

# Efectividad de las estatinas en el tratamiento de la dislipidemia

Ramiro A Castillo\*, Joffre N Lara\*, Yan C Duarte, M.D.\*

Palabras clave: estatinas, dislipidemia, colesterol, síndrome metabólico.

\* Estudiante de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

\* Doctor en Medicina, Coordinador de Docencia e Investigación, Servicio de Cardiología, Hospital Luis Vernaza.

## Resumen

Antecedentes.- Las estatinas, desde su aparición, se han convertido en el pilar más importante en la lucha contra la aterosclerosis y todas sus consecuencias. Debido a su alto costo y a que la terapia es prolongada suponen en un gran gasto económico para el paciente y los servicios de salud.

Métodos.- Aleatoriamente, asignamos 30 pacientes con síndrome metabólico a recibir atorvastatina 40 mg/día (10 pacientes), rosuvastatina 20 mg/día (9 pacientes), y ezetimibe/simvastatina 10/40 mg/día dos veces por semana (11 pacientes), por 3 meses. El objetivo primario fue comprobar la efectividad del tratamiento con ezetimibe/simvastatina al compararlo con los resultados obtenidos en los otros grupos.

Resultados.- Al analizar los datos obtenidos, la combinación ezetimibe/simvastatina no consiguió modificar los valores de ninguna de las variables estudiadas en cantidades estadísticamente significativas,  $p > 0.05$  en todos los casos. Tanto la atorvastatina como la rosuvastatina fueron igual de efectivas a la hora de disminuir los niveles de colesterol total y triglicéridos, y aumentar los niveles de colesterol HDL. La rosuvastatina fue superior a la atorvastatina disminuyendo los niveles de colesterol LDL.

Conclusión.- La combinación de ezetimibe/simvastatina administrada una vez al día dos días de a la semana no fue suficiente para conseguir una variación estadísticamente significativa de los parámetros estudiados. Dicha terapéutica no fue efectiva al momento de tratar la dislipidemia de los pacientes estudiados.

## **Summary**

**Background.**-Statins, since their discovery, have become the gold standard in the battle against atherosclerosis and all its complications. Because of their high cost and the prolonged time they have to be taken, statins become a great economic burden for the patient and the health services.

**Methods.**- We randomly assign 30 patients with metabolic syndrome to receive atorvastatin 40 mg per day (10 patients), rosuvastatin 20 mg per day (9 patients), and ezetimibe/simvastatin 10/40 mg per day twice per week (11 patients) for 3 months. The primary outcome was to verify the effectiveness of treatment with ezetimibe/simvastatin when compared to the results obtained in other groups.

**Results.**-After analyzing the collected data, the combination ezetimibe/simvastatin couldn't modify the value of any of the studied variables by statistically significant quantities, the p value was always < 0.05. Atorvastatin and rosuvastatina were equally effective in lowering total cholesterol and triglyceride levels and increasing HDL cholesterol levels. Rosuvastatin was superior to atorvastatin in lowering LDL cholesterol levels.

**Conclusion.**- The combination of ezetimibe/simvastatin administered once a day, two days a week was not enough to get a statistically significant variation of the parameters studied. This treatment wasn't effective for treating dyslipidemia en the studied patients.

## Introducción

El descubrimiento de los inhibidores de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa en la década de los años 70 en el laboratorio del Dr. Akira Endo en Japón ha sido, sin lugar a dudas, el paso más grande que ha realizado el hombre en su esfuerzo por reducir el número de muertes a causa de la enfermedad aterosclerótica<sup>1</sup>. Las estatinas, como se conoce a esta familia de fármacos, son inhibidores por competencia de la reducción de HMG-CoA en Mevalonato, paso indispensable en la formación de colesterol. Las diferencias entre las distintas estatinas que se encuentran en el mercado radica en el número y la fuerza de las uniones que forma cada estatina con el sitio catalítico de la HMG-CoA lo cual se traduce en distinta duración y potencia del efecto inhibitor y por ende del nivel de colesterol sérico final obtenido por su uso<sup>2-3</sup>.

Las estatinas han sido evaluadas en más de 100,000 individuos participantes de diversos estudios clínicos randomizados controlados, entre ellos 4S<sup>4</sup>, LIPID<sup>5</sup>, CARE<sup>6</sup>, PROSPER<sup>7</sup>, PROVE IT-TIMI 22<sup>8</sup>, TNT<sup>9</sup>. En todos se ha concluido, con evidencia abrumadora, que la terapia con estatinas reduce todas las consecuencias adversas de la enfermedad aterosclerótica, incluyendo muerte por insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio no fatal, revascularización coronaria, síndromes coronarios agudos, angina inestable, accidentes cerebro vasculares, enfermedad arterial periférica, etc.

Se recomienda la administración de una dosis diaria por la noche, aunque las estatinas de acción prolongada (atorvastatina y rosuvastatina) pueden ser tomadas a cualquier hora del día. Debido a que el tratamiento es a largo plazo, y el costo de las estatinas es elevado, muchos pacientes no continúan con el tratamiento o lo modifican de manera que no toman la medicación todos los días. Esto disminuye el efecto protector cardiovascular que confieren las estatinas y aumenta los niveles séricos de colesterol LDL. La administración no diaria de estatinas disminuiría enormemente los costos personales y estatales y mejoraría la adherencia al tratamiento.

## **Materiales y Método**

### **Diseño del estudio**

Estudio prospectivo, randomizado, controlado en el cual comparamos la efectividad de distintos tratamientos a base de estatinas para el control de la dislipidemia. Todos los participantes fueron pacientes del servicio de cardiología del Hospital Luis Vernaza.

Para la elección de los pacientes usamos los siguientes criterios de inclusión: LDL > 160 mg/dL, IMC > 25, HDL < 35 mg/dl, Colesterol Total > 200 mg/dL, Triglicéridos > 150 mg/dL. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: LDL < 160 mg/dL, IMC < 25, HDL > 35 mg/dL, Colesterol Total < 200 mg/dL, Triglicéridos < 150 mg/dL. Tampoco formaron parte del estudio los pacientes que se encontraban en tratamiento para dislipidemia o lo habían estado en los últimos 3 meses. Esto último para evitar distorsionar los resultados. Los criterios fueron realizados a partir del ATP III para el diagnóstico de síndrome metabólico.

### **Características de los pacientes**

Se realizó una historia clínica de cada paciente al momento de éste ingresar al estudio y al mismo tiempo se tomó la muestra de sangre para obtener los datos basales de cada paciente. Cada muestra fue enviada inmediatamente al laboratorio del Hosp. Luis Vernaza para evitar su deterioración. Una vez obtenidos los resultados del laboratorio, tabulamos las variables incluyendo las de la historia clínica (sexo, edad, presión arterial, frecuencia cardíaca, peso, talla, IMC, perímetro abdominal, tabaquismo, y diabetes)..

El promedio de edad de los participantes fue de 67.97 años (41 – 92). En cuanto a la presión arterial, el promedio de la presión sistólica fue de 146 mmHg, de la presión diastólica 70.8 mmHg y de la

presión media 95.88 mmHg. Todos los pacientes incluidos en el estudio tuvieron un IMC > 50, el promedio fue de 62.9. Esto se debió que ninguno de los participantes pesaba menos de 110 kg. El perímetro abdominal promedio fue de 93.9 cm. 23 pacientes, correspondiente al 76.7% del total, negó el consumo de tabaco, mientras que los 7 restantes fueron fumadores activos. La alta prevalencia de diabetes entre los participantes, 19 (63.3%) vs 11 (36.7%), nos sirve como claro indicio de la predominancia de síndrome metabólico en la muestra.

### Brazos del estudio

Compararemos la efectividad de tres terapéuticas distintas usadas en la dislipidemia. Un grupo de pacientes será asignado a Atorvastatina 40mg/día todos los días de la semana. El segundo grupo recibirá Rosuvastatina 20mg/día todos los días de la semana. El tercer grupo de pacientes será tratado con la combinación Ezetimibe/Simvastatina 10/40mg al día dos días a la semana. La efectividad será determinada por la variación de los promedios de los valores séricos de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos.

## Resultados

### Pacientes

Entre Junio/2009 y Diciembre/2009 un total de 30 pacientes fueron asignados de manera aleatoria para recibir una de las tres terapéuticas en estudio. Luego de la randomización, 10 pacientes fueron asignados a Atorvastatina (33.3%), 9 a Rosuvastatina (30%) y 11 a la combinación Ezetimibe/Simvastatina (36.7%). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las características iniciales de los pacientes asignados a cada rama de tratamiento. Las características iniciales de los pacientes, por rama terapéutica, se detallan en la Tabla 1. El intervalo de tiempo entre los exámenes de base y los post tratamiento fue de 3 meses en el 100% de los pacientes.

### Efectividad de las terapéuticas

Luego de los 3 meses de recibir el tratamiento indicado, el nivel de efectividad de la terapéutica con estatinas en los grupos asignados a Atorvastatina y Rosuvastatina una vez al día todos los días de la semana fue muy superior al observado en el grupo que recibió la combinación Ezetimibe/Simvastatina solo dos veces por semana en todos los parámetros analizados.

Tanto en los pacientes asignados a Atorvastatina como en los asignados a Rosuvastatina se observó una importante disminución en los niveles séricos de colesterol total, llegando éstos, en su mayoría, a los niveles recomendados para pacientes cardíacos. Se obtuvo una disminución del 39.1% en el grupo de Atorvastatina ( $p < 0.000001$ ) y del 34.9% en el grupo de Rosuvastatina ( $p < 0.000001$ ) en los niveles séricos de colesterol total ( $p = 0.275$  entre ambos grupos). En los pacientes asignados a Ezetimibe/Simvastatina no se observó una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de colesterol total pre y post tratamiento, sino que existió un aumento del 0.66% ( $p = 0.443$ ).

El nivel de colesterol LDL en los pacientes que recibieron Atorvastatina disminuyó en un 42.2% ( $p < 0.000001$ ) y en un 50% ( $p < 0.000001$ ) en los pacientes que recibieron Rosuvastatina. Entre los dos grupos antes mencionados la  $p$  tiene un valor de 0.02. En el grupo de Ezetimibe/Simvastatina se observó un aumento del 1.44% en los niveles séricos de colesterol LDL ( $p = 0.107$ ).

El colesterol HDL se vio aumentado en los tres grupos terapéuticos, en un 63.7% ( $p < 0.000001$ ), 73.8% ( $p = 0.000001$ ) y 1.73% ( $p = 0.284$ ) para Atorvastatina, Rosuvastatina y Ezetimibe/Simvastatina, respectivamente. Entre el grupo de Atorvastatina y Rosuvastatina,  $p = 0.462$ .

El nivel sérico de triglicéridos disminuyó en todos los pacientes, pero en cantidades distintas. En el grupo de pacientes asignado a Atorvastatina la disminución fue del 46.98% ( $p = 0.000002$ ). Entre los pacientes que recibieron Rosuvastatina la disminución fue del 41.24% ( $p < 0.000001$ ). Finalmente, los pacientes asignados a Ezetimibe/Simvastatina obtuvieron una disminución del 1.2% ( $p = 0.105$ ). Entre los grupos Atorvastatina y Rosuvastatina la  $p$  tuvo un valor de 0.497.

### Estatina más efectiva

La Atorvastatina y la Rosuvastatina administradas todos los días de la semana a una dosis de 40mg/día y 20mg/día respectivamente, fueron igual de efectivas para tratar la dislipidemia. Ambas obtuvieron una disminución estadísticamente significativa de los niveles plasmáticos de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, y consiguieron un aumento en los niveles de colesterol HDL. La Rosuvastatina fue más efectiva que la Atorvastatina para disminuir los niveles de colesterol LDL. La asociación Ezetimibe/Simvastatina administrada 2 veces por semana no consiguió en ninguna instancia modificar de manera estadísticamente significativa los parámetros estudiados.



TABLA 1. CARACTERÍSTICAS INICIALES DE LOS PACIENTES			
	Atorvastatina	Rosuvastatina	Ezetimibe/Simvastatina
Pacientes	10	9	11
Masculino	3 (30)	3 (33.3)	3 (36.4)
Femenino	7 (70)	6 (66.7)	7 (63.6)
Edad – a	63.6±4.09	71.44±3.41	69.09±3.85
P. Arterial – mmHg			
Sistólica	146.4±5.78	145.78±6.81	145.91±6.47
Diastólica	74.4±4.21	68.44±2.87	69.45±2.8
Media	98.4±4.46	94.22±3.66	94.94±3.26
Frecuencia cardiaca	68±3.09	72±3.97	72.91±3.35
Peso – kg	150.8±5.28	143.67±5.90	146.27±11.36
Talla – cm	154.30±2.26	154.56±2.97	150.09±1.93
IMC	63.58±2.57	60.07±1.54	64.58±4.34
Perímetro abdominal – cm	94.6±2.9	92.13±3.12	94.6±3.81
Tabaco			
Si	2 (20)	2 (22.2)	3 (27.3)
No	8 (80)	7 (77.8)	8 (72.7)
Diabetes			
Si	6 (60)	6 (66.7)	7 (63.7)
No	4 (40)	3 (33.3)	4 (36.3)
Laboratorio			
Colesterol total – mg/dL	231.9±3.29	222.11±6.12	220.18±3.91
Colesterol HDL – mg/dL	31.4±0.82	29.67±0.96	31.36±0.69
Colesterol LDL – mg/dL	168.0±2.05	169.78±2.70	169.91±2.65
Triglicéridos – mg/dL	274.8±11.89	247.89±6.62	271.64±7.51

no. de casos (%).

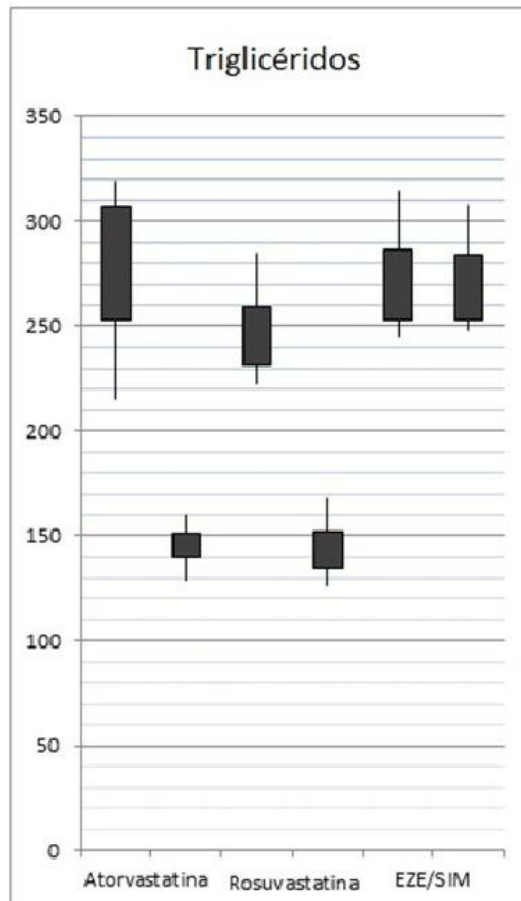
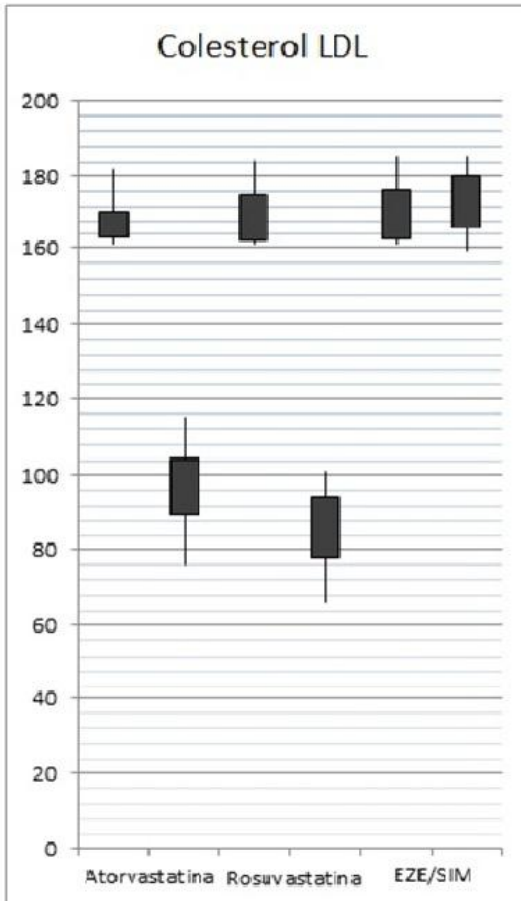
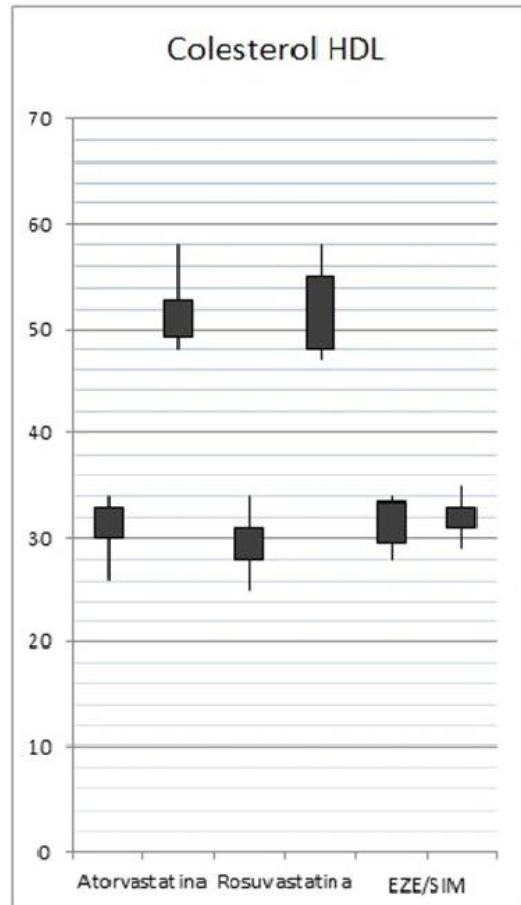
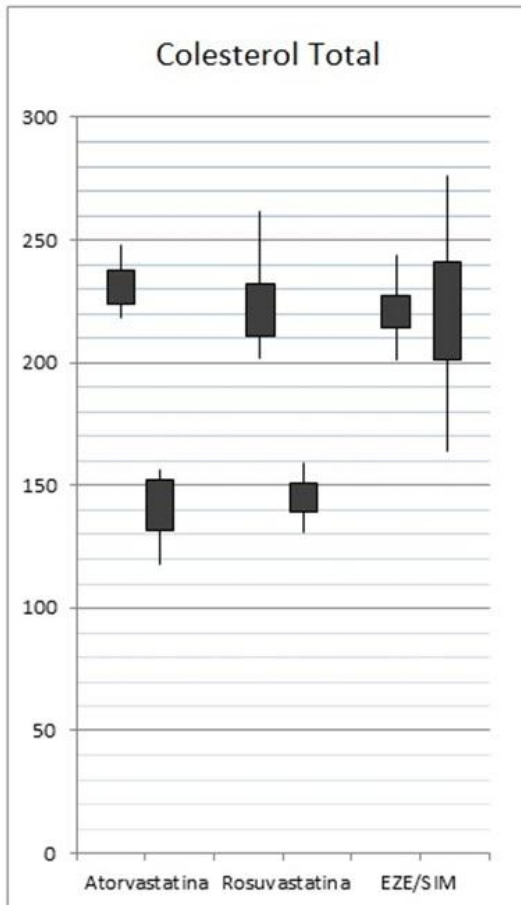
Signo más/menos: promedio ± error standard

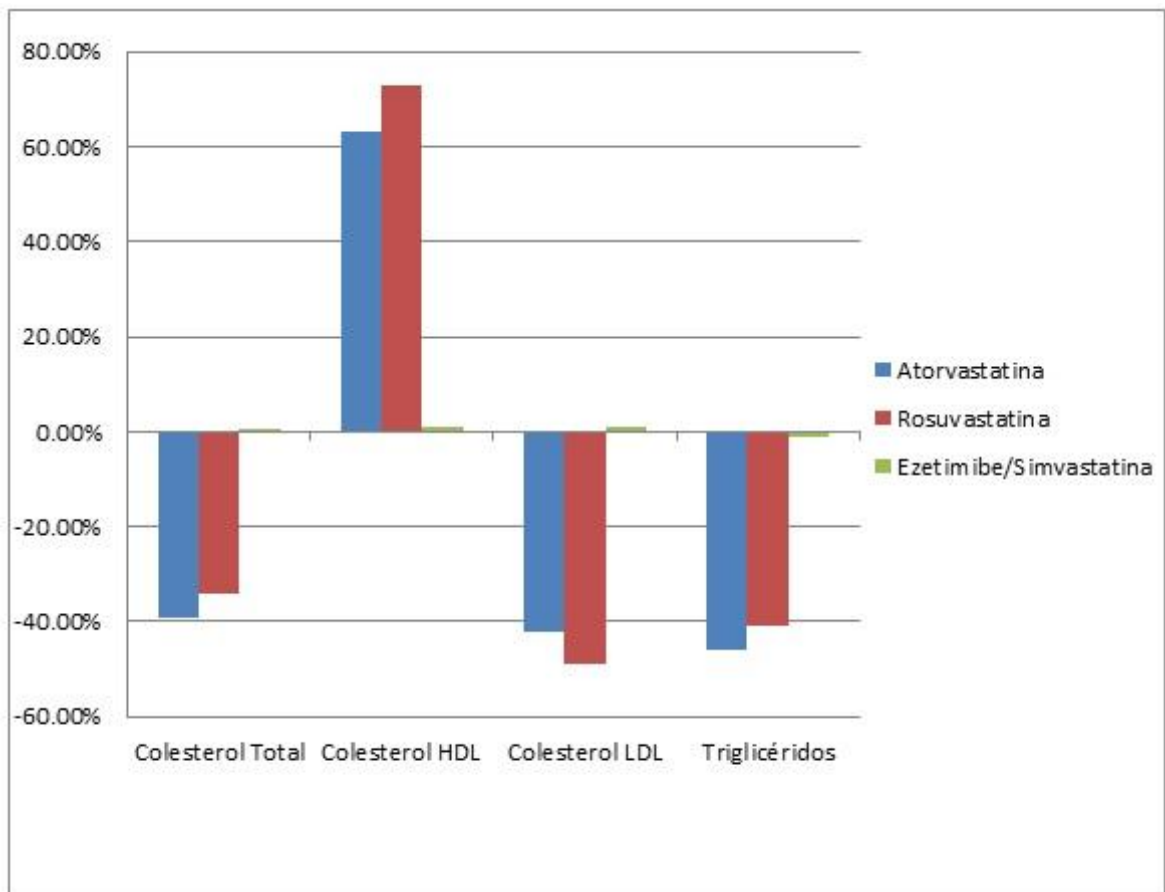
Tabla 2. Efectividad por grupo por variable

Pacientes	Atorvastatina					Rosuvastatina					Simvastatina/Ezetimibe				
	10					9					11				
	Inicio	Post	%	$p$		Inicio	Post	%	$p$		Inicio	Post	%	$p$	
Colesterol T.	231.9±3.3	141.2±4.4	-39.11	9.2E-08		222.11±6.12	144.5±3.0	-34.94	8.4E-07		220.18±3.91	221.6±10.7	0.64	0.443	
C. HDL	31.4±0.82	51.4±0.91	63.69	2.4E-08		29.67±0.96	51.56±1.42	73.77	1.4E-06		31.36±0.69	31.91±0.53	1.75	0.284	
C. LDL	168.0±2.05	97.1±3.5	-42.20	3.7E-08		169.78±2.7	84.9±4.2	-49.99	4.8E-08		169.91±2.65	172.3±2.6	1.40	0.107	
Triglicéridos	274.8±11.9	145.7±3.1	-46.98	2.7E-06		247.9±6.6	145.6±4.7	-41.26	9.4E-08		271.6±7.5	268.3±6.6	-1.21	0.105	

Signo más/menos; promedio ± error standard

E = 10 a la potencia de





## Discusión

Este estudio pone de manifiesto y nos contesta ciertas dudas acerca de la terapéutica con antilipemiantes como las estatinas y a su vez nos crea y abre camino para nuevos estudios e investigaciones.

Previo a escoger las drogas que usaríamos, durante la realización del estudio e incluso luego de tabular los resultados, hicimos una revisión exhaustiva del material existente sobre el tema<sup>10-18, 20</sup>. Estamos conscientes que la muestra de pacientes usada en el estudio no es reflejo fidedigno del universo. La mayoría de los pacientes, por no decir todos, fueron obesos mórbidos, además se permitió la toma de otras medicaciones, como antihipertensivos, hipoglucemiantes orales y hormona tiroidea, que de una u otra manera pudieron haber interactuado con las estatinas. Se logró obtener 3 brazos de estudio homogéneos en cuanto a las características iniciales de los pacientes y así disminuir la posibilidad de un sesgo.

Es importante enfatizar que el síndrome metabólico es multifactorial y a pesar que en este estudio investigamos 4 de sus variantes, solo usamos una familia de drogas que no es la más indicada para evaluar el colesterol HDL ni los triglicéridos. Existen otros fármacos indicados específicamente para esas situaciones. Debido al corto tiempo de seguimiento, no se pudo realizar cambios en el estilo de vida y dieta de los pacientes. Este tema siempre ha sido considerado como obligatorio y el primer paso, sin el cual, no se podrá conseguir una mejoría. Recientemente un estudio realizado por los drs Chris I. Ardern, Peter T. Katzmarzyk<sup>19</sup> publicado en la revista Circulation no solo demostró que la reducción del colesterol LDL causada por un cambio en la dieta y el estilo de vida era del 7% vs al 50% que se obtiene usando una terapia de estatinas, sino que descubrió que tampoco modificaba las LDLs densas boyantes y pequeñas que son en sí las más aterogénicas.

Los resultados de nuestros estudios fueron los esperados ya que actualmente la rosuvastatina es la estatina en el mercado con mejor perfil farmacocinético y farmacológico para el tratamiento de la dislipidemia, en especial su acción sobre el colesterol LDL. Hubiera sido interesante, y quizás campo de acción para estudios próximos, la comparación rosuvastatina vs ezetimibe/simvastatina ya que esta es una inhibición dual pero en dosis con igual grado de potencia y biodisponibilidad para lograr comparar ambas drogas en el ámbito clínico.

Una vez más, es importante tener en cuenta que para el estudio se tomaron pacientes extremadamente obesos, con una gran dislipidemia y con niveles de colesterol LDL muy altos y HDL muy bajos así como una marcada elevación de triglicéridos. Quizás la terapia que proponemos podría ahorrar muchos recursos al sistema de salud si lograra funcionar en pacientes con síndrome metabólico más leves pero esto debe ser objeto de más investigación.

## **Bibliografia**

1. Endo A: The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res* 1992; 33:1569-1582
2. Istvan ES, Deisenhofer J: Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science* 2001; 292:1160-1164
3. Holdgate GA, Ward WH, McTaggart F: Molecular mechanisms for inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA (HMG-CoA) reductase by rosuvastatin. *BiochemSocTrans* 2003; 31:528-531.
4. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group :Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-1389.
5. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group : Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339:1349-1357.
6. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335:1001-1009.
7. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al: Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER); A randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1623-1630.
8. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al: 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.

9. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495-1504.
10. 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.
11. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators : High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355:549-559.
12. Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, et al: Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology* 2008; 70:2364-2370.
13. Simons L, Tonkon M, Masana L, et al: Effects of ezetimibe added to on-going statin therapy on the lipid profile of hypercholesterolemic patients with diabetes mellitus or metabolic syndrome. *Curr Med Res Opin.* 2004 Sep;20(9):1437-45.
14. Pearson T, Denke M, McBride P, et al: Effectiveness of the addition of ezetimibe to ongoing statin therapy in modifying lipid profiles and attaining low-density lipoprotein cholesterol goals in older and elderly patients: subanalyses of data from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2005 Dec;3(4):218-28.
15. Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QRResearch database. *BMJ.* 2010 May 20;340:c2197. doi: 10.1136/bmj.c2197.
16. Winkler K, Schewe T, Pütz G, et al: Fluvastatin/fenofibrate vs. simvastatin/ezetimibe in patients with metabolic syndrome: different effects on LDL-profiles. *Eur J Clin Invest.* 2009 Jun;39(6):463-70.



17. Hajer GR, Dallinga-Thie GM, van Vark-van der Zee LC, Visseren FL. The effect of statin alone or in combination with ezetimibe on postprandial lipoprotein composition in obese metabolic syndrome patients. *Atherosclerosis*. 2009 Jan;202(1):216-24.
18. McKenney JM, Jones PH, Bays HE, et al. Comparative effects on lipid levels of combination therapy with a statin and extended-release niacin or ezetimibe versus a statin alone (the COMPELL study). *Atherosclerosis*. 2007 Jun;192(2):432-7.
19. Chris I. Arden, Peter T. Katzmarzyk, Ian Janssen, et al: Revised Adult Treatment Panel III Guidelines and Cardiovascular Disease Mortality in Men Attending a Preventive Medical Clinic. *Circulation*. 2005;112:1478-1485.
20. McCormack T, Harvey P, Gaunt R, et al: Incremental cholesterol reduction with ezetimibe/simvastatin, atorvastatin and rosuvastatin in UK General Practice (IN-PRACTICE): randomised controlled trial of achievement of Joint British Societies (JBS-2) cholesterol targets. *Int J Clin Pract*. 2010 May 12.