que no recibe profilaxis.

g) Beneficios indirectos esperados.

Esperamos que la aplicación del cuestionario favorezca un sesgo positivo, en el cual el médico tratante indique con más frecuencia el uso de aspirina en pacientes con diabetes que acudan a la consulta externa de diabetes del INCMNSZ.

h) Ponderación general de riesgos contra beneficios del estudio propuesto.

La prevención cardiovascular (primaria y secundaria) costo-beneficio con el uso de aspirina en pacientes con diabetes tendrá mayor impacto en la reducción de eventos cardiovasculares en comparación con los potenciales efectos colaterales.

Los costos serán mínimos producidos por aproximadamente 1000 fotocopias de los cuestionarios y consentimientos informados y serán cubiertos por el Departamento de Endocrinología y Metabolismo del INCMNSZ.

Resultados

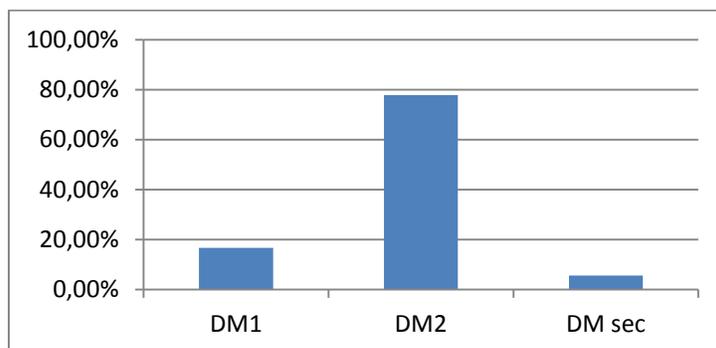
Se incluyeron 144 pacientes de la clínica de diabetes de los cuales 77 eran mujeres (53.5%) y 67 hombres (46.5%). La edad promedio fue 57.2 años de edad con promedio de años de diagnóstico 15.2 años, la hemoglobina glucosilada promedio fue 8.3% con valor mínimo de 4.6% y máximo 14.2%. La cifra de colesterol total en promedio fue de 179mg/dl, para colesterol HDL el promedio fue de 47.5mg/dl con desviación estándar ± 12.5 mg/dl. El promedio de colesterol LDL fue de 106.9 ± 35.8 mg/dl. La cifra promedio de triglicéridos fue de 159 mg/dl. Presión arterial sistólica fue de 123mmHg y diastólica 76.1 mmHg. (Ver tabla 1)

Tabla 1. Características basales de los pacientes

	Promedio	DS
Edad	57.2 años	± 15.3 años
Años de diagnóstico	15.2 años	± 9.4 años
HbA1c	8.3%	$\pm 2.05\%$
Colesterol total	179 mg/dl	± 46
c-HDL	47.5 mg/dl	± 12.5
c-LDL	106.9 mg/dl	± 35.8
Triglicéridos	159 mg/dl	± 155.9
TA sistólica	123 mmHg	± 13.5
TA diastólica	76.1 mmHg	± 8.6

El tipo de diabetes más frecuente fue DM2 con 112 pacientes (77.8%), de diabetes tipo 1, 24 pacientes (16.7%) y 8 pacientes con diabetes secundaria (5.6%) principalmente secundaria a pancreatitis y uso de esteroides. (Gráfica 1)

Gráfica 1. Tipo de diabetes



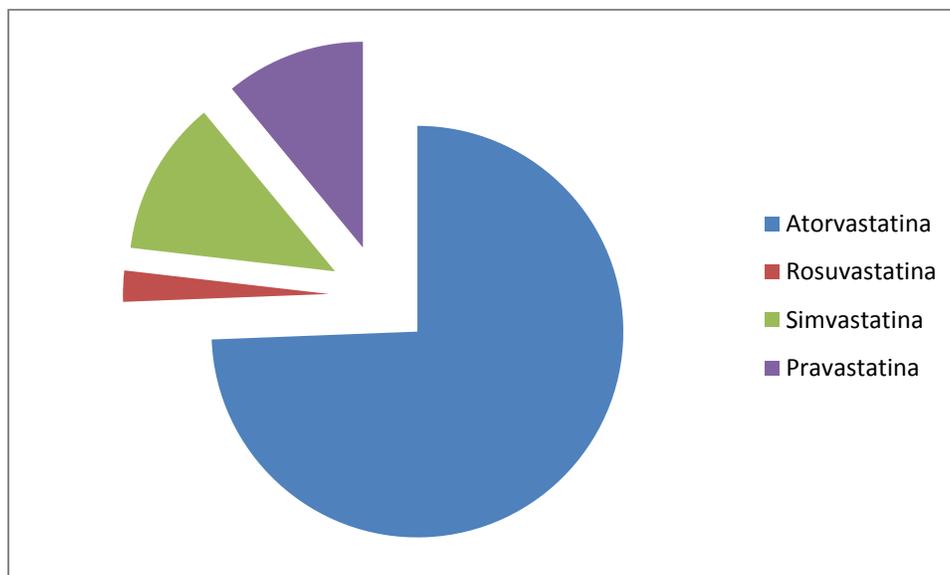
El 43.8% de los pacientes (n=63) sí tomaban estatina. Del resto de los pacientes que no tomaban estatina el 26.4% (n=38) no se había indicado anteriormente, 11.8% (n=17) por mala adherencia a la indicación, 0.7% (n=1) estaba contraindicada por miopatía, 0.7% (n=1) contraindicado por hepatopatía, en 1.4% (n=2) por motivos económicos y en el mismo caso 2 pacientes manifestaron no quererlo tomar. En 2.8% (n=4) por eventos adversos atribuidos a estatinas, y en 16 pacientes (11.1%) porque se considero en meta de LDL y a consideración del médico no era necesario prescribir la estatina. (Ver tabla 2)

Tabla 2. Causas de no toma de estatina

1.No se había indicado anteriormente	26.4%
2.Mala adherencia a la indicación	11.8%
3.Contraindicación por miopatía	0.7%
4.Contraindicación por transaminasemia(>3 veces valor normal)	0
5.Contraindicación por hepatopatía activa	0.7%
6.Alergia a estatinas	0
7.El paciente no lo quiere tomar	1.4%
8.Por motivos económicos	1.4%
9.Por polifarmacia	0
10.Por eventos adversos atribuidos a estatinas	2.8%
11.Otra (especifique)	11.1%
Si tomaban estatina	43.8%

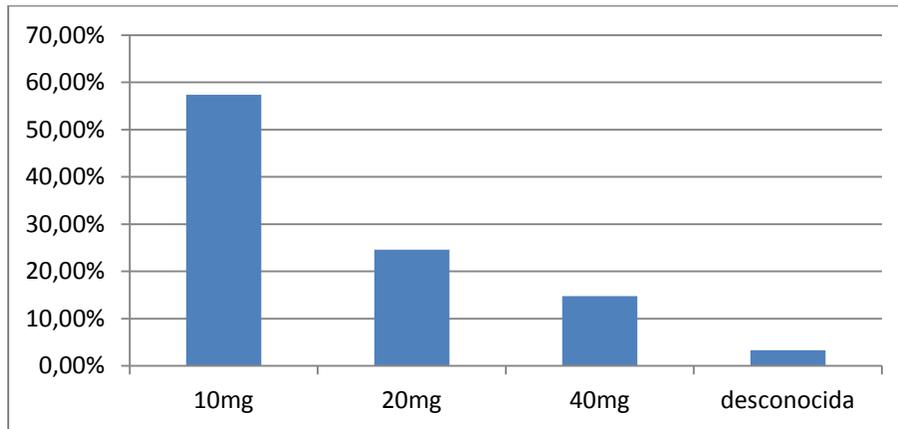
El tipo de estatina más prescrito fue atorvastatina en 74% de los casos, la segunda más utilizada fue simvastatina en 12.1% de los casos, pravastatina en 10.9% de los casos y solo 2.4% de los pacientes tomando estatinas tenían prescrito rosuvastatina. (Gráfica 2)

Gráfica 2. Tipo de estatina prescrita



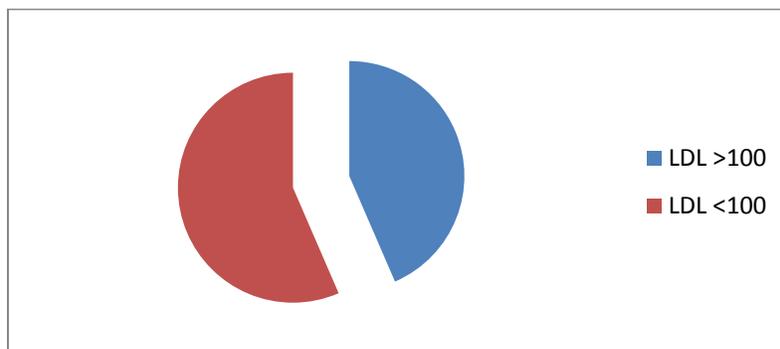
La dosis de estatina más prescrita fue de 10mg al día en un 55% de los casos, la dosis de 20mg/d se prescribió en 32.5% de los casos y solo 12.5% de los pacientes con estatina tenían dosis de 40mg/d. En un análisis en el subgrupo de la estatina más prescrita, es decir el grupo de atorvastatina (n=61), la dosis más prescrita también fue de 10mg/d en el 57.4% de los casos, en 24.6% de los casos tenían una dosis de 20mg/d, 14.8% tenían una dosis de 40mg/d y en 2 pacientes (3.3%) no se pudo especificar la dosis de estatina que estaba tomando. Además en este subgrupo el promedio de LDL fue de 110mg/dl \pm 41mg/dl y el 59% de los casos se encontraban con valores mayores a 100mg/dl de c-LDL. En este subgrupo el 80.3% de los pacientes tenían diagnóstico de diabetes tipo 2. (Gráfica 3)

Gráfica 3. Dosis de atorvastatina prescritas



Para el grupo de 62 pacientes que no tomaba estatina la principal causa de no toma fue por no haberse indicado anteriormente, con promedio de colesterol LDL en 101.1 ± 31.4 mg/dl y con el 43.5% de esos pacientes con colesterol LDL mayor a 100mg/dl, el 77.4% de los pacientes tenían diabetes tipo 2. (Gráfico 4)

Gráfico 4. Nivel de LDL en pacientes que no toman estatina



Discusión

En este análisis se encontró que la estatina más prescrita en la clínica de diabetes corresponde a atorvastatina, considerada desde ATPIII y ahora en la actualización de 2013 como una opción terapéutica en los casos en que se requiera un control de moderado a intensivo.

Aunque las guías de manejo de 2014 de la ADA no han cambiado el posicionamiento de meta de LDL para paciente diabético como una cifra menor de 100mg/dl de LDL o 70mg/dl como meta de prevención secundaria, si consideran como beneficioso una reducción del 30-50% del LDL basal con el uso de estatinas. Esta estrategia de fijar una meta tenemos que recordar que no está fundamentada en ensayos clínicos que hayan definido como tal un punto de corte de LDL, aún no se conoce la magnitud de reducción de riesgo cardiovascular adicional entre las diferentes metas y tenemos que tomar en cuenta el asunto de la polifarmacia en el contexto de pacientes diabéticos con otras comorbilidades y la potencial aparición de efectos adversos. Este nuevo abordaje para pacientes diabéticos considera que aquellos entre 40 y 75 años de edad y con factores de riesgo los efectos benéficos de disminuir la cifra de c-LDL con una estatina de alta intensidad son sustanciales. En ese contexto las dos opciones terapéuticas son atorvastatina y rosuvastatina, pero debemos tomar en cuenta el riesgo cardiovascular de cada paciente antes de seleccionar una dosis alta de estatina, y en el análisis de este grupo encontramos que la estatina más usada es atorvastatina pero a una dosis de 10mg al día en la mayoría de los casos y con un control de meta en aproximadamente el 40% de los casos, esto nos permite realizar un ajuste en la dosis prescrita en estos pacientes y la oportunidad de revisar a posteriori ese logro de meta o descenso de 30 a 50% del basal, tomando en cuenta que la dosis de la estatina más prescrita en nuestra clínica se puede llevar a 20mg al día como parte del esquema propuesto de estatinas a dosis moderadas o incluso pasar a las dosis consideradas de alta intensidad. Además es necesario cubrir otras metas en manejo del paciente diabético como mantener niveles menores a 150mg/dl de triglicéridos y llevarlos a meta individualizada de hemoglobina glucosilada. Para los pacientes diabéticos que se encuentran fuera de este rango de edad, la recomendación actual es que sea a criterio del médico basado por supuesto en las comorbilidades y riesgo cardiovascular tanto el uso de estatina, la selección de la misma y el ajuste de dosis a fin de lograr ese mismo desenlace, mantener meta de ADA o reducir la cifra basal de c-LDL. Esto se vio reflejado en la determinación de meta en esta encuesta, como criterio médico el uso o suspensión de la estatina.

La causa propuesta para esa falla en prevención primaria y secundaria de pacientes diabéticos fue la falta de indicación o inercia clínica que fue la principal causa de no toma del fármaco y la segunda causa como la mala adherencia a la indicación, en un subanálisis de la estatina más prescrita se encontró que menos de la mitad de los pacientes estaban en la meta de colesterol LDL y que se usaba dosis baja de atorvastatina principalmente. En el caso de los pacientes que no

tomaban estatina y que la mayoría eran diabéticos tipo 2, se encontró que el 43% de ellos se encontraban fuera de la meta y que la principal causa de no tomar la estatina era la no indicación por parte del personal médico.

Conclusiones

Los hallazgos encontrados en este análisis de pacientes con diabetes nos lleva a generar estrategias que permitan la mejor toma de decisión con respecto al beneficio de una estatina tanto desde el punto de vista de la decisión médica como la decisión del paciente de tomarla. Es claro el beneficio en un grupo determinado de pacientes diabéticos, entre 40-75 años de edad con respecto a reducción del riesgo cardiovascular, y dependerá del criterio médico el tipo y dosis de estatina prescrita, tomando en cuenta la dosis mínima recomendada según la potencia de cada una, motivo por el cual se deberá enfatizar en la capacitación del personal médico a fin de prescribir dosis adecuadas de estatinas. En el contexto de los pacientes fuera de estos rangos de edad o con diabetes tipo 1, se tendrá que sopesar el riesgo beneficio del uso de estos fármacos sobre todo el extremo de edad, pacientes jóvenes con pocos años de diagnóstico de diabetes y sin riesgo cardiovascular o pacientes adultos mayores con polifarmacia en donde el beneficio no sería mayor a los efectos adversos. Este estudio es el primer paso para mejorar estrategias de prescripción de fármacos y posterior evaluación de adherencia de los mismos. Además con la información recabada se podrá analizar cambio en niveles de c-LDL en por lo menos 3 meses posteriores a consulta y aplicación de encuesta, esto nos dará información útil para mejorar control en pacientes diabéticos.

Bibliografía

1. American Diabetes Association (2013) Position statement: Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care*. Volumen 36, suplemento 1, Enero 2013.
2. American Diabetes Association, c1995-2013. Statistics.
3. Lloyd-Jone, D., Adams, R.J. Brown, T.M., *et al.* (2010) Heart disease and stroke statistics-2010 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*, 121, e46-e215. doi:10.11611/CIRCULATIONAHA.109.192667
4. National Cholesterol Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) (2002) Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. *Circulation*, 106, 3143-3421.
5. Laakso, M.(2010) Cardiovascular disease in type 2 diabetes from population to man to mechanisms. *Diabetes Care*, 33, 442-449. doi.10.2337/dc09-0749
6. Baigent C, Keech A, Kearney PM, 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;366:1267–1278
7. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, 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;380:581–590
8. De Angelis G.. The influence of statin characteristics on their safety and tolerability. *Int J Clin Pract* 2004;58:945-55
9. Packard C, Caslake M, Pastor J. *The role of small, dense low density lipoprotein (LDL): a new look*. *Int J Cardiol*. 2000 Jun 30; 74 Suppl 1: S17-22
10. Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005;28:1151–1157

11. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117–125
12. Golomb, Evans, Statin Adverse Effects *Am J Cardiovasc Drugs* 2008; 8 (6): 1
13. Stone et al. Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk in Adults: Synopsis of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Guideline *Ann Intern Med.* 2014;160(5):339-343.

Anexos

ENCUESTA MEDICO

EVALUACIÓN DE LA PROFILAXIS Y PREVENCIÓN SECUNDARIA CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES

Datos del paciente: Género: _____ Edad: _____ Tipo de diabetes: _____ Registro _____

Fecha de visita: _____

Si el paciente no toma estatina favor de marcar con x la causa

1.No se había indicado anteriormente	
2.Mala adherencia a la indicación	
3.Contraindicación por miopatía	
4.Contraindicación por transaminasemia(>3 veces valor normal)	
5.Contraindicación por hepatopatía activa	
6.Alergia a estatinas	
7.El paciente no lo quiere tomar	
8.Por motivos económicos	
9.Por polifarmacia	
10.Por eventos adversos atribuidos a estatinas	
11.Otra (especifique)	

Si el paciente toma estatina especificar tipo de estatina y dosis: _____

Último valor de Colesterol Total: _____ c-HDL: _____ c-LDL: _____ Triglicéridos _____

Marque si el paciente tiene alguna de las siguientes características

1.Edad >40 años	
2.Historia familiar de enfermedad cardiovascular	
3.Hipertensión arterial	
4.Tabaquismo (incluyendo historia)	
5.LDL >100 mg/dl o no HDL >130mg/dl	
6.Historia personal de angina	
7.Historia personal de cardiopatía isquémica	
8.Historia personal de EVC	
9.Historia personal de TIA	
10.Historia personal de insuficiencia cardiaca NYHA III-IV	
11.Tratamiento sustitutivo de función renal	

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:

EVALUACIÓN DEL USO DE ESTATINAS PACIENTES CON DIABETES

Investigador principal: Dr. Sergio Hernández Jiménez

Dirección del investigador: Vasco de Quiroga No. 15 Sección XVI Tlalpan D.F.

Teléfono de contacto del investigador (incluyendo uno para emergencias): Ext 2404/2407 cel. 04455 54 12 47 91

Investigadores participantes: Dr. Carlos A Aguilar Salinas, Dra. Lucía Robles Carranza.

Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación: Versión 1, Junio de 2014.

INTRODUCCIÓN:

Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la Declaración de Helsinki y las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios que esto implica, con el fin de tomar una decisión informada. Este documento le dará información detallada acerca del estudio de investigación, la cual podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al terminar de leer este documento se le pedirá que forme parte del proyecto y de ser así, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

INVITACION A PARTICIPAR Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Estimado Dr.(a) _____

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición le invitan a participar en este estudio de investigación que tiene como objetivo evaluar la indicación de estatinas en pacientes con diabetes.

La duración del estudio es: 3 meses.

El número aproximado de participantes será: 9 médicos que atienden la consulta de la Clínica de Diabetes.

Usted fue invitado al estudio debido a que tiene las siguientes características: es médico residente de endocrinología del INCMNSZ y está rotando en la clínica de diabetes.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

El tratamiento que será evaluado es el uso de estatinas en diabéticos.

Su participación en el estudio consiste en: llenado de cuestionario sobre datos del paciente diabético al que está atendiendo en caso de que éste utilice o no estatina.

Los procedimientos del estudio incluyen la realización de: un cuestionario en una sola ocasión a cada paciente diabético que acuda a la clínica de diabetes del INCMNSZ que esté o no utilizando estatina.

La intervención incluida en el estudio consiste en el llenado de un cuestionario anónimo (no se especificará quien lo llena solo el registro del paciente).

RESPONSABILIDADES

Las responsabilidades de los participantes incluyen: aplicar el cuestionario en todo paciente diabético que esté o no utilizando estatina.

RIESGOS E INCONVENIENTES

No representa ningún riesgo la obtención de un cuestionario anónimo sobre por qué usa o no estatina el paciente con diabetes. Los inconvenientes sería la molestia que representa en cuanto a tiempo de llenado del cuestionario durante la consulta.

BENEFICIOS POTENCIALES

Una vez comprendida las razones por las que no se está indicando con la frecuencia necesaria las estatinas en pacientes con diabetes, se podrán desarrollar estrategias que permitan aumentar el uso de estatinas en esta población. Además, la revisión de casos específicos inducirá a evaluar detenidamente esta medida terapéutica en cada paciente que no recibe tratamiento.

Esperamos que la aplicación del cuestionario favorezca un sesgo positivo, en el cual el médico tratante tienda a indicar con más frecuencia el uso de estatina o ajuste de dosis en pacientes con diabetes que acudan a la consulta externa de diabetes del INCMNSZ.

CONSIDERACIONES ECONÓMICAS

No se cobrará ninguna tarifa por participar en el estudio ni se le hará pago alguno.

Los costos serán mínimos producidos por aproximadamente 1000 fotocopias de los cuestionarios y serán cubiertos por el Departamento de Endocrinología y Metabolismo del INCMNSZ.

COMPENSACION

Ninguna.

ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN: Su participación es voluntaria.

ACCIONES A SEGUIR DESPUÉS DEL TÉRMINO DEL ESTUDIO:

Si como médico tratante revisa la situación de su paciente y decide que tiene indicación de estatina o necesita ajuste en dosis, pero no se había indicado con anterioridad, usted podrá indicarla el día de la consulta.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO:

Su participación es VOLUNTARIA. Si usted decide no participar, no se afectará su relación con el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ). Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento.

CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN

Su nombre no será usado en ninguno de los estudios. Es posible que la información médica pueda ser usada para otros proyectos de investigación análogos relacionados con la enfermedad en estudio. No podrán ser usados para estudios de investigación que no estén relacionados con condiciones distintas a las estudiadas en este proyecto.

Su confidencialidad será protegida como lo marca la ley, el cuestionario será anónimo.

Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos.

La Comisión de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición aprobó la realización de este estudio. Dicho comité es quien revisa, aprueba y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Instituto.

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas.

Si usted lo solicita su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:

Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto con Dr. Sergio Hernández Jiménez en el INCMNSZ (teléfono: Ext 2404/2407 cel. 04455 54 12 47 91).

Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el coordinador del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ (Dr. Alberto Avila Funes, Teléfono: 54870900 ext 2318 o 2321).

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas me han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:

Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.

Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere coleccionar información adicional o si encuentran información relevante.

Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

Por favor responda las siguientes preguntas

	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
a. ¿Ha leído y entendido la forma de consentimiento informado, en su lenguaje materno?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto lo afecte?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. ¿Autoriza se dé acceso a los registros médicos para este estudio de investigación y para propósitos regulatorios a sus representantes, los auditores, oficinas regulatorias del estudio, otras agencias gubernamentales de la salud en México y posiblemente otras agencias gubernamentales de la salud en otros países en donde se pueda considerar al fármaco en estudio para la aprobación de su comercialización?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo al participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como participante en un estudio de investigación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento, para sus registros personales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Declaración del médico: Yo,

_____ declaro que es mi decisión participar en el estudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en el estudio. Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto Dr. Sergio Hernández Jiménez en el INCMNSZ (teléfono: Ext 2404/2407 cel. 04455 54 12 47 9). Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el coordinador del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ (Dr. Alberto Avila Funes. Telefono: 54870900 ext 2318 o 2321). He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

_____	_____	_____
Nombre del Participante	Firma del Participante	Fecha

Coloque su huella digital si no sabe escribir

_____	_____	_____
Nombre del representante legal (si aplica)	Firma del representante legal	Fecha

_____	_____	_____
Nombre del Investigador que explicó el documento	Firma del Investigador	Fecha

_____	_____	_____
Nombre del Testigo 1	Firma del Testigo 1	Fecha

Relación con el participante: _____

Dirección: _____

_____	_____	_____
Nombre del Testigo 2	Firma del Testigo 2	Fecha

Dirección: _____

Relación que guarda con el participante: _____

Lugar y Fecha: _____

(El presente documento es original y consta de 6 páginas)