

IMPACTO DE LA TERAPIA HIPOLIPEMIANTE SOBRE LA VARIABILIDAD DE LA HbA1c EN PACIENTES CON PREDIABETES DE LA CONSULTA DE MEDICINA INTERNA Y LA UNIDAD DE DIABETES DEL HOSPITAL VARGAS DE CARACAS

Analiessa Marchan¹ , Edgar J García M² , Lucymar Escalona³ , Raúl Strocchia Puigbó⁴ , Ligia M Ramirez-Rodriguez⁵ , Zully A Réquiza⁶ , Fernando J Carrera-Viñoles⁷ .

Resumen

Introducción: La terapia hipolipemiente tiene un impacto en los parámetros glucométricos y lipídicos. Esto puede resultar en una mejora de la sensibilidad a la insulina y una reducción en los niveles de glucosa en sangre. Existe una asociación entre el uso de estatinas y el riesgo de desarrollar diabetes, por lo que es importante evaluar el riesgo cardiovascular en pacientes con prediabetes que usen esta terapia. **Objetivo:** Determinar la variabilidad de los parámetros glucométricos en pacientes con prediabetes en tratamiento hipolipemiente. **Métodos:** investigación clínica de tipo observacional analítico bajo un diseño de cohorte tipo 2, retrospectivo y corte longitudinal. Incluyó 316 pacientes del área de consulta externa del servicio de medicina interna- Hospital Vargas de Caracas, período enero 2022- noviembre 2023. **Resultados:** edad promedio de 69,1 años, el 65,51% correspondieron al sexo femenino. El 57,6% recibió terapia combinada. Con las estatinas de alta intensidad tuvo un aumento porcentual del 1,2% en promedio ($p=0,009$) de HbA1C, mientras que ácido bempedoico, se observó una disminución de 0,2% en promedio ($p=0,001$). El ezetimibe no generó variabilidad en la modificación final. El ácido bempedoico logró reducir de manera significativa los niveles de HbA1c. El uso de estatinas de alta intensidad aumentó la HbA1C, lo cual demuestra resultados similares con otras investigaciones. La terapia que más disminuyó los valores de LDL-C fue Ezetimibe con estatinas de alta intensidad. **Conclusión:** El uso del ácido bempedoico es prometedor para pacientes que presentan síndrome metabólico, ya que podría disminuir el riesgo de desarrollar diabetes en esta población. *Diabetes Actual, 2024; Vol 2 (2): 82-92.*

Palabras clave: prediabetes, diabetes, estatinas, riesgo, dislipidemias.

IMPACT OF LIPID TREATMENT ON THE VARIABILITY OF HbA1c IN PATIENTS WITH PREDIABETES AT THE OFFICE OF INTERNAL MEDICINE AND THE DIABETES UNIT OF THE VARGAS HOSPITAL FROM CARACAS

Abstract

Introduction: Lipid-lowering therapy has an impact on glucometric and lipid parameters. This can result in improved insulin sensitivity and a reduction in blood glucose levels. There is an association between the use of statins and the risk of developing diabetes, so it is important to evaluate cardiovascular risk in patients with prediabetes who use this therapy. **Objective:** To determine the variability of glucometric parameters in patients with prediabetes on lipid-lowering treatment. **Methods:** analytical observational clinical research under a type 2, retrospective and longitudinal cohort design. It included 316 patients from the external consultation area of the internal medicine service - Hospital Vargas de Caracas, period January 2022 - November 2023. **Results:** average age of 69.1 years, 65.51% were female. 57.6% received combined therapy. With high-intensity statins there was a percentage increase of 1.2% on average ($p=0.009$) in HbA1C, while with bempedoic acid, a decrease of 0.2% on average ($p=0.001$) was observed. Ezetimibe did not generate variability in the final modification. Bempedoic acid managed to significantly reduce HbA1c levels. The use of high-intensity statins increased HbA1C, which demonstrates similar results with other investigations. The therapy that decreased LDL-C values the most was Ezetimibe with high-intensity statins. **Conclusion:** The use of bempedoic acid is promising for patients with metabolic syndrome, since it could reduce the risk of developing diabetes in this population. *Diabetes Actual, 2024; Vol 2 (2): 82-92.*

Keywords: prediabetic, diabetes, statins, risk, dyslipidemias.

^{1,2,3,4,5}Residente de Medicina Interna, Hospital Vargas de Caracas, Universidad Central de Venezuela. ^{6,7}Médico Internista-Endocrinólogo. Adjunto servicio de Medicina Interna 1, Hospital Vargas de Caracas, Universidad Central de Venezuela. Correo de correspondencia: Analiessa Laurimar Marchan Solano, e-mail: analiessmarchan@gmail.com
Conflictos de interés: No existen conflictos de interés.



INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) y sus manifestaciones clínicas son la principal causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo y un factor clave asociado con el aumento del riesgo de ECV es la dislipidemia, así mismo es una de las siete métricas críticas que la Asociación Americana del Corazón (AHA) ha utilizado para definir la salud cardiovascular en adultos. Las Guías de Colesterol Multisociedad de la AHA/Colegio Americano de Cardiología (ACC) recomiendan el tratamiento de la dislipidemia para la prevención primaria y secundaria de la ASCVD¹.

Estas enfermedades tienen antecedentes genéticos y ambientales comunes. El enfoque de aleatorización mendeliana (MR) utiliza un instrumento genético para inferir asociaciones causales entre una exposición y un resultado. Estos estudios han demostrado que el índice de masa corporal (IMC), la relación cintura-cadera, la presión arterial elevada, el tabaquismo y los triglicéridos totales están causalmente asociados con el riesgo de diabetes tipo 2 y ECV².

Diversos estudios clínicos y genéticos han establecido inequívocamente que las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son un factor etiopatogénico en la fisiopatología de la ECV aterosclerótica³.

Se ha demostrado que el tratamiento reductor del colesterol unido a LDL (cLDL) reduce la tasa de eventos de ECV en los pacientes con o sin riesgo cardiometabólico⁴. Sin embargo, los eventos de ECV siguen teniendo una gran prevalencia en las personas con cLDL bajo o normal, fenómeno conocido como riesgo residual. Los triglicéridos (TG) son los principales componentes de las lipoproteínas ricas en TG y sus remanentes. Los TG se transportan predominantemente por las

lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y, en menor medida, por sus remanentes durante el ayuno. En el estado postprandial, los TG circulantes se encuentran principalmente en los quilomicrones y sus remanentes (definidos también como lipoproteínas ricas en TG). La Hipertrigliceridemia de leve a moderada es especialmente frecuente en las personas con trastornos de resistencia insulínica, tales como la obesidad visceral, la diabetes tipo 2 y la enfermedad renal crónica, todas ellas asociadas a su vez con un aumento del riesgo de ECV⁵.

La prediabetes está siendo ampliamente reconocida como un término que define a aquellos individuos cuyos niveles de glucosa están por debajo del umbral de corte para diagnosticar diabetes, pero por encima de lo que es considerado como "normal". El diagnóstico de prediabetes es definido por la *American Diabetes Association* (ADA) como glicemia en ayunas entre 100-125 mg/dL, postprandial de 140-199 mg/dL, o hemoglobina glicosilada (A1C) entre 5,7% - 6,4%. La prediabetes, refleja la historia natural de progresión de normoglucemia a diabetes tipo 2. Los pacientes sin ECV con prediabetes no tienen un riesgo CV necesariamente elevado, pero merecen la misma evaluación del riesgo de ECV que la población general⁶.

La prevalencia de diabetes en el mundo sigue aumentando y las consecuencias de esta enfermedad para la salud cardiovascular, tanto de quien la sufre como de sus descendientes constituyen nuevos retos de salud pública que las instituciones intentan abordar en todo el mundo. Las grandes cifras descritas han llevado a la predicción de que más de 600 millones de personas contraerían diabetes tipo 2 en el mundo entero para el año 2045, una cifra que se vería igualada aproximadamente por la prediabetes⁷.

Los primeros estudios que sugieren que las estatinas aumentan el riesgo de diabetes tipo 2 provinieron de ensayos con estatinas. El beneficio de los ensayos es que incluyen un gran número de participantes. Sin embargo, los datos de los ensayos tienen limitaciones importantes. La hipótesis en los ensayos con estatinas fue que las estatinas reducen el riesgo de ECV al reducir las concentraciones de LDL-C. Los criterios de valoración principales en estos ensayos fueron los eventos incidentes de ECV y no la conversión a diabetes tipo 2 según los criterios de la Asociación Estadounidense de Diabetes⁸.

El primer estudio que demostró que las estatinas estaban asociadas con el riesgo de diabetes tipo 2 fue el ensayo WOSCOPS (Estudio de prevención coronaria del oeste de Escocia). Un total de 5.974 participantes no tenían diabetes al inicio del estudio y 139 de ellos desarrollaron diabetes tipo 2 durante el estudio. La terapia con pravastatina resultó en una reducción del 30% de los casos de diabetes tipo 2 en un análisis post hoc de este estudio⁹.

Los primeros hallazgos de los ensayos con estatinas mostraron que los factores de riesgo preexistentes para la diabetes tipo 2, incluida la edad, la obesidad, los triglicéridos totales y la presión arterial, aumentaban el desarrollo de hiperglucemia mediada por estatinas¹⁰⁻¹².

En resumen, los ensayos y metanálisis con estatinas mostraron una disminución del riesgo de diabetes tipo 2 con pravastatina entre un 0% y un 30%, y un aumento del riesgo de diabetes tipo 2 en un 12% para rosuvastatina, atorvastatina y simvastatina. El riesgo de diabetes tipo 2 fue algo mayor con las estatinas de alta intensidad (rosuvastatina, atorvastatina, simvastatina) en comparación con las estatinas de intensidad baja y media. Es importante destacar que el

mayor riesgo de diabetes tipo 2 incidente con las estatinas fue comparable con el riesgo de diabetes tipo 2 con otros fármacos (betabloqueantes y diuréticos tiazídicos) utilizados para la prevención de enfermedades cardiovasculares¹³.

Además, las estatinas empeoraron la hiperglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 previamente diagnosticada, pero los aumentos de HbA1c fueron moderados. Los usuarios de estatinas tenían un mayor riesgo de progresión de la diabetes tipo 2 y de inicio del tratamiento con insulina¹⁴.

Del mismo modo, en varios estudios se evaluó el efecto sobre la diabetes de nueva aparición o empeoramiento con fármacos hipolipemiantes sin estatinas. En algunos casos, el efecto sobre el metabolismo glucémico fue negativo. La adición de niacina de liberación prolongada a las estatinas tuvo efectos nocivos sobre la glucemia en las personas con diabetes al inicio del estudio, y hubo una tendencia hacia un mayor desarrollo de diabetes de nueva aparición. En otros casos, el efecto fue neutro. El uso de inhibidores de la PCSK-9 y ezetimibe no parece afectar el riesgo de diabetes incidente cuando se agrega a la terapia médica dirigida por las guías. Por otro lado, en algunos casos el efecto reportado fue positivo. Por ejemplo, la terapia con inhibidores de proteínas de transferencia de ésteres de colesterol redujo la incidencia de diabetes^{5,15}.

El uso de las estatinas en el manejo de la dislipidemia se ve frecuentemente alterado por la aparición de eventos adversos o intolerancia,^{16,17} por lo que la Ezetimibe, un fármaco oral para reducir el colesterol que se toma después de las estatinas, que inhibe la absorción intestinal del colesterol y disminuye la secreción biliar de colesterol, reduce el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDLC) en un

20%¹⁶. Ensayos clínicos y revisiones sistemáticas han establecido que Ezetimibe puede reducir los eventos cardiovasculares. Las guías de la ESC y AHA recomiendan Ezetimibe como segundo fármaco hipolipemiante además del tratamiento con estatinas cuando no se alcanzan los objetivos del tratamiento del cLDL, o como fármaco único en caso de intolerancia. Aunque la Ezetimibe se tolera bien en la práctica clínica¹⁸, algunos estudios sugieren preocupaciones sobre posibles daños como cáncer, eventos neurocognitivos, fracturas, eventos adversos gastrointestinales, mialgia, dolor muscular y diabetes de nueva aparición. La causa y la magnitud de los eventos adversos o efectos indeseables de Ezetimibe aún no están claras¹⁹.

El ácido bempedoico es un nuevo agente que reduce la síntesis de colesterol a través de la inhibición de la adenosina trifosfato citrato liasa (ACL), una enzima aguas arriba de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-Coa) reductasa. Varios ensayos clínicos de fase 2 y 3 revelaron que el ácido bempedoico reduce eficazmente el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) en monoterapia, combinada con ezetimibe, añadida al tratamiento con estatinas y en pacientes hipercolesterolémicos intolerantes a las estatinas^{5,20}.

Dado que el ácido bempedoico inhibe la síntesis de colesterol a través de un mecanismo diferente al de las estatinas²¹, los efectos adversos relacionados con él también pueden ser diferentes. Se observaron mejoras en los parámetros lipídicos cuando se administró ácido bempedoico como monoterapia o además de otras terapias modificadoras de lípidos. Estos estudios abarcaron una amplia combinación de poblaciones de prevención primaria y secundaria, incluidos pacientes con hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta, algunos de los cuales también tenían antecedentes de diabetes mellitus tipo 2,

enfermedad coronaria y/o intolerancia a las estatinas. En los estudios de fase 2 se evaluaron dosis de ácido bempedoico que oscilaban entre 40 y 240 mg/día. El perfil favorable de eficacia y seguridad apoyó el uso de la dosis de 180 mg/día en ensayos clínicos de fase 3²². El primero de los estudios de fase 3 completados, *CLEAR Tranquility*, evaluó la eficacia y seguridad de 180 mg diarios de ácido bempedoico cuando se añadía al tratamiento de base con 10 mg diarios de Ezetimibe en pacientes con antecedentes de no tolerar al menos una estatina y que requerían una reducción adicional del cLDL^{23,24}.

La preocupación por valorar las repercusiones de la terapéutica actual en el desarrollo de prediabetes y cambios que produce en la vida de los pacientes dio lugar al desarrollo de la investigación.

El objetivo de este estudio fue determinar la variabilidad de la HbA1c de los pacientes con prediabetes en tratamiento hipolipemiante de la consulta externa del servicio de medicina interna 1 del Hospital Vargas de Caracas, desde enero del 2022 a noviembre del 2023.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una investigación clínica de tipo Observacional analítico bajo un diseño de cohorte tipo 2, retrospectivo y corte longitudinal. El estudio se realizó en el área de consulta externa del servicio de medicina interna del Hospital Vargas de Caracas, en el periodo Enero del 2022-noviembre del 2023.

La muestra fue de tipo censal, donde se incluyeron un total de 316 pacientes que acudieron a la consulta con diagnóstico previo de prediabetes

a los que se les prescribió tratamiento hipolipemiente como estrategia de reducción del riesgo cardiovascular y/o dislipidemia concurrente, que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes entre los 18 y 70 años, con diagnóstico de prediabetes en tratamiento hipolipemiente como estrategia de reducción del riesgo cardiovascular y/o dislipidemia, con al menos 2 evaluaciones continuas un periodo no menor de 3 meses que incluya el registro medico adecuando de datos clínicos, perfil lipídico, glicemia en ayunas y HbA1c.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con enfermedad renal crónica, cirrosis hepática, insuficiencia cardiaca y enfermedad oncológica de base.

Inicialmente, se procedió a la revisión de historias clínica y la información fue registrada en el instrumento de recolección de datos, y luego transcritos, registrados y almacenados en una base de datos de un archivo del programa Microsoft office Excel 2017. Para la estratificación y establecer riesgo cardiovascular se utilizó HEARTS como modelo institucionalizado de manejo del riesgo cardiovascular para las américas auspiciado por la OPS-OMS²⁵.

Se elaboraron las distribuciones de frecuencias absolutas y relativas para las variables descriptivas ordinales categorizadas, con la obtención respectiva de porcentajes. Se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión, calculando estadísticos descriptivos media aritmética (\bar{x}), desviación estándar (DE).

Para la correlación y fuerza de asociación se utilizó el Test modificado U de Mann-Whitney.

El nivel de significación se fijó en 5%, por lo cual un resultado se consideró estadísticamente significativo si $p \leq 0,05$, con un error de alfa del 5% y un IC del 95%.

Los datos se procesaron utilizando los programas estadísticos Minitab 18.0 (estadísticos descriptivos) y SPSS 25.0 (ANOVA para observaciones repetidas, coeficiente de correlación de Spearman), ambos para Windows.

RESULTADOS

Durante el período de estudio la muestra estuvo constituida por un total de 316 pacientes, con una edad promedio de 69,1 años, con variabilidad de $\pm 10,6$ años. Dentro de esta muestra el 65,51% (207) correspondieron al sexo femenino, mientras que el 34,49% (109) restante correspondieron al sexo masculino. Dentro del estudio, las comorbilidades que evidenciaron en la población de muestra fueron la Hipercolesterolemia, Hipertrigliceridemia, Dislipidemia mixta, Obesidad, Hipertensión arterial y la enfermedad cerebrovascular establecida; asimismo, se tomó en cuenta el riesgo cardiovascular estratificándose según sus comorbilidades y edad en bajo, moderado y alto riesgo. La comorbilidad más frecuente correspondió a la obesidad, presentándose en 172 pacientes, un 54,43% de la muestra, mientras que la menos frecuente correspondió a la enfermedad cardiovascular establecida, presentándose en 69 pacientes, un 21,84%, de la muestra (Tabla 1).

Del total de pacientes considerados, el 42,4% correspondieron al grupo de tratamiento con monoterapia, distribuyéndose 93 pacientes femeninos y 41 pacientes masculinos, mientras que el 57,6% restante correspondió al grupo de

terapia combinada, con 114 pacientes femeninos y 68 masculinos.

Dentro del grupo de tratamiento con Monoterapia la comorbilidad más frecuente fue la Hipercolesterolemia, presentándose en 71 pacientes, un 22,7% de los pacientes, mientras que la menos frecuente correspondió a la Enfermedad cerebro vascular establecida, en 11 pacientes, un 3,48%; en este grupo no se contabilizan casos de Hipertrigliceridemia mixta debido a la necesidad de indicar 2 fármacos hipolipemiente para el tratamiento de la patología.

En el grupo de tratamiento con terapia combinada la comorbilidad más frecuente correspondió a la obesidad con 142 pacientes, un 44,94%, mientras que la menos frecuente correspondió a la enfermedad cerebrovascular establecida con 58 pacientes, un 18,35% (Tabla 2).

Los tratamientos de monoterapias usados corresponden a las estatinas de moderada intensidad y alta intensidad, el Ezetimibe y el

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes.

Variable	Categoría	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa (%)
Sexo	Masculino	207	65,51
	Femenino	109	34,49
Comorbilidades	Hipercolesterolemia	166	52,53
	Hipertrigliceridemia	99	31,33
	Dislipidemia Mixta	105	33,23
	Obesidad	172	54,43
	HTA	84	26,58
	ECV Establecida	69	21,84
Riesgo Cardiovascular	Bajo	157	49,68
	Moderado	88	27,85
	Alto-Muy Alto	71	22,47
Esquema de Tratamiento	Monoterapia	134	42,4
	Terapia Combinada	182	57,6

Ácido Bempedoico. Se usaron combinaciones de los medicamentos descritos para el tratamiento de las patologías, siguiendo las recomendaciones para cada una. El esquema de monoterapia más frecuente dentro de la muestra correspondió al Ácido Bempedoico en un 13,92%, mientras que

Tabla 2. Co-Morbilidad y Esquema de tratamiento

Variable	Categoría	Esquema de Tratamiento	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa (%)
Comorbilidad	Hipercolesterolemia	Monoterapia	71	22,47
		Terapia Combinada	95	30,06
	Hipertrigliceridemia	Monoterapia	16	5,06
		Terapia Combinada	83	26,27
	Dislipidemia Mixta	Monoterapia	0	0
		Terapia Combinada	105	33,23
	Obesidad	Monoterapia	30	9,49
		Terapia Combinada	142	44,94
	HTA	Monoterapia	21	6,65
		Terapia Combinada	63	19,94
	ECV establecida	Monoterapia	11	3,48
		Terapia Combinada	58	18,35

Tabla 3. Esquema de Tratamiento y combinaciones.

Variable	Categoría	Esquema de Tratamiento	Frecuencia Absoluta
Monoterapia	Estatinas de Moderada Intensidad	44	11.56
	Estatinas de Alta Intensidad	23	7.28
	Ezetimibe	21	6.65
	Ácido Bempedoico	46	13.92
Terapia Combinada	Estatinas de Moderada Intensidad + Ezetimibe	73	23.1
	Estatinas de alta intensidad + Ezetimibe	41	12.97
	Ezetimibe + Ácido Bempedoi-co	46	14.56
	Estatinas + Fenofibratos	22	6.96

el menos frecuente correspondió al Ezetimibe con 6,65%. En terapia dual la combinación más frecuente corresponde a las Estatinas de moderada intensidad con Ezetimibe en un 23,1%, mientras que la menos frecuente correspondió a las Estatinas con Fenofibratos en un 6,96% (Tabla 3).

Por último, con respecto a la variabilidad de la Hemoglobina glicosilada, con la mayoría de los esquemas de tratamiento, aumentó con respecto al inicio, teniendo el mayor aumento y diferencia estadísticamente significativa ($p=0,009$) el

esquema de estatinas de alta intensidad, con un aumento porcentual del 1,2% en promedio, mientras que con el esquema de tratamiento con ácido bempedoico monoterapia, se evidenció una discreta disminución del porcentaje de hemoglobina glicosilada con respecto al inicio, de aproximadamente 0,2% en promedio, con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,001$). Con el esquema combinado de estatinas de moderada intensidad con Ezetimibe no se evidenció variabilidad en la modificación final de hemoglobina glicosilada (Tabla 4).

Tabla 4. Modificación de la HbA1C

TRATAMIENTO	HbA1c inicial		HbA1c final		% de modificación	p
	Media	DE	Media	DE		
Estatinas de mo-derada intensi-dad	5,8	0,6	6,1	0,6	+ 0,4 %	0,063
Estatinas de alta intensidad	5,4	0,2	6,6	1,3	+ 1,2%	0,009
Ezetimibe	5,4	1,9	5,7	0,7	+ 0,3 %	0,074
Ácido Bempedoico	5,6	1,2	5,4	0,6	-0,2%	0,001
Estatinas de mo-derada intensidad + Ezetimibe	5,9	0,4	5,9	0,9	0,0 %	0,926
Estatinas de alta intensidad + Ezetimibe	5,5	1,0	5,9	1,2	+ 0,4 %	0,075
Ezetimibe + Acido Bempedoico	5,7	0,9	5,8	0,4	+ 0,1 %	0,185
Estatinas + fenofibratos	4,9	1,4	5,4	0,8	+ 0,5 %	0,044

DISCUSIÓN

Se evidenció que el ácido bempedoico logro reducir los niveles de HbA1c de manera estadísticamente significativa, siendo este resultado similar al estudio de Leiter *et al.* que incluyó a 3621 sujetos que fueron aleatorizados 2:1 a monoterapia con ácido bempedoico o placebo, demostrando que el ácido bempedoico disminuyo la HbA1c en - 0,12 %, en nuestro caso -0,2% con *P*: 0,001. Así también como lo demostrado en la investigación de Cícero *et al.*, el ácido bempedoico se asoció fuertemente con una disminución del riesgo de nueva aparición o empeoramiento de la diabetes^{26, 27}.

También se pudo observar en el presente estudio que el uso de la terapia combinada y la monoterapia, a excepción del ácido bempedoico, no influyo significativamente sobre los niveles de HbA1c. Tal como lo estable numerosos Metanálisis sobre el tema, siendo relevante el realizado por Simental-Mendía en el año 2018, donde se estudiaron un total de 11,402 sujetos en tratamiento con fibratos demostrando que la terapia con fibratos no tuvo efectos sobre los valores de HbA1c^{28, 29}.

Manifestando también que hay datos inconsistentes sobre el efecto de la Ezetimibe sobre revertir la resistencia a la insulina, reducir el dismetabolismo de los lípidos después de una comida y mejorar la función endotelial en pacientes con síndrome metabólico y enfermedad de las arterias coronarias, en nuestro trabajo no hubo una diferencia estadísticamente significativa sobre el aumento o descenso de los valores de HbA1c³⁰.

Lo que esta descrito de forma clara en grandes Metanálisis es que el tratamiento con estatinas se asocia con un aumento del 9% al 13% en

el riesgo de desarrollar diabetes, lo cual se compara con nuestros resultados donde hubo un aumento de +1,2 en el valor porcentual final de la HbA1C, con valor inicial de 5,4% de hemoglobina glicosilada hasta 6,6%, tomando en cuenta que se encuentra muy cercano al valor diagnóstico de diabetes según guías ADA 2024^{15,19, 30}.

CONCLUSIONES

El riesgo global de desarrollar una diabetes de nuevo comienzo en los individuos tratados con estatinas se puede considerar como pequeño a moderado, y aunque significativo, es inferior al beneficio clínico que se obtiene con su empleo para la prevención cardiovascular.

El riesgo de desarrollar diabetes es mayor en el uso de esquemas de estatinas de alta intensidad. Por su parte, Ezetimibe ha demostrado un nulo efecto en los parámetros de hemoglobina glicosilada.

El uso del ácido bempedoico es prometedor para pacientes que presentan síndrome metabólico, ya que además de disminuir el riesgo cardiovascular tiene un efecto reductor de HbA1c, lo cual sugiere que podría disminuir el riesgo de desarrollar diabetes en esta población.

Lo anterior obliga a establecer criterios para minimizar el riesgo de diabetes en todos los pacientes tratados con estatinas, muy especialmente en los que ya tienen factores de riesgo metabólicos o tienen diagnóstico de prediabetes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guía ESC 2019 sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD). Rev Esp Cardiol [Internet]. 2020;73(5):404.e1-404.e59. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2019.11.024>.
2. Impacto de la genética en el diagnóstico, tratamiento y prevención de la diabetes [Internet]. Revista Diabetes. 2023 [citado el 19 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.revistadiabetes.org/investigacion/impacto-de-lagenetica-en-el-diagnostico-tratamiento-y-prevencion-de-la-diabetes/>
3. Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Real JT, Valdivielso P, *et al.* Estándares SEA 2022 para el control global del riesgo cardiovascular. Clin Investig Arterioscler [Internet]. 2022;34(3):130–79. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2021.11.003>
4. Ponte-Negretti CI, Wyss F, Piskorz D, Santos RD, Villar R, Lorenzatti A, *et al.* Latin American Consensus on management of residual cardiometabolic risk. A consensus paper prepared by the Latin American Academy for the Study of Lipids and Cardiometabolic Risk (ALALIP) endorsed by the Inter-American Society of Cardiology (IASC), the International Atherosclerosis Society (IAS), and the Pan-American College of Endothelium (PACE). Arch Cardiol Mex [Internet]. 2021;92(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.24875/acm.21000005>
5. Puig-Jové C, Castelblanco E, Falguera M, Hernández M, Soldevila B, Julián MT, *et al.* Perfil lipoproteico avanzado en individuos con metabolismo glucémico normal y alterado. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2022;75(1):22–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2021.02.013>
6. Comité de Práctica Profesional de la Asociación Estadounidense de Diabetes, ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, *et al.* 2. Diagnóstico y clasificación de la diabetes: estándares de atención en diabetes—2024. Diabetes Care [Internet]. 2024;47 (Suplemento_1):S20–42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/dc24-s002>
7. Informe Nacional de Estadísticas de la Diabetes, 2020 [Internet]. Cdc.gov. 2020 [citado el 19 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/diabetes/spanish/resources/statistics-report.html>
8. Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, McCabe CH, Braunwald E. Reduction in recurrent cardiovascular events with intensive lipid-lowering statin therapy compared with moderate lipid-lowering statin therapy after acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2009;54(25):2358–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.005>
9. Ford I, Murray H, McCowan C, Packard CJ. Long-term safety and efficacy of lowering low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy: 20-Year followup of west of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation [Internet]. 2016;133(11):1073–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.115.019014>
10. Rodríguez Rada C, Celada Rodríguez A, Celada Roldán C, Tárraga Marcos ML, Romero de Ávila M, Tárraga López PJ. Análisis de la relación entre Diabetes Mellitus tipo 2 y la obesidad con los factores de riesgo cardiovascular. JONNPR. 2021;6(2):411–33. Disponible en: <https://doi/10.19230/jonnpr.3817>
11. Arrieta F, Pedro-Botet J, Iglesias P, Obaya JC, Montanez L, Maldonado GF, *et al.* Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular: actualización de las recomendaciones del Grupo de Trabajo de Diabetes y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes (SED, 2021). Clin Investig Arterioscler [Internet]. 2022;34(1):36–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2021.05.002>
12. Rius Tarruella J, Millán Núñez-Cortés J, Pedro-Botet J, Pintó Sala X. La diabetogenicidad de las estatinas: ¿son todas iguales? Estado de la cuestión. Clin Investig Arterioscler [Internet]. 2015;27(3):148–58. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2015.02.001>
13. O’Keefe JH, Carter MD, Lavie CJ, Bell DSH. The gravity of JUPITER (justification for the use of statins in primary prevention: An intervention trial evaluating rosuvastatin). Postgrad Med [Internet]. 2009;121(3):113–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3810/pgm.2009.05.2010>
14. Núñez-Cortés JM. Estatinas y diabetogénesis [Internet]. Sociedad Española de Cardiología. [citado el 19 de abril de 2024]. Disponible en: <https://secardiologia.es/clinica/publicaciones/actualidad-cardiologiaclinica/mayo-2017/8691-estatinas-y-diabetogenesis>
15. Miao XY, Liu HZ, Jin MM, Sun BR, Tian H, Li J, *et al.* Un metanálisis comparativo de la eficacia de

- la coterapia con estatina y ezetimiba versus la monoterapia con estatinas para reducir los eventos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019; 23 : 2302–2310
16. Kim B-K, Hong S-J, Lee Y-J, Hong SJ, Yun KH, Hong B-K, *et al*. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* [Internet]. 2022;400(10349):380–90. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)00916-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00916-3)
 17. Wang Y, Zhan S, Du H, Li J, Khan SU, Aertgeerts B, *et al*. Safety of ezetimibe in lipid-lowering treatment: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ Med* [Internet]. 2022;1(1):e000134. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjmed-2022000134>
 18. Manejo de la intolerancia a estatinas: un desafío cotidiano en la práctica clínica. *Rev Urug Cardiol* [Internet]. 2019;34(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.29277/cardio.34.3.25>
 19. Katsiki N, Theocharidou E, Karagiannis A, Athyros VG, Mikhailidis DP. Ezetimibe therapy for dyslipidemia: An update. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2013;19(17):3107–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2174/13816128113199990314>
 20. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, *et al*. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. *Circulation* [Internet]. 2019;139(25). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/cir.0000000000000625>
 21. Sharma M, Ansari MT, Abou-Setta AM, Soares-Weiser K, Ooi TC, Sears M, *et al*. Systematic review: Comparative effectiveness and harms of combination therapy and monotherapy for dyslipidemia. *Ann Intern Med* [Internet]. 2009;151(9):622. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-151-9200911030-00144>
 22. Pavía-López AA, Alcocer-Gamba MA, Ruiz-Gastélum ED, Mayorga-Butrón JL, Mehta R, Díaz-Aragón FA, *et al*. Guía de práctica clínica mexicana para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. *Arch Cardiol Mex* [Internet]. 2022;92(91). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.24875/acm.m22000081>
 23. Masana Marín L, Plana Gil N. Ácido bempedoico. Mecanismo de acción y propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. *Clin Investig Arterioscler* [Internet]. 2021;33:53–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2021.02.012>
 24. Freire RB. Eficacia y seguridad del ácido bempedoico añadido a ezetimibe en pacientes con hipercolesterolemia intolerantes a estatinas: estudio CLEAR Tranquility [Internet]. *CardioTeca*. 2022 [citado el 19 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.cardioteca.com/blog-acido-bempedoico/4540eficacia-y-seguridad-del-acido-bempedoico-anadido-a-ezetimibe-en-pacientes-con-hipercolesterolemia-intolerantes-a-estatinas-estudio-cleartranquility.html>
 25. HEARTS in the Americas [Internet]. Paho.org. 2024 [citado el 10 de abril de 2024] Disponible en: <https://www.paho.org/cardioapp/web/#/howtobloodpressure>
 26. Laufs U, Ballantyne CM, Banach M, Bays H, Catapano AL, Duell PB, *et al*. Eficacia y seguridad del ácido bempedoico en pacientes que no reciben estatinas en ensayos clínicos de fase 3. *J Clin Lipidol* [Internet]. 2022;16(3):286–97. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2022.03.001>
 27. Cicero AFG, Fogacci F, Hernandez AV, Banach M, Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPMC) Group and the International Lipid Expert Panel (ILEP). Efficacy and safety of bempedoic acid for the treatment of hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* [Internet]. 2020;17(7):e1003121. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003121>
 28. Simental-Mendía LE, Simental-Mendía M, Sánchez-García A, Banach M, Atkin SL, Gotto AM Jr, *et al*. Efecto de los fibratos sobre los parámetros glucémicos: una revisión sistemática y un metanálisis de ensayos aleatorios controlados con placebo. *Pharmacol Res* [Internet]. 2018;132:232–41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2017.12.030>
 29. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, *et al*. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* [Internet]. 2019;380(11):1022–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1803917>

30. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJM, *et al.* Estatinas y riesgo de diabetes incidente: un metaanálisis colaborativo de ensayos aleatorizados con estatinas. *Lancet* [Internet]. 2010;375(9716):735–42. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)61965-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(09)61965-6)

Recibido: 07/06/2024
Aceptado: 09/07/2024