



Efectos de la combinación de ezetimiba más estatinas sobre los lípidos en pacientes mexicanos

Jaime Carranza Madrigal,* Angelina Herrera Cortés,** Hugo Lemus Colunga**

RESUMEN

Antecedentes: a pesar de su eficacia, el porcentaje de pacientes tratados con estatinas que alcanzan la meta de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad es muy bajo.

Objetivo: determinar el efecto de la combinación de ezetimiba más estatinas sobre el perfil de lípidos en pacientes mexicanos con concentraciones de C-LDL por encima de la meta.

Material y método: estudio observacional, abierto, prospectivo, ciego para los evaluadores de laboratorio, en 48 pacientes con concentraciones de C-LDL por encima de la meta correspondiente de acuerdo con los criterios del *National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III*. Se determinaron las concentraciones de: colesterol total, triglicéridos, colesterol de las lipoproteínas de alta densidad y se calculó el C-LDL en un laboratorio certificado por el *American College of Pathologists*, antes y a las ocho semanas de recibir tratamiento con estatina más 10 mg de ezetimiba.

Resultados: se alcanzó la meta de C-LDL en 83.3% de los casos. Hubo descensos significativos del colesterol total de 37%, en C-LDL de 51% y de triglicéridos de 18%. Contra lo reportado en la bibliografía, el C-HDL se redujo significativamente en 6.8%. Este descenso se observó en todos los grupos de pacientes con excepción de los que tenían hipoalfofipoproteinemia y los tratados con rosuvastatina más ezetimiba.

Conclusiones: el tratamiento con estatinas más ezetimiba provoca importantes reducciones del C-LDL en pacientes mexicanos, con efectos menores pero significativos en triglicéridos, pero la reducción importante en C-HDL, cuyas repercusiones a largo plazo se desconocen.

Palabras clave: estatinas, ezetimiba, lipoproteínas de alta densidad, lipoproteínas de baja densidad.

ABSTRACT

Background: The percentage of patients treated with statins who reach the low-density lipoproteins cholesterol goal is low.

Objective: This trial was designed to determine the effects of ezetimibe plus statins on lipid profile from Mexican patients with LDL-C values above the goal.

Methods: Forty eight patients with LDL-C levels above the goal established by the National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III were included in an observational, prospective, open, and blinded for laboratory technicians trial in which total cholesterol, triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol were measured, and LDL-C values were estimated by means of Friedewald's formula. Evaluations were made in a certified laboratory by the American College of Pathologists at the start of the trial and eight weeks after treatment with ezetimibe 10 mg plus statins.

Results: The LDL-C goal was reached by 83.3%. There were significantly decrements in total cholesterol by 37%, LDL-C by 51% and triglycerids by 18%. Against previously reported HDL-C levels were significantly reduced by 6.8%. This decrement was observed in all groups of patients but male, subjects with hypoalfofipoproteinemia, and those treated with rosuvastatin plus ezetimibe.

Conclusions: Ezetimibe plus statins produced remarkable decrements on LDL-C, on triglycerids led to less intensive but significant reductions. However on HDL-C there were important decrements whose potential repercussions are unknown.

Key words: Ezetimibe, high-density lipoproteins, low-density lipoproteins, statins.

* Clínica cardiometabólica.

** Estudiantes de 5º año.

Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez,
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia,
Michoacán, México.

Correspondencia: Dr. Jaime Carranza Madrigal. Padre Lloreda 434-1, colonia Centro, CP 58000, Morelia, Michoacán, México. Tels.: (443) 3120-510-144, 3120-014-144. Fax: (443) 3263-925.

E-mail: jcmavocat@yahoo.com.mx

Recibido: enero, 2007. Aceptado: abril, 2007.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

El tratamiento farmacológico de las dislipidemias con estatinas es eficaz en la prevención primaria y secundaria de episodios cardiovasculares.¹⁻³ Además, la relación entre la concentración de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad y el riesgo cardiovascular es lineal y continua, lo que sugiere que a menor cantidad de C-LDL se tendrá menor riesgo cardiovascular;⁴ esto establece metas de tratamiento cada vez más bajas en cuanto a la concentración de dichas lipoproteínas.^{5,6} Sin em-

bargo, a pesar de la eficacia de dichos fármacos, el número de pacientes que alcanza los objetivos es muy bajo.⁷⁻⁹ Por lo tanto, es necesario buscar tratamientos complementarios a las estatinas, para lograr sinergia en su efecto hipolipemiente. La ezetimiba, un inhibidor selectivo de la absorción intestinal de colesterol, parece ser una opción eficaz y segura para adicionar a las estatinas y lograr mayor efecto reductor de C-LDL.^{10,11} Como la mayoría de los pacientes reportados en la bibliografía en grandes estudios multicéntricos son de origen escandinavo o anglosajón, cuya dislipidemia predominante es la elevación de C-LDL con el resto del perfil de lípidos normal, y no corresponden al tipo de dislipidemia predominante en México, se realiza el presente estudio para determinar el efecto de la combinación de ezetimiba más estatinas sobre el perfil de lípidos en pacientes con concentraciones de C-LDL por encima de la meta establecida para ellos de acuerdo con su riesgo cardiovascular⁵ por el *National Cholesterol Education Program* (NCEP).

MATERIAL Y MÉTODO

Se incluyeron 48 pacientes (36 mujeres y 12 hombres) con edad promedio de 61.9 ± 12.6 (desviación estándar) años, rango de 32 a 83 años, todos con concentración de C-LDL por encima de la meta correspondiente a su grado de riesgo de acuerdo con el NECP. El estudio fue observacional, prospectivo, ciego para los evaluadores del laboratorio, y en él se determinaron las concentraciones de lípidos séricos: colesterol total, triglicéridos, colesterol de las lipoproteínas de alta densidad y se calculó el colesterol de LDL mediante la fórmula de Friedewald en un laboratorio certificado por el *American College of Pathologists*, antes y a las ocho semanas de recibir tratamiento con estatina en dosis establecidas por el médico tratante más 10 mg de ezetimiba, ya sea en combinación fija o en formulaciones farmacéuticas separadas. Los criterios de inclusión fueron: concentraciones de C-LDL encima de la meta ya sea en tratamiento previo con estatina sola o vírgenes al tratamiento, triglicéridos menores de 350 mg/dL, y que aceptaran por escrito participar en el estudio. Se excluyó a aquellos pacientes que tomaran ezetimiba, resinas de intercambio aniónico, fibratos o cualquier otra forma de tratamiento hipolipemiente,

con excepción de estatinas, así como aquellos con antecedentes de hipersensibilidad o reacciones adversas a la estatina.

RESULTADOS

De los 48 pacientes, 24 eran diabéticos (50%), 44 hipertensos (91.6%), 27 (67.5%) tenían sobrepeso definido como el índice de masa corporal mayor a 25, 31 (64.5%) tenían los criterios del síndrome metabólico de acuerdo con el NCEP, mayores de 65 años fueron 23 (47.9%), con hipertrigliceridemia definida como concentración de triglicéridos mayor a 150 mg/dL hubo 26 (54.1%), con hipoalfalipoproteinemia, definida como concentración de C-HDL menor a 40 mg/dL, fueron 14 pacientes (29.1%), con meta de C-LDL menor a 100 mg/dL (M 100) eran 27 sujetos (67.5%), 21 con meta mayor de 100 mg/dL, de los cuales uno tenía meta establecida menor a 160 mg/dL y los 20 restantes, menores a 130 mg/dL. El tratamiento hipolipemiente aplicado fue con rosuvastatina, 10 mg más ezetimiba en 21 pacientes (43.7%), simvastatina, 20 mg, más 10 mg de ezetimiba en otros 21 pacientes, y los restantes seis pacientes recibieron otras estatinas (tres atorvastatina 10 mg, dos fluvastatina, 80 mg, y uno pravastatina 20 mg) más 10 mg de ezetimiba.

En el cuadro 1 se muestran los efectos del tratamiento sobre el perfil de lípidos, tanto en el grupo completo de pacientes como en los subgrupos establecidos. Se aprecia cómo en todos los casos hubo descensos significativos de colesterol total y C-LDL. Sobre las concentraciones de C-HDL, hubo descensos significativos en el grupo total y en la mayor parte de los subgrupos con excepción de los hombres, los pacientes con hipoalfalipoproteinemia y los tratados con rosuvastatina más ezetimiba, en donde a pesar de haber tendencia al descenso, ésta no fue significativa. En ningún grupo hubo elevación alguna del C-HDL. Algo similar ocurrió en las concentraciones de triglicéridos, donde hubo descensos significativos en la mayor parte de los grupos de pacientes, salvo en los que no tenían síndrome metabólico ni hipertrigliceridemia, quienes tenían una concentración de entrada menor que sus contrapartes, ni tampoco en los tratados con simvastatina más ezetimiba, donde tampoco hubo descenso de triglicéridos estadísticamente significativo.

Cuadro 1. Valores del perfil de lípidos pre y postratamiento

	CT		C-LDL		C-HDL		TG	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Todos	241 ± 41.7	151.1 ± 50*	159 ± 34.2	76.2 ± 38.5*	46.7 ± 10.4	43 ± 9.7*	179.4 ± 77	138.6 ± 59.2*
Fem.	243.4 ± 41.7	151.6 ± 52.3*	157.9 ± 33.3	78.3 ± 43.4*	47.9 ± 10.1	43.6 ± 9.9*	190.9 ± 84.5	145.1 ± 60.5*
Masc.	232.3 ± 42.4	149.4 ± 44.1*	160.5 ± 38	84.2 ± 31*	43 ± 10.7	41.5 ± 9.3	144.7 ± 28.8	119 ± 52.7*
> 65	236.7 ± 46.1	145.7 ± 41.6*	150.2 ± 34	74 ± 27*	48.3 ± 11.3	44.8 ± 9.3*	194.7 ± 90.9	136.2 ± 50.1*
< 65	244.3 ± 37.8	156 ± 57*	166.2 ± 33.1	78.3 ± 47.2*	45.2 ± 9.5	41.4 ± 9.9*	165.2 ± 56.9	140.8 ± 67.5*
SP	240.9 ± 43.4	144.6 ± 48.9*	159.8 ± 37.5	74.5 ± 39.3*	45.8 ± 9.9	41.2 ± 9.1*	180 ± 79.6	140.3 ± 63.3*
No SP	236.6 ± 38.5	157.2 ± 51.2*	153.8 ± 28.4	85.3 ± 39.9*	48 ± 11.1	45.7 ± 10*	174.8 ± 73.3	130.7 ± 51.9*
DM	237.6 ± 47.8	152 ± 71.3*	153.5 ± 42.6	82.3 ± 58.9*	47.7 ± 10.6	41.7 ± 10.5*	182.4 ± 71.4	142.1 ± 64.4*
No DM	250.5 ± 37.1	156.1 ± 38.5*	168.7 ± 27.8	82.3 ± 30*	45.4 ± 9	43.8 ± 8.9	186 ± 82.4	141.8 ± 57.1*
SM	238.1 ± 44.8	141.6 ± 47.9*	154.6 ± 35	71.6 ± 37.9*	43.9 ± 10.3	39.9 ± 8.5*	200.6 ± 83.8	146.3 ± 61.5*
No SM	245.4 ± 36.2	168.4 ± 50.3*	165.6 ± 32.2	94.8 ± 39.3*	51.7 ± 8.8*	48.7 ± 9.4**	140.6 ± 41.9*	124.5 ± 53.6
HTG	255.8 ± 40.9	158.6 ± 51.7*	164.8 ± 33.8	81.6 ± 42.3*	45.6 ± 9.8	42 ± 10.1*	230.4 ± 70.5	167.3 ± 54.9*
No HTG	222.8 ± 35.9*	142.2 ± 47.5*	151.1 ± 33.8	77.7 ± 37.1*	48 ± 11.1	44.2 ± 9.4*	119 ± 17.4*	104.7 ± 45*
HHDL	221.9 ± 39.3	121.9 ± 28.8*	146.1 ± 28.4	61.2 ± 21.3*	34.9 ± 4.2	33.8 ± 6.6	210.6 ± 104	134.5 ± 61.2*
No HHDL	248.4 ± 40.7+	163.1 ± 52.1**	163.7 ± 35.3+	87.5 ± 43*+	51.5 ± 8*	46.8 ± 8.1**	166.5 ± 59.9	140.3 ± 59.2*
Meta < 100	230.4 ± 43.1	146 ± 56.9*	148.4 ± 35.4	78.5 ± 44.7*	46.5 ± 11.8	40.6 ± 11.3*	178 ± 74.9	142 ± 75.6*
Meta > 100	254.9 ± 36.9+	157.7 ± 39.6*	172.6 ± 27.4+	73.3 ± 29.5*	47 ± 8.4	45.1 ± 8.2*	176.8 ± 69.2	137.9 ± 57.7*
Rosu	251.6 ± 47.4	150 ± 61.4*	168.6 ± 39.8	78.3 ± 49*	44.5 ± 11.3	43.9 ± 11.1	196.5 ± 84.8	138.9 ± 59*
Simva	233.8 ± 37.1	154.7 ± 42.7*	152.4 ± 28.9	81.6 ± 33.8*	51 ± 8.5	45.1 ± 6.2*	152.7 ± 58	133.7 ± 58.3
Otras	226.2 ± 30.4	142.5 ± 30.8*	144.7 ± 21.6	79 ± 23.3*	39 ± 6.7*	32.7 ± 9.2** ²	212.7 ± 88.7	154.7 ± 71

* $p < 0.05$ vs. Pre. * $p < 0.05$ vs. renglón anterior. ² $p < 0.05$ vs. rosuvastatina. CT: colesterol total. TG: triglicéridos.

En 40 de los pacientes (83.3%) se alcanzó la meta de C-LDL, en 21 de los 27 (77.7%) de los que tenían una meta menor a 100 mg/dL y en 19 de los 21 (90.4%) con meta mayor a 100 mg/dL.

En la figura 1 se aprecia el cambio porcentual en el perfil de lípidos, se observa descenso significativo de todos los parámetros evaluados, especialmente la concentración de colesterol total y C-LDL.

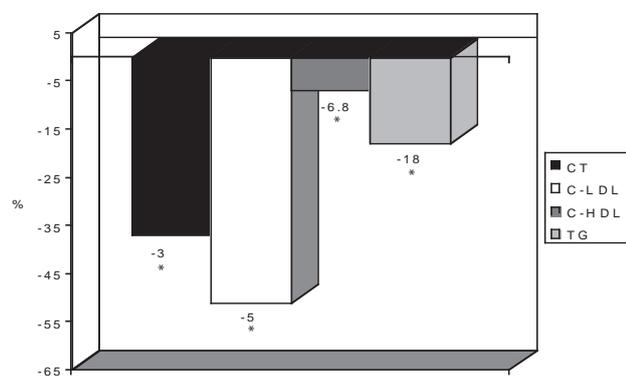


Figura 1. Porcentaje de cambio en lípidos séricos. Grupo total. * $p < 0.05$.

La figura 2 muestra cómo los tratamientos hipolipemiantes redujeron las concentraciones de colesterol total en más de 30% en todos los grupos de pacientes. Del mismo modo hubo descensos significativos de alrededor de 50% en todos los grupos de pacientes (figura 3).

La figura 4 muestra cómo hubo descensos significativos de hasta 12% en el C-HDL, especialmente en el

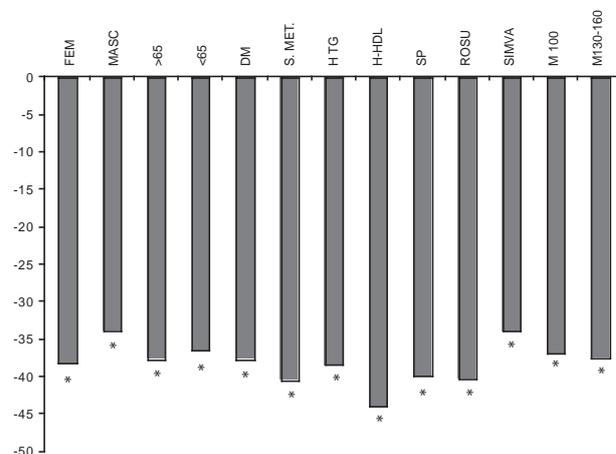


Figura 2. Porcentaje de cambio en colesterol total. * $p < 0.05$.

grupo de diabetes mellitus, M 100 y con el tratamiento con simvastatina.

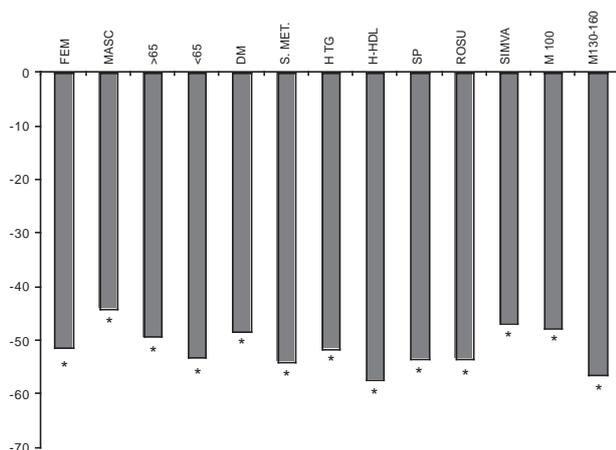


Figura 3. Porcentaje de cambio en colesterol de LDL. * $p < 0.05$.

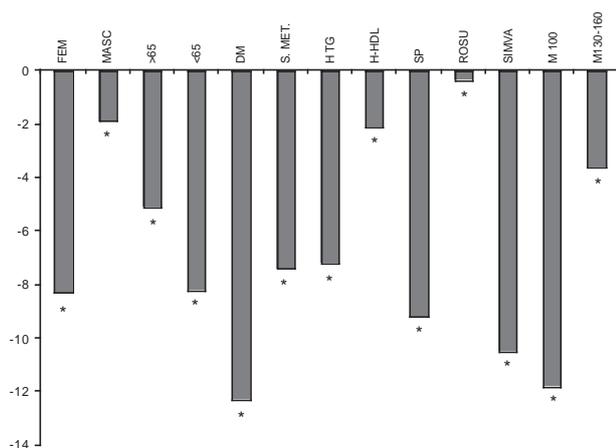


Figura 4. Porcentaje de cambio en colesterol de HDL. * $p < 0.05$.

En la figura 5 se observa que en triglicéridos hay descensos de alrededor de 25%, especialmente en pacientes con hipoalfalipoproteinemia, hipertrigliceridemia, síndrome metabólico, mayores de 65 años y con el tratamiento con rosuvastatina.

DISCUSIÓN

El presente estudio muestra que la combinación de estatinas con ezetimiba provocó descenso general de 51% del C-LDL, y de más de 40% en todos los grupos

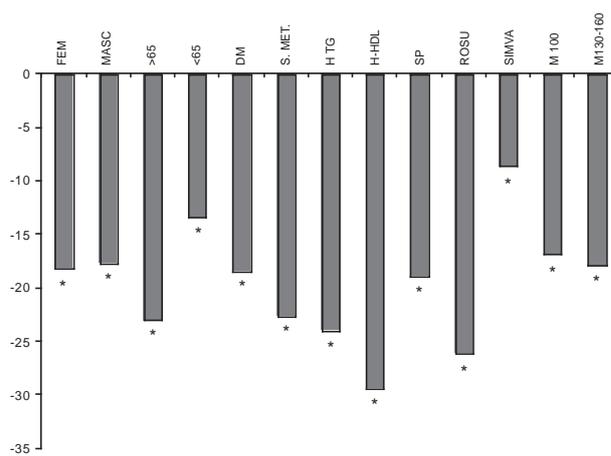


Figura 5. Porcentaje de cambio en triglicéridos. * $p < 0.05$.

de pacientes, superior a lo obtenido con combinaciones de lovastatina 10, 20 y 40 mg más 10 mg de ezetimiba,¹² y similares a las combinaciones con simvastatina 10, 20, 40 y 80 mg más ezetimiba¹³ o atorvastatina en dosis similares¹⁴ en estudios al azar o semejantes al presente, de tipo abierto, en donde se agregó ezetimiba a la estatina prescrita por el médico tratante,¹⁵ además de un importante porcentaje de logro de las metas establecidas de acuerdo con el riesgo cardiovascular. Sobre triglicéridos, en nuestros pacientes el efecto general de reducción de 18% es poco menor al reportado en la bibliografía, que oscila entre 20 y 40%; sin embargo, es similar en nuestros grupos de pacientes con concentraciones basales de triglicéridos más altas como son los con hipoalfalipoproteinemia, hipertrigliceridemia, mayores de 65 años y con síndrome metabólico.

Algo notable es que en nuestros pacientes, en ningún grupo hay incremento significativo del C-HDL, entre 5 y 11% reportado en la bibliografía, tanto en los que asociaron ezetimiba a estatinas como el efecto de ezetimiba sola¹⁰ encontrado de 2.5 a 5%. Por el contrario, salvo en los grupos con hipoalfalipoproteinemia, los hombres, aunque es un grupo muy pequeño, y en aquellos en donde la ezetimiba se asoció a rosuvastatina, en todos los demás grupos hubo descensos significativos de este elemento considerado un protector contra la aterosclerosis.¹⁶ Este hecho puede ser una característica del efecto de la combinación de hipolipemiantes en pacientes con dislipidemia mixta, predominante en nuestro país, y sus repercusiones a largo plazo son

desconocidas, ya que si bien puede ser una respuesta homeostática a la importante reducción de C-LDL obtenida con el tratamiento, debemos recordar también que en este tipo de dislipidemias frecuentemente hay incremento del fenotipo denso de LDL, más susceptible a oxidación subendotelial y más aterogénico,¹⁷ y que se caracteriza por contener menores cantidades de colesterol. Por lo tanto el cálculo de C-LDL puede ser engañoso y no reflejar realmente la cantidad ni el tipo de LDL que se desarrollan como respuesta al tratamiento farmacológico de la dislipidemia. Una alternativa sería la medición de apolipoproteína B, de la cual existe aproximadamente una molécula por cada LDL y refleja con más exactitud el cambio cuantitativo de estas lipoproteínas.¹⁸ Otra opción es evaluar la repercusión vascular del cambio lipídico, ya sea mediante pruebas anatómicas como la medición del espesor de la íntima-media carotídea,¹⁹ o bien pruebas funcionales endoteliales como la vasodilatación influida por flujo,²⁰ ambas mejoradas con el uso de estatinas y otras maniobras reductoras del C-LDL. Aunque aún existe controversia acerca de si estos beneficios se deben a la reducción del C-LDL u otros efectos independientes que las estatinas tienen y que han sido denominados *efectos pleiotrópicos*. Finalmente, una propuesta para contrarrestar el efecto potencialmente adverso sobre C-HDL es considerar la adición de un fibrato al tratamiento de los pacientes con dislipidemia mixta y C-LDL por encima de las metas.²¹

CONCLUSIÓN

El tratamiento con estatinas más ezetimiba provoca importantes reducciones de C-LDL en pacientes mexicanos, con efectos menores pero significativos en triglicéridos, pero una reducción importante en C-HDL cuyas repercusiones se desconocen. La combinación de ezetimiba más rosuvastatina parece ser más efectiva que la ezetimiba más simvastatina en reducción de triglicéridos y probablemente produzca menores decrementos de C-HDL.

REFERENCIAS

- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomized, double-blind trial. *Lancet* 2001;357:577-81.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
- Durrington PN. Dyslipidaemia. *Lancet* 2003;362:717-31.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the 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). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
- Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000;160:459-67.
- Foley KA, et al. Effectiveness of statin titration on low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients at high risk of atherogenic events. *Am J Cardiol* 2003;92:79-81.
- Alpizar M. National survey to determine the percentage of patients who reach the goals established by National Cholesterol Education Program (NCEP) when they are managed with statins. *Diabetes* 2005;54(Suppl 1):A590.
- Bays H, Drehobl M, Rosenblatt S, Toth P, et al. Low-density lipoprotein cholesterol reduction by SCH-58235 (ezetimibe), a novel inhibitor of intestinal cholesterol absorption in 243 hypercholesterolemic subjects: results of a dose-response study. *Atherosclerosis* 2000;151:135.
- Kosoglu T, Meyer I, Musiol B. Pharmacodynamic interaction between the new selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe and simvastatin. *Atherosclerosis* 2000;151:135.
- Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, Lipka LJ, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003;91:418-24.
- Davidson MH, McGarry T, Bettis R. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2125-34.
- Ballantyne CN, Houri J, Notarbartolo A, for the Ezetimibe Study Group. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia. A prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003;107:2409-15.
- Gagné C, Bays HE, Weiss SR, Mata P, for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90:1084-91.

16. Mackness MI, Durrington PN. High-density lipoprotein, its enzymes and its potential to influence lipid peroxidation. *Atherosclerosis* 1995;115:243-53.
17. Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer JC, Aubin F, et al. For the DAIS Group. Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease. The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Circulation* 2003;107:1733-37.
18. Sniderman EA. How, when, and why to use apolipoprotein B in clinical practice. *Am J Cardiol* 2002;90:48-54.
19. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, et al. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol. A randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation* 2002;106:2055-60.
20. De Jongh S, Lilien MR, Roodt J, Stroes ES, et al. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2117-21.
21. Garcia E, Carranza J, Alvarez C. Effects of bezafibrate + simvastatin and bezafibrate + ezetimibe on lipid profile and flow-dependent vasodilation in hypertensive patients with hypertriglyceridemia and low HDL-cholesterol levels. Proceedings of the XVIth Scientific Meeting of the Interamerican Society of Hypertension, Cancun, Q. Roo, Mexico, april 2005:148.